

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7575183号
(P7575183)

(45)発行日 令和6年10月29日(2024.10.29)

(24)登録日 令和6年10月21日(2024.10.21)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/465 (2006.01)	A 6 1 K	31/465
A 2 4 B	15/32 (2006.01)	A 2 4 B	15/32
A 2 4 B	15/38 (2006.01)	A 2 4 B	15/38
A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/72
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
請求項の数 10 (全21頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2018-514451(P2018-514451)	(73)特許権者	596060424
(86)(22)出願日	平成28年9月15日(2016.9.15)		フィリップ・モーリス・プロダクツ・ソ
(65)公表番号	特表2018-528966(P2018-528966		シエテ・アノニム
	A)		スイス国セアシュ - 2 0 0 0 ヌシャテ
(43)公表日	平成30年10月4日(2018.10.4)		ル、ケ、ジャンルノー 3
(86)国際出願番号	PCT/US2016/051963	(74)代理人	100094569
(87)国際公開番号	WO2017/048974		弁理士 田中 伸一郎
(87)国際公開日	平成29年3月23日(2017.3.23)	(74)代理人	100109070
審査請求日	令和1年9月3日(2019.9.3)		弁理士 須田 洋之
審査番号	不服2022-7005(P2022-7005/J1)	(74)代理人	100067013
審査請求日	令和4年5月11日(2022.5.11)		弁理士 大塚 文昭
(31)優先権主張番号	14/856,102	(74)代理人	100086771
(32)優先日	平成27年9月16日(2015.9.16)		弁理士 西島 孝喜
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	上杉 浩
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 吸入可能なニコチン製剤、ならびにその作製方法および使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

吸入に好適な乾燥粉末ニコチン製剤の製造方法であって、前記製剤はニコチン粒子を含み、前記ニコチン粒子は、0 . 5 % ~ 7 % のニコチン塩、8 5 % ~ 9 0 % の少なくとも1種の糖およびロイシンを含み、

前記ニコチン粒子の少なくとも9 0 % が5 μ m未満の空気力学的質量中央径を有し、
前記製造方法は、前記ニコチン塩、前記少なくとも1種の糖、および液体担体を含む流動性混合物から前記ニコチン粒子を調製する工程を含む製造方法。

【請求項 2】

前記ニコチン塩が、ニコチンと、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、カンファースルホン酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、イセチオン酸、乳酸、リンゴ酸、ムチン酸、酒石酸、パラ - トルエンスルホン酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フロロン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ベンゼンスルホン酸（ベシレート）、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギン酸、またはガラクツロン酸を含むカルボン酸との塩である、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

少なくとも1種の糖が、ショ糖、乳糖、マルトース、トレハロースおよびセロビオースからなる群から選択される、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 4】

ロイシンの濃度が、約 0.5% ~ 約 10% の間である、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 5】

少なくとも 1 種の風味成分をさらに含む、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 6】

少なくとも 1 種の治療剤をさらに含む、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 7】

少なくとも 1 種の治療剤が、鎮咳薬である、請求項 6 に記載の製造方法。

【請求項 8】

メントールをさらに含む、請求項 1 に記載の製造方法。

10

【請求項 9】

メントールの濃度が、約 0.5% ~ 約 20% の間である、請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 10】

ミントをさらに含む、請求項 1 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる、2015年9月16日出願の米国特許出願第 14 / 856 , 102 号からの優先権を主張する。

20

【背景技術】

【0002】

喫煙は、呼吸器疾患、例えば、肺気腫、慢性気管支炎、肺感染症および肺癌を含む、多数の疾患だけでなく、様々な心臓病状に寄与するか、またはそれらの原因となる因子であることが判明している、中毒性の習慣である。ヒトの健康に対する喫煙の有害作用についての公共意識の上昇に伴い、その習慣をやめようとする喫煙者の数が増加している。今日では、紙巻きタバコ煙中のニコチンは、脳のニコチン受容体に及ぼすニコチンが有する効果を通して中毒を作り出すことが、科学および医学界において、広く認められている。ほとんどの日常的喫煙者が、タバコ煙中のニコチンの薬理効果に中毒になるか、または依存するようになる。一般にニコチン中毒、特にニコチン欲求を克服する一般的戦略は、紙巻きタバコの喫煙効果を模倣し、続いて段階的に減少させ、最終的に完全に除去することである。

30

喫煙には、可能性のある治療製剤または治療法が模倣しようとしている、いくつかの効果がある。喫煙の最も重要な効果として、喫煙者の気道への紙巻きタバコ煙の化学的および力学的影響、ならびに喫煙者の血液中へのニコチンの吸収がある。喫煙者の気道への紙巻きタバコ煙の化学的および力学的影響により、結果として喫煙者は、ある特定のレベルの満足を経験する。喫煙者の血液中へのニコチンの吸収により、結果としてニコチンが喫煙者の神経系の様々な受容体に達し、次いでこれは、喫煙者が経験するニコチン欲求の知覚に影響を及ぼす。両方の効果は、禁煙療法を求める対象へのニコチン製剤用量の投与によって、模倣され得る可能性がある。完全な除去まで、用量を段階的に減少させることによって、ニコチン中毒は処置され得る。

40

【0003】

ロイシンは、脂肪族イソブチル側鎖を有するアミノ酸である。結果として、ロイシンは、典型的には疎水性アミノ酸として分類される。ヒトの身体はロイシンを合成できず、外来の供給源からロイシンを得る必要があるため、ロイシンは必須アミノ酸である。ロイシンは、様々な代謝的役割を有し、特に、ステロールの形成および筋タンパク質合成の刺激に関与する。乳糖は、牛乳中に見出される二糖であり、2つの残基、ガラクトースおよびグルコースを有する。乳糖は、その物理的特性（例えば、圧縮性）により、医薬用途において、例えば、充填剤として使用される。酒石酸は、多くの植物、例えばブドウおよびバナナ中に、天然に存在する二塩基酸である。酒石酸塩は、酒石酸と塩基性化合物、例えば

50

ニコチンとの塩である。

【0004】

メントールは、公知であり、広く使用されている局所鎮痛剤、充血緩和剤および鎮咳薬である。ほとんどすべての紙巻きタバコが、風味を調節し、咳込みを低減するために、メントールを含有する。紙巻きタバコ中のメントール濃度が3%を超える場合、これはメントール紙巻きタバコと標識される。紙巻きタバコ中でのメントールの使用法としては、タバコ葉への添加が挙げられる。メントールを充填したプラスチックボールを、紙巻きタバコのフィルタ-に備え、次いで紙巻きタバコを喫煙する前に押しつぶすことができる。紙巻きタバコが点火されると、加熱された煙は、メントールを揮発させ、喫煙者の気道へと運搬するように作用する。

10

当技術分野において、ニコチンの改善された製剤、特に、吸入に好適な乾燥粉末製剤への必要性が存在する。本発明は、この必要性を満たす。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

吸入に好適な乾燥粉末ニコチン製剤が、記載される。製剤は、ニコチン、少なくとも1種の糖および少なくとも1種のアミノ酸を含む。一実施形態では、ニコチンは、少なくとも1種のニコチン塩を含む。別の実施形態では、少なくとも1種のニコチン塩は、ニコチン酒石酸塩である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約0.5%~約10%の間である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約0.7%~約5%の間である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約0.5%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約0.7%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約1%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約1.5%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約2%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約2.5%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約3%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約3.5%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約4%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約4.5%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約5%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約10%である。一実施形態では、少なくとも1種の糖は、乳糖である。一実施形態では、乳糖の濃度は、約50%~約80%の間である。別の実施形態では、乳糖の濃度は、約50%~約99%の間である。別の実施形態では、乳糖の濃度は、少なくとも約50%である。別の実施形態では、乳糖の濃度は、約85%である。別の実施形態では、乳糖の濃度は、約90%である。一実施形態では、少なくとも1種のアミノ酸は、ロイシンである。一実施形態では、ロイシンの濃度は、約0.5%~約10%の間である。一実施形態では、ロイシンの濃度は、約10%である。一実施形態では、製剤は、少なくとも1種の風味成分をさらに含む。一実施形態では、製剤は、少なくとも1種の治療剤をさらに含む。一実施形態では、少なくとも1種の治療剤は、鎮咳薬である。一実施形態では、製剤は、メントールをさらに含む。一実施形態では、メントールの濃度は、約0.5%~約20%の間である。一実施形態では、製剤は、ミントをさらに含む。一実施形態では、ミントの濃度は、約0.5%~約20%の間である。一実施形態では、ミントの濃度は、約0.5%である。

20

30

40

【0006】

対象によって吸入されることになる製剤中のニコチンの量およびメントールの量を制御する方法もまた、記載される。方法は、製剤中のニコチンの所望の濃度を特定するステップ、製剤中のニコチンの所望の総用量を特定するステップ、製剤中のメントールの所望の濃度を特定するステップ、製剤中のメントールの所望の総用量を特定するステップ、ならびにある量の製剤を対象に提供するステップであって、その量の製剤中のニコチン粒子の総量が、ニコチンの特定された総用量と等しく、かつその量の製剤中のメントール粒子の総量が、メントールの特定された総用量と等しくなるように、製剤がニコチン粒子およびメントール粒子を含み、製剤が、ニコチンの特定された所望の濃度メントールのおよび特定された所望の濃度を有する、提供するステップを含む。一実施形態では、ニコチンは、

50

少なくとも１種のニコチン塩を含む。別の実施形態では、少なくとも１種のニコチン塩は、ニコチン酒石酸塩である。一実施形態では、製剤は、少なくとも１種の糖をさらに含む。一実施形態では、少なくとも１種の糖は、乳糖である。一実施形態では、製剤は、少なくとも１種のアミノ酸をさらに含む。一実施形態では、少なくとも１種のアミノ酸は、ロイシンである。一実施形態では、製剤は、少なくとも１種の治療剤をさらに含む。一実施形態では、製剤は、少なくとも１種の風味成分をさらに含む。一実施形態では、製剤は、乾燥粉末吸入器により、対象に送達される。

【０００７】

各用量について、一回の吸入当たりのメントールの一定量を維持しながら、複数の用量にわたって、様々な投与量のニコチンを、対象に送達する方法もまた、記載される。方法は、基本メントール濃度を有するニコチン製剤中のニコチンの所望の濃度を特定するステップ、ニコチンの特定された濃度を有するニコチン粒子および基本メントール濃度を有するメントール粒子を含む、ある量の製剤を含む第１の用量を用意するステップ、ならびにニコチン粒子を含む、ある量の製剤を含む少なくとも１つのさらなる用量を用意するステップであって、少なくとも１つのさらなる用量が、第１の用量中の製剤よりも多いニコチン粒子、または第１の用量中の製剤よりも少ないニコチン粒子を含み、第１の用量中と同じ基本メントール濃度を含む、ステップを含む。一実施形態では、ニコチンは、少なくとも１種のニコチン塩を含む。一実施形態では、少なくとも１種のニコチン塩は、ニコチン酒石酸塩である。一実施形態では、製剤は、少なくとも１種の糖をさらに含む。別の実施形態では、少なくとも１種の糖は、乳糖である。一実施形態では、製剤は、少なくとも１種のアミノ酸をさらに含む。一実施形態では、少なくとも１種のアミノ酸は、ロイシンである。一実施形態では、製剤は、少なくとも１種の治療剤をさらに含む。一実施形態では、製剤は、少なくとも１種の風味成分をさらに含む。一実施形態では、製剤は、乾燥粉末吸入器により、対象に送達される。

【０００８】

乾燥粉末ニコチン製剤を送達するためのキットもまた、記載される。キットは、ニコチン粒子を含む、少なくともある量のニコチン製剤および指示資料を含む。

本発明の好ましい実施形態の以下の詳細な説明は、添付の図面とともに読む場合、より良好に理解される。本発明を例示する目的で、目下好ましい実施形態を、図面に示す。しかしながら、本発明は、図面に示す実施形態の厳密な構成および機器類に限定されないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】所望の量のニコチンおよび所望の量のメントールを、対象に送達するための例示的な方法を図示するフローチャートである。

【図２】用量当たりのメントールの一定レベルを維持しながら、減少されたかまたは増加された投与量のニコチンを、複数の用量にわたって対象に送達するための例示的な方法を図示するフローチャートである。

【図３】メントールの量を増加させながら、一定量のニコチンを送達する、本発明の例示的な製剤を図示する表である。

【図４】メントールの一定量を維持しながら、ニコチンの量を減少させて送達する、本発明の例示的な製剤を図示する表である。

【図５】乾式混合ステップを含む、本発明の製剤を製造する例示的な方法を図示するフローチャートである。

【図６】湿式混合ステップを含む、本発明の製剤を製造する例示的な方法を図示するフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

本発明は、ニコチンを含む乾燥粉末製剤、これを使用するための方法、およびこれを作製するための方法を提供する。乾燥粉末製剤は、賦形剤、治療剤および風味成分をさらに

10

20

30

40

50

含み得る。乾燥粉末製剤は、乾式プロセスおよび湿式プロセスによって製造され得る。

【 0 0 1 1 】

定義

他所に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本発明の実施または試験において、本明細書に記載のものと類似のまたは均等な任意の方法および材料を使用することができるが、好ましい方法および材料が記載される。

本明細書で使用される場合、以下の用語のそれぞれは、この項におけるその用語と関連する意味を有する。

冠詞「1つの(a)」および「1つの(an)」は、本明細書において、その冠詞の文法上の目的語のうちの1つまたは1つ超(すなわち、少なくとも1つ)を指すために使用される。例として、「1つの要素(an element)」とは、1つの要素または1つ超の要素を意味する。

10

【 0 0 1 2 】

本明細書において使用される場合、「約」は、測定可能な値、例えば、量、時間的な期間等を指す場合、指定された値から $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、および $\pm 0.1\%$ の変動を包含することが意図され、このような変動は適切である。

本明細書で使用される場合、用語「組成物」とは、本発明において有用な少なくとも1種の化合物または分子と、1種または複数の異なる化合物、分子または材料との混合物を指す。

20

【 0 0 1 3 】

本明細書で使用される場合、用語「製剤量」とは、乾燥粉末吸入器とともに使用される使い捨て容器、例えばカプセルもしくはプリスターパックに詰められた乾燥粉末ニコチン製剤の総量もしくは部分量、または乾燥粉末吸入器の送達チャンバーもしくはコンパートメントに装填され得る、包装されていない乾燥粉末ニコチン製剤の総量もしくは部分量を指す。

本明細書で使用される場合、「吸入」とは、典型的には乾燥粉末吸入器からある量のニコチン乾燥粉末製剤を吸入する動作を指し、例えば、単一回の吸入または複数回の吸入を意味し得る。

本明細書で使用される場合、「指示資料」には、その指定された使用のための、本発明の組成物および方法の有用性を伝えるために使用され得る、物理または電子出版物、記録、図表または任意の他の表現媒体が含まれる。本発明のキットの指示資料は、例えば、組成物を含有する容器に貼り付けられてもよく、組成物を含有する容器と一緒に輸送されてもよい。あるいは、指示資料は、指示資料および組成物が受容者によって協同的に使用されることを意図して、容器とは別個に送達されてもよい。

30

【 0 0 1 4 】

用語「薬学的に許容される」とは、薬理的/毒性学的な観点から患者に許容され、組成、製剤、安定性、患者受容および生物学的利用能に関する物理学的/化学的な観点から、製造する薬剤師に許容されるような特性および/または物質を指す。「薬学的に許容される」とは、担体を指して、有効成分の生物学的活性の有効性に干渉せず、それが投与される宿主に毒性でない媒体を意味する場合もある。本発明の実施に使用される医薬組成物中に含まれ得る、他のさらなる成分は、当技術分野で公知であり、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)に記載されている。

40

他に記述されない限り、粒子の記載されたサイズまたはサイズ範囲は、粒子または粒子のセットの空気力学的質量中央径(MMAD)とみなされるべきである。このような値は、特徴づけられる粒子と同じ空気力学的挙動を有する、 1 gm/cm^3 の密度を有する球体の直径として定義される、空気力学的粒子径の分布に基づく。本明細書に記載の粒子は、密度および形状が様々であり得るので、粒子のサイズはMMADとして表され、これは粒子の実際の直径ではない。

50

本開示を通して、本発明の様々な態様が範囲形式で提示され得る。範囲形式での記載は、単に利便性および簡潔さのためであって、本発明の範囲に対する確固たる限定として解釈されるべきではないことが理解されるべきである。したがって、範囲の記載は、具体的に開示されたすべての可能な部分範囲ならびにその範囲内の個々の数値を有するとみなされるべきである。例えば、1～6という範囲の記載は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6等の具体的に開示された部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数、例えば1、2、2.7、3、4、5、5.3、6、ならびにそれらの間の任意の全増分および部分増分を有するとみなされるべきである。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

【0015】

組成物および化合物

一態様では、本発明は、吸入に好適な乾燥粉末ニコチン製剤に関する。一実施形態では、ニコチンは、遊離塩基として製剤中に存在する。別の実施形態では、製剤は、ニコチン塩を含む。このような一実施形態では、ニコチン塩は、ニコチン酒石酸塩である。別の実施形態では、ニコチン塩は、ニコチン酒石酸水素である。他の実施形態では、ニコチン塩は、無機酸、有機酸、溶媒和物、水和物またはこれらのクラスレートを含む、任意の好適な非毒性酸から調製され得る。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、酢酸、ヘキサフルオロリン酸、クエン酸、グルコン酸、安息香酸、プロピオン酸、ブタン酸、サリチル酸硫酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、アルソン酸、パモ酸、p-トルエンスルホン酸およびメシル酸である。適切な有機酸は、例えば、有機酸の脂肪族、芳香族、カルボンおよびスルホンクラスから選択され得、その例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、カンファースルホン酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、イセチオン酸、乳酸、リンゴ酸、ムチン酸、酒石酸、パラ-トルエンスルホン酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フロロン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ベンゼンスルホン酸（ベシレート）、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギン酸、ガラクトン酸等である。

【0016】

別の態様では、本発明は、糖をさらに含む、吸入に好適な乾燥粉末ニコチン製剤に関する。一実施形態では、糖は、二糖である。一実施形態では、二糖は、ショ糖、乳糖、マルトース、トレハロースおよびセロビオースからなる群から選択される。一実施形態では、糖は、乳糖である。

【0017】

一態様では、本発明は、アミノ酸をさらに含む、吸入に好適な乾燥粉末ニコチン製剤に関する。一実施形態では、アミノ酸は、ヒスチジン、アラニン、イソロイシン、アルギニン、ロイシン、アスパラギン、リシン、アスパラギン酸、メチオニン、システイン、フェニルアラニン、グルタミン酸、トレオニン、グルタミン、トリプトファン、グリシン、バリン、ピロリジン、プロリン、セレノシステイン、セリンおよびチロシンからなる群から選択される。一実施形態では、アミノ酸は、ロイシンである。

【0018】

一態様では、本発明は、風味成分をさらに含む、吸入に好適な乾燥粉末ニコチン製剤に関する。一実施形態では、風味成分は、天然矯味剤、天然のものと同一の矯味剤または人工矯味剤に由来する。風味成分または風味の非限定例としては、バナナ、サクランボ、シナモン、果実、ブドウ、オレンジ、セイヨウナシ、パイナップル、バニラ、イチャクソウ、イチゴおよびミントが挙げられる。一実施形態では、風味成分は、メントールである。別の実施形態では、風味成分は、ミントである。

【0019】

当業者であれば理解するように、ミントとは一般に、ただしこれらに限定されることなく、シソ科植物の属に関連するありとあらゆる風味を指す。一実施形態では、ミントは、天然の抽出物である。別の実施形態では、ミントは、市販の製剤、例えば、Intern

10

20

30

40

50

ational Flavors & Fragrancesによって供給されるCool mint Trusil Flavouring Powderである。一実施形態では、ミントは、1つの物質である。別の実施形態では、ミントは、物質の混合物である。一実施形態では、ミントは、メントールを含む。別の実施形態では、ミントは、trans-メントンを含む。別の実施形態では、ミントは、ピネンを含む。別の実施形態では、ミントは、イソメントンを含む。別の実施形態では、ミントは、リモネンを含む。別の実施形態では、ミントは、ユーカリプトールを含む。別の実施形態では、ミントは、ピナ-2(3)-エンを含む。別の実施形態では、ミントは、酢酸メンチルを含む。別の実施形態では、ミントは、シネオールを含む。別の実施形態では、ミントは、4,5,6,7-テトラヒドロ-3,6-ジメチルベンゾフランを含む。別の実施形態では、ミントは、ピナ-2(10)-エンを含む。別の実施形態では、ミントは、ジペンテンを含む。別の実施形態では、ミントは、d-リモネンを含む。別の実施形態では、ミントは、(R)-p-メンタ-1,8-ジエンを含む。

10

【0020】

一態様では、本発明は、鎮咳薬をさらに含む、吸入に好適な乾燥粉末ニコチン製剤に関する。一実施形態では、鎮咳薬は、メントールである。別の実施形態では、鎮咳薬は、ミントである。

当業者であれば理解するように、メントールおよび/またはミントは、製剤中で複数の役割を果たし得る。一実施形態では、メントールは、風味付け成分である。別の実施形態では、メントールは、治療剤、例えば鎮咳薬である。一実施形態では、ミントは、風味付け成分である。別の実施形態では、ミントは、治療剤、例えば鎮咳薬である。

20

【0021】

製剤

本発明は、吸入に好適な、ニコチンの乾燥粉末製剤に関する。一実施形態では、製剤は、ニコチン粒子を含む。別の実施形態では、製剤は、賦形剤をさらに含む。別の実施形態では、製剤は、治療剤をさらに含む。別の実施形態では、製剤は、風味成分をさらに含む。

【0022】

本明細書で企図されるように、ニコチンの任意の形態が、ニコチンをベースとする成分として使用され得る。好ましくは、使用されるニコチンの形態は、患者の肺への急速な取込みを達成するものである。粒子に形成され得るニコチンの形態が好ましい。粉碎、または糖もしくは他の成分と共粉碎され得るニコチンの形態も使用され得る。別の実施形態では、ニコチンは、糖または他の成分とブレンドされる。一実施形態では、ニコチンは塩であり、これは室温で固体である。ニコチンは、さらに、薬理学的に活性な、ニコチンの類似体もしくは誘導体であってもよく、単独もしくは他の活性物質との組合せでのいずれかでニコチン効果を模倣する物質であってもよい。ニコチンが塩基である場合、これは液体担体、例えば水に添加され、混合されて概して均質な液体混合物が生成され得、これは次いで、様々な方法によって乾燥されて、乾燥微粒子製剤が形成され得る。他の実施形態では、液体担体に可溶性または混和性である、ニコチンの形態も使用され得る。例えば、ニコチンはニコチン塩基であってもよく、これは室温で、水に混和性である液体である。あるいは、ニコチン塩基はオイル製剤であってもよい。

30

40

【0023】

一態様では、本発明は、吸入に好適な乾燥粉末ニコチン製剤であって、ニコチンの濃度が、約0.5%~約10%の間である、製剤に関する。別の態様では、本発明は、吸入に好適な乾燥粉末ニコチン製剤であって、ニコチンの濃度が、約0.7%~約5%の間である、製剤に関する。一実施形態では、ニコチンの濃度は、約0.5%である。一実施形態では、ニコチンの濃度は、約0.7%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約1%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約1.5%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約2%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約2.5%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約3%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約3.5%である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約4%であ

50

る。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 4 . 5 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 5 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 5 . 5 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 6 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 6 . 5 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 7 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 7 . 5 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 8 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 8 . 5 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 9 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 9 . 5 % である。別の実施形態では、ニコチンの濃度は、約 1 0 % である。

【 0 0 2 4 】

一実施形態では、製剤は、粒子の M M D に基づいて、実質的に約 1 ~ 1 0 μ m の間にサイズ調整されたニコチン粒子（本明細書において、ニコチンをベースとする成分とも称する）を含む。なお別の実施形態では、製剤は、実質的に約 1 ~ 7 μ m の間にサイズ調整されたニコチン粒子を含む。別の実施形態では、製剤は、実質的に約 2 ~ 5 μ m の間にサイズ調整されたニコチン粒子を含む。なお別の実施形態では、製剤は、実質的に約 2 ~ 3 μ m の間にサイズ調整されたニコチン粒子を含む。約 1 μ m 未満のサイズまたは約 2 μ m 未満のサイズのニコチン粒子を選択的に制限するかまたは除外することによって、本発明の製剤は、対象がニコチンを環境中に吐き戻す能力を除去するかまたは少なくとも低減し、これによって副流煙中に含有されるニコチンの生成を効果的に低減するかまたは除去する。さらに、呼吸可能ではないニコチン粒子を選択的に制限するかまたは除外することによって、本発明の製剤は、より大きい気道、中咽頭、声門声帯、および口腔により近位のまたはより接近した他の解剖学的領域に取込まれたニコチン粒子によって生じる、望ましくない刺激を低減する。したがって、一部の実施形態では、ニコチン粒子サイズ範囲内で最小の粒子は、少なくとも約 1 μ m、少なくとも約 1 . 1 μ m、少なくとも約 1 . 2 μ m、少なくとも約 1 . 3 μ m、少なくとも約 1 . 4 μ m、少なくとも約 1 . 5 μ m、少なくとも約 1 . 6 μ m、少なくとも約 1 . 7 μ m、少なくとも約 1 . 8 μ m、少なくとも約 1 . 9 μ m、または少なくとも約 2 μ m である。一部の実施形態では、ニコチン粒子サイズ範囲内で最大の粒子は、約 1 0 μ m 以下、約 7 μ m 以下、約 6 μ m 以下、約 5 μ m 以下、約 4 . 5 μ m 以下、約 4 μ m 以下、約 3 . 5 μ m 以下、または約 3 μ m 以下である。ある特定の実施形態では、ニコチン粒子の約 1 0 % 以下が、約 1 μ m 未満である。ある特定の実施形態では、ニコチン粒子の約 1 0 % 以下が、約 2 μ m 未満である。他の実施形態では、ニコチン粒子の少なくとも 9 0 % が、約 1 0 μ m 未満である。他の実施形態では、ニコチン粒子の少なくとも 9 0 % が、約 7 μ m 未満である。他の実施形態では、ニコチン粒子の少なくとも 9 0 % が、約 5 μ m 未満である。一実施形態では、ニコチン粒子の約 1 0 % 以下が約 1 μ m 未満であり、ニコチン粒子の少なくとも 9 0 % が約 1 0 μ m 未満である。一実施形態では、ニコチン粒子の約 1 0 % 以下が約 1 μ m 未満であり、ニコチン粒子の少なくとも 9 0 % が約 7 μ m 未満である。一実施形態では、ニコチン粒子の約 1 0 % 以下が約 2 μ m 未満であり、ニコチン粒子の少なくとも 9 0 % が約 5 μ m 未満である。一実施形態では、ニコチン粒子の約 1 0 % 以下が約 2 μ m 未満であり、ニコチン粒子の少なくとも 9 0 % が約 3 μ m 未満である。

【 0 0 2 5 】

当業者によって理解されるであろうように、本明細書に記載の粒子サイズ範囲は、絶対的な範囲ではない。例えば、約 2 ~ 5 μ m のサイズ範囲の、本発明のニコチン粒子混合物は、約 2 ~ 5 μ m の範囲よりも小さいかまたは大きい一部の粒子を含有し得る。一実施形態では、本発明の製剤の任意の特定の成分について提示される粒子サイズの値は、D 9 0 値を表し、ここで、混合物の粒子サイズのうち 9 0 % は、D 9 0 値未満である。別の実施形態では、粒子サイズ範囲は、粒子サイズ分布（P S D）を表し、ここで、混合物の粒子の百分率は列挙された範囲に収まる。例えば、約 2 ~ 5 μ m のニコチン粒子サイズ範囲は、粒子のうち少なくとも 5 0 % が約 2 ~ 5 μ m の範囲であるニコチン粒子の混合物を表し得るが、より高い百分率、例えばこれらに限定されないが、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 % またはさらには 9 9 % がより好ましい。

【 0 0 2 6 】

ニコチンをベースとする成分の粒子は、球状または所望の任意の他の形状であってよいことが認識されるべきである。一実施形態では、粒子はでこぼこした、または「くぼみのある」表面を有する。このような実施形態では、でこぼこした表面は、さらなる成分がニコチン粒子にくっつき、均一なコーティングを生成する能力を増加し得る。例えば、さらなる成分は、治療剤、例えば、咳嗽受容体にぶつかるすべてのニコチン粒子がメントールでコーティングされることを保証し、これにより咳嗽反射を抑制する、メントールであり得る。でこぼこした表面によりまた、粒子が空気中を移動する際に相対乱流が生じ、したがって、粒子に揚力がもたらされ得る。このような実施形態では、このような形状を有する粒子は、対象によって吸入される空気に、より容易にのり、かつのったままになり、これによってニコチンをベースとする成分の粒子が対象の肺胞および気道に移動し、そこで保持される能力が改善され得る。

10

【 0 0 2 7 】

一実施形態では、製剤は、アミノ酸を含む。一実施形態では、アミノ酸はロイシンである。一実施形態では、ロイシンは、本発明の組成物の劣化を任意の程度低減することによって、安定剤として作用する。別の実施形態では、ロイシンは、その緩衝能によって緩衝剤として作用することによって、本発明の組成物の劣化を防ぐ。別の実施形態では、ロイシンは、粉末流動性向上剤として作用する。別の実施形態では、本発明の組成物中のロイシンは、粉末の流れを改善する。別の実施形態では、本発明の組成物中のロイシンは、対象によって吸入される空気に、粉末製剤の粒子がより容易にのるようにし、かつのったままにさせ、これによって組成物粒子が肺胞および気道に移動し、そこで保持される能力を改善する。一実施形態では、製剤中のロイシンの百分率は、0.5%~10%の間である。一部の実施形態では、製剤中のロイシンの百分率は、1.5%~2.5%の間である。他の実施形態では、製剤中のロイシンの百分率は、0.5%~2.5%の間である。なお他の実施形態では、製剤中のロイシンの百分率は、1.5%~5%の間である。一実施形態では、製剤中のロイシンの百分率は、約2.5%である。別の実施形態では、製剤中のロイシンの百分率は、約5%である。別の実施形態では、製剤中のロイシンの百分率は、約7.5%である。別の実施形態では、製剤中のロイシンの百分率は、約10%である。

20

【 0 0 2 8 】

一実施形態では、製剤は、賦形剤をさらに含む。本明細書で企図されるように、賦形剤の一実施形態は、増量剤である。増量剤は、一般に室温で固体である、吸入可能な糖を含み得る。糖は、微粒子製剤に、単独で粉碎されるかまたはニコチン成分と共に粉碎され得る。糖は、液体担体、例えば水に可溶でもあり得る。限定なしに、好適な糖の例は、乳糖、ショ糖、ラフィノース、トレハロース、フルクトース、ブドウ糖、グルコース、マルトース、レシチン、マンニトールまたはこれらの組合せである。一実施形態では、糖は、乳糖である。別の実施形態では、乳糖は、粗乳糖である。別の実施形態では、糖は、アルファー水和物乳糖である。糖は天然糖であっても合成糖であってもよく、糖の任意の類似体または誘導体を含んでもよい。賦形剤として承認された、任意の形態の糖が、ニコチンをベースとする成分の生成における担体として使用され得ることが認識されるべきである。必要ではないが、糖は、好ましくは、当業者であれば理解するように、医薬品グレードのものである。好ましくは、使用されて、単独で粉碎されるか、ニコチン成分と共に粉碎されるか、または流動性混合物が作り出される医薬品グレードの糖は、球状化されていない糖である。医薬品グレードの糖は、ニコチンとの乾式または湿式混合の前に、球状化されていない形態で調製され得る。例えば、医薬品グレードの糖は、凍結乾燥、粉碎、微粒子化等によって、球状化されていない形態で、まず調製され得る。ある特定の実施形態では、医薬品グレードの糖は、粉碎、バッシング、摩砕、圧搾、切断、ふるい分け、または最終的に糖の粒子サイズを減少させ、球状化されていない糖をもたらす、当業者によって理解されるような他の物理的分解プロセスに供され得る。

30

40

【 0 0 2 9 】

ニコチン対使用される糖の比率には制限がなく、使用される実際の比率は、ニコチンを

50

ベースとする成分の粒子において所望されるニコチンの濃度に基づくことが認識されるべきである。したがって、一実施形態では、糖の濃度は、少なくとも約 50 % である。別の実施形態では、糖の濃度は、約 50 % ~ 約 99 % の間である。別の実施形態では、糖の濃度は、約 85 % である。別の実施形態では、糖の濃度は、約 90 % である。

【0030】

別の実施形態では、製剤は、本発明において有用な化合物がその意図された機能を実行し得るように、対象内または対象に、本発明において有用な化合物を運搬または輸送するのに関与する、任意の薬学的に許容される材料、組成物または担体、例えば、液体もしくは固体充填剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、希釈剤、増粘剤、溶媒または封入材料である賦形剤をさらに含み得る。一実施形態では、製剤は、安定化剤をさらに含む。各材料は、ニコチンを含む、製剤の他の成分と適合性であり、対象に有害でないという意味で「許容される」ものでなくてはならない。本発明の製剤に有用であり得る一部の材料としては、薬学的に許容される担体、例えば、糖、例えば、乳糖、グルコースおよびショ糖；デンプン、例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびアセチルセルロース；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックス；オイル、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；界面活性剤；アミノ酸、例えば、ロイシン、L-ロイシン、D-ロイシン、DL-ロイシン、イソロイシン、リシン、バリン、アルギニン、アスパラギン酸、トレオニン、メチオニン、フェニルアラニン；アルギン酸；アミノ酸の誘導体、例えば、アミノ酸の誘導体、例えば、アスパルテームまたはアセスルファム K；パイロジェンを含まない水；等張食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；ならびに医薬品製剤において用いられる他の非毒性適合性物質が挙げられる。製剤に有用であり得る、他の薬学的に許容される材料としては、ニコチンまたは本発明において有用な任意の他の化合物の活性と適合性であり、対象に生理的に許容される、ありとあらゆるコーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、ならびに吸収遅延剤等が挙げられる。それらの化合物の薬学的に許容される塩を含む、補助的に活性な化合物も、組成物に組み込まれ得る。本発明の実施において使用される組成物に含まれ得る、他のさらなる成分は、当技術分野で公知であり、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)に記載されている。

【0031】

一実施形態では、本発明の製剤は、治療剤をさらに含み得る。一実施形態では、さらなる鎮咳薬成分は、メントールである。一実施形態では、製剤中のメントールの濃度は、約 0.5 % ~ 約 20 % の間である。本明細書で企図されるように、メントールの任意の形態、例えばメントールの固体形態が、本発明において有用なメントール粒子、粉末、溶液または懸濁液に加工するために使用され得る。メントールの固体形態の非限定例としては、粉末、結晶、固化蒸留物、フレークおよび圧縮物が挙げられる。一実施形態では、メントールは、結晶の形態である。メントールは、当技術分野で公知の任意の方法を使用して、約 5 μm ~ 約 10 μm の範囲のサイズの粒子に加工され得る。一部の実施形態では、メントールは、加工のために、さらなる液体または固体添加物と混合される。微粒子添加物も、さらに使用され得る。一実施形態では、メントールは、二酸化ケイ素と混合される。別の実施形態では、メントールは、糖、例えば乳糖と混合される。湿式プロセスの一部の実施形態では、メントールは液体担体中で加工される。別の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分は、ミントである。一実施形態では、製剤中のミントの濃度は、約 0.5 % ~ 約 20 % の間である。別の実施形態では、製剤中のミントの濃度は、約 0.5 % である。本明細書で企図されるように、ミントの任意の形態、例えばミントの固体形態が、本発明におい

10

20

30

40

50

て有用なミント粒子、粉末、溶液または懸濁液に加工するために使用され得る。

【 0 0 3 2 】

一実施形態では、治療剤は、実質的に $5 \sim 10 \mu\text{m}$ の間にサイズ調整された粒子を有する鎮咳薬成分を含み得る。別の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分は、ベンゾカインを含み得る。さらなる鎮咳薬成分は、咳を鎮めるための認可された任意の化合物を含み得ることが認識されるべきである。 $5 \sim 10 \mu\text{m}$ の間のメントール粒子を選択的に含むことによって、これらの呼吸に適さないメントール粒子は、対象の上気道中の咳を低減することができる。したがって、一部の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子サイズ範囲内で最小の粒子は、少なくとも約 $5 \mu\text{m}$ 、少なくとも約 $6 \mu\text{m}$ 、少なくとも約 $7 \mu\text{m}$ 、または少なくとも約 $8 \mu\text{m}$ である。一部の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子サイズ範囲内で最大の粒子は、約 $10 \mu\text{m}$ 以下、約 $9 \mu\text{m}$ 以下、約 $8 \mu\text{m}$ 以下、または約 $7 \mu\text{m}$ 以下である。ある特定の実施形態では、さらなる鎮咳薬粒子の約 10% 以下が、約 $5 \mu\text{m}$ 未満である。他の実施形態では、さらなる鎮咳薬粒子の少なくとも 90% が、約 $10 \mu\text{m}$ 未満である。他の実施形態では、さらなる鎮咳薬粒子の少なくとも 90% が、約 $8 \mu\text{m}$ 未満である。一実施形態では、さらなる鎮咳薬粒子の約 10% 以下が $4 \mu\text{m}$ 未満であり、さらなる鎮咳薬粒子の少なくとも 90% が約 $10 \mu\text{m}$ 未満である。一実施形態では、さらなる鎮咳薬粒子の約 10% 以下が約 $5 \mu\text{m}$ 未満であり、さらなる鎮咳薬粒子の少なくとも約 90% が約 $8 \mu\text{m}$ 未満である。好ましい実施形態では、さらなる鎮咳薬成分は、実質的に $5 \sim 10 \mu\text{m}$ の範囲の粒子で構成されるが、さらなる鎮咳薬成分はより幅広い範囲の粒子を含んでもよい。一実施形態では、さらなる鎮咳薬成分は $5 \sim 25 \mu\text{m}$ の範囲の粒子を含み得る。別の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分は、実質的に $5 \sim 50 \mu\text{m}$ の範囲の粒子を含む。なお別の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分は、実質的に $5 \sim 100 \mu\text{m}$ の範囲の粒子を含む。

【 0 0 3 3 】

別の実施形態では、本発明の製剤は、実質的に $10 \sim 200 \mu\text{m}$ の間にサイズ調整された粒子を有するさらなる鎮咳薬成分をさらに含み得る。このさらなる鎮咳薬成分は、既に議論した $5 \sim 10$ の範囲のさらなる鎮咳薬成分の代わりに、またはこれに加えて、製剤に添加され得る。したがって、本発明の製剤は、2種のさらなる鎮咳薬成分を含み得、ここで、各さらなる鎮咳薬成分は、実質的に異なる粒子サイズ分布を有する。 $10 \sim 200 \mu\text{m}$ のさらなる鎮咳薬成分は、中咽頭、声門声帯、および咳を引き起こし得るかまたは他の望ましくない感覚を引き起こし得る受容体を含む、口腔により近位のまたはより接近した他の解剖学的領域の刺激によって生じる咳を低減し得る。本明細書で企図されるように、これらのより大きい粒子は、実質的に声門下気道に進入することができない。したがって、一部の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子サイズ範囲内で最小の粒子は、少なくとも約 $10 \mu\text{m}$ 、少なくとも約 $12 \mu\text{m}$ 、少なくとも約 $20 \mu\text{m}$ 、少なくとも約 $30 \mu\text{m}$ 、または少なくとも約 $50 \mu\text{m}$ である。一部の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子サイズ範囲内で最大の粒子は、約 $200 \mu\text{m}$ 以下、約 $150 \mu\text{m}$ 以下、約 $120 \mu\text{m}$ 以下、約 $100 \mu\text{m}$ 以下、約 $90 \mu\text{m}$ 以下、または約 $80 \mu\text{m}$ 以下である。ある特定の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子の約 10% 以下が、約 $10 \mu\text{m}$ 未満である。ある特定の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子の約 10% 以下が、約 $20 \mu\text{m}$ 未満である。他の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子の少なくとも 90% が、約 $200 \mu\text{m}$ 未満である。他の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子の少なくとも 90% が、約 $150 \mu\text{m}$ 未満である。他の実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子の少なくとも 90% が、約 $100 \mu\text{m}$ 未満である。一実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子の約 10% 以下が $10 \mu\text{m}$ 未満であり、さらなる鎮咳薬成分の粒子の少なくとも 90% が約 $200 \mu\text{m}$ 未満である。一実施形態では、さらなる鎮咳薬成分の粒子の約 10% 以下が約 $12 \mu\text{m}$ 未満であり、さらなる鎮咳薬成分の粒子の少なくとも 90% が約 $100 \mu\text{m}$ 未満である。一実施形態では、さらなる鎮咳薬成分は、約 $10 \sim 200 \mu\text{m}$ の間のサイズのメントール粒子を含む。別の実施形態では、約 $10 \sim 200 \mu\text{m}$ の間のサイズの粒子を有するさらなる鎮咳薬成分は、ベンゾカインを含み得る。約 $10 \sim 200 \mu\text{m}$ の間のサイズの粒子を有す

るさらなる鎮咳薬成分は、咳を鎮めるための認可された任意の化合物を含み得ることが認識されるべきである。別の例では、ニコチン成分以外の、本発明の製剤中の少なくとも１種の成分の添加は、ニコチン含有粒子を希釈するように作用し、中咽頭、声帯、および気管に近位の他の解剖学的領域をニコチンが刺激することによって生じる咳を低減し得る。

【００３４】

一実施形態では、本発明の製剤は、実質的に約１０～１０００μmの間にサイズ調整された粒子を有する風味成分を含んでもよい。一実施形態では、風味成分は、実質的に約１０～２００μmの範囲の粒子で構成される。好ましい実施形態では、風味成分は、実質的に約１０～１００μmの範囲の粒子で構成される。この風味成分は、対象の口腔中にぶつかって、所望の風味をもたらす得るような、包埋された、より大きい粒子を利用する。さらに、このような風味成分の粒子を約１０μmよりも大きいサイズに制限することによって、これらの粒子が対象の肺に進入するそれらの能力を制限する。したがって、一部の実施形態では、風味付け成分の粒子サイズ範囲内で最小の粒子は、少なくとも約１０μm、少なくとも約１２μm、少なくとも約２０μm、少なくとも約３０μm、または少なくとも約５０μmである。一部の実施形態では、風味付け成分の粒子サイズ範囲内で最大の粒子は、約１０００μm以下、約５００μm以下、約２００μm以下、約１５０μm以下、約１２０μm以下、約１００μm以下、約９０μm以下、または約８０μm以下である。ある特定の実施形態では、風味成分の粒子の約１０％以下が、約１０μm未満である。ある特定の実施形態では、風味成分の粒子の約１０％以下が、約２０μm未満である。他の実施形態では、風味成分の粒子の少なくとも９０％が、約１０００μm未満である。他の実施形態では、風味成分の粒子の少なくとも９０％が、約５００μm未満である。他の実施形態では、風味成分の粒子の少なくとも９０％が、約２００μm未満である。他の実施形態では、風味成分の粒子の少なくとも９０％が、約１５０μm未満である。他の実施形態では、風味成分の粒子の少なくとも９０％が、約１００μm未満である。一実施形態では、風味成分の粒子の約１０％以下が１０μm未満であり、風味成分の粒子の少なくとも９０％が約１０００μm未満である。一実施形態では、風味成分の粒子の約１０％以下が１０μm未満であり、風味成分の粒子の少なくとも９０％が約２００μm未満である。一実施形態では、風味成分の粒子の約１０％以下が約１０μm未満であり、風味成分の粒子の少なくとも約９０％が約１００μm未満である。一実施形態では、風味成分は、ミントである。別の実施形態では、風味成分は、メントールである。他の実施形態では、風味成分は、タバコ、果実香料、または砂糖菓子もしくはパン焼きに使用される食品グレードの着香料を含み得る。風味成分は、当技術分野で公知の任意の香味剤、好ましくは当局に認可された香味剤であり得ることが認識されるべきである。

【００３５】

様々な実施形態では、本発明の製剤中の各成分の相対質量百分率は、異なる特徴を達成するために様々であり得る。したがって、当業者であれば理解するように、成分の相対質量百分率は、様々な理由、例えば、これらに限定されないが、対象の気道におけるきつさのレベルを調節しながら、ある特定のレベルの血中ニコチン濃度を達成すること、治療の対象によって知覚される満足のレベルを調節しながら、ある特定のレベルのきつさを達成すること、患者の肺におけるニコチンのより良好な取込みを達成すること、より速い血中ニコチン動態を達成すること、製剤の鎮咳性能を最適化すること、製剤の味を変化させるかまたは改善すること、およびニコチンの相対用量を調節することのために、変更され得る。ある特定の実施形態では、製剤は、風味成分約１～２０質量％であり得、風味成分１～５％の質量が好ましい。ある特定の実施形態では、製剤は、鎮咳薬約１質量％～約１０質量％であり得、鎮咳薬０．５％～約５％の質量が好ましい。様々な実施形態では、任意の風味成分、鎮咳薬成分、担体または他の成分を除く、製剤の残りの部分は、ニコチン成分である。一実施形態では、製剤は、ニコチン成分およそ１０％であり得る。別の実施形態では、製剤は、ニコチン成分およそ０．７％であり得る。別の実施形態では、製剤は、ニコチン成分およそ０．７５％であり得る。別の実施形態では、製剤は、ニコチン成分およそ１．５％であり得る。別の実施形態では、製剤は、ニコチン成分およそ５％であり得

10

20

30

40

50

る。

一実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、50%～99%の間である。一実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、50%～80%の間である。一部の実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、75%～90%の間である。他の実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、75%～85%の間である。なお他の実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、80%～90%の間である。なお他の実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、80%～99%の間である。一実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、約50%である。一実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、約60%である。一実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、約70%である。一実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、約80%である。一実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、約85%である。別の実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、約90%である。別の実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、約95%である。別の実施形態では、製剤中の乳糖の百分率は、約99%である。

10

【0036】

一実施形態では、製剤中のメントールの百分率は、0%～20%の間である。一部の実施形態では、製剤中のメントールの百分率は、5%～20%の間である。他の実施形態では、製剤中のメントールの百分率は、5%～15%の間である。なお他の実施形態では、製剤中のメントールの百分率は、10%～20%の間である。一実施形態では、製剤中のメントールの百分率は、約0.5%である。一実施形態では、製剤中のメントールの百分率は、約5%である。別の実施形態では、製剤中のメントールの百分率は、約20%である。

20

【0037】

一実施形態では、製剤中のミントの百分率は、0%～20%の間である。一部の実施形態では、製剤中のミントの百分率は、5%～20%の間である。他の実施形態では、製剤中のミントの百分率は、5%～15%の間である。なお他の実施形態では、製剤中のミントの百分率は、10%～20%の間である。一実施形態では、製剤中のミントの百分率は、約0.5%である。別の実施形態では、製剤中のミントの百分率は、約5%である。別の実施形態では、製剤中のミントの百分率は、約20%である。

【0038】

使用法

一態様では、本発明は、対象によって吸入されるニコチンの量およびメントールの量を制御するための方法であって、対象によって吸入される粉末製剤中のニコチンの量およびメントールの量を増加させる、減少させるまたは維持するステップを含む方法に関する。例えば、図1に示すように、方法100は、対象が吸入するためのニコチンの濃度を特定するステップ110、対象が吸入するためのニコチンの総用量を特定するステップ120、対象が吸入するためのメントールの濃度を特定するステップ130、対象が吸入するためのメントールの総用量を特定するステップ140を含む。最後に、ステップ150により、製剤中のニコチン粒子およびメントール粒子の総量が、ニコチンの総用量およびメントールの総用量と等しくなるように、ニコチンの特定された濃度を有するニコチン粒子を含み、メントールの特定された濃度を有するメントール粒子を含む、ある量の製剤が、対象に提供される。

30

40

【0039】

別の実施形態では、図2に示すように、方法200は、対象によって吸入されるメントールの量を維持しながら、ニコチンの量を減少させるためのステップを含む。方法200は、基本メントール濃度を有する、対象が吸入するためのニコチン製剤中のニコチンの濃度を特定するステップ210、ニコチンの特定された濃度を有するニコチン粒子および基本メントール濃度を有するメントール粒子を含む、ある量の製剤を含む第1の用量を用意するステップ220、ならびにニコチン粒子を含む、ある量の製剤を含む少なくとも1つのさらなる用量を用意するステップであって、少なくとも1つのさらなる用量が、第1の用量中の製剤よりも少ないニコチン粒子を含み、第1の用量中と同じ基本メントール濃度を含む、ステップ230を含む。

50

【 0 0 4 0 】

ここで図 3 を参照すると、3 つの異なる製剤が略述され、ここで、各製剤は同じ用量のニコチン (1 m g) を送達するように設計されている。基本レベルのニコチン送達を達成するために (製剤 1) 、ニコチンの総用量は、ロイシン 5 % および乳糖 9 0 % を含む粉末の総製剤量 2 0 m g の部分を形成し、結果として、製剤中ニコチン濃度は 5 % になる。単一回の吸入当たり、およそ 1 m g の粉末が吸入され得ると仮定すると、単一回の吸入当たり、約 0 . 0 5 m g のニコチンが吸入され、2 0 m g の製剤粉末を取り込むために約 2 0 回の吸入の完了後に、ニコチンの総用量が投与される。1 m g のニコチンを送達する場合に、増加したレベルのメントール送達を達成するために、ニコチンの総用量は、ロイシン 5 % 、乳糖 8 5 % およびメントール 5 % を含む粉末の総製剤量 2 0 m g の部分であり、結果として、ニコチン濃度は 5 % になる (製剤 2) 。単一回の吸入当たり、およそ 1 m g の粉末が吸入され得ると仮定すると、単一回の吸入当たり、約 0 . 0 5 m g のニコチンが吸入され、2 0 m g の製剤粉末を取り込むために約 2 0 回の吸入の完了後に、ニコチンの総用量が投与される。一回の吸入当たり、ある量のメントールを取り込むことによって、使用者は、製剤 1 と比較して、増加したレベルの鎮咳を経験する。1 m g のニコチンを送達する場合に、さらに増加したレベルの鎮咳を達成するために、ニコチンの総用量は、ロイシン 5 % 、乳糖 7 0 % およびメントール 2 0 % を含む粉末の総製剤量 2 0 m g の部分を形成し、結果として、ニコチン濃度は 5 % になる (製剤 3) 。単一回の吸入当たり、およそ 1 m g の粉末が吸入され得ると仮定すると、単一回の吸入当たり、約 0 . 0 5 m g のニコチンが吸入され、2 0 m g の製剤粉末を取り込むために約 2 0 回の吸入の完了後に、ニコチンの総用量が投与される。一回の吸入当たり、増加した量のメントールを取り込むことによって、使用者は、製剤 1 および 2 と比較して、増加したレベルの鎮咳を経験する。

10

20

【 0 0 4 1 】

別の実施形態では、ニコチンの総用量は、段階的に減少され得る。例えば、図 4 に示すように、3 つの異なる製剤が略述され、ここで、各製剤は、同じ量の鎮咳を維持しながら、異なる (より小さい) 総用量のニコチンを送達するように設計される。製剤 4 から開始して、ニコチンの総用量 1 m g は、ロイシン 5 % 、乳糖 8 0 % およびメントール 1 0 % を含む粉末の総製剤量 2 0 m g の部分を形成し、結果として、ニコチン濃度は 5 % になる。単一回の吸入当たり、およそ 1 m g の粉末が吸入され得ると仮定すると、これは、単一回の吸入当たり、約 0 . 0 5 m g のニコチンが吸入され、最初のニコチン用量で約 2 0 回の吸入の完了後に、ニコチンの総用量が投与されることを意味する。製剤 5 は、同じレベルの鎮咳で、0 . 5 m g の総用量のニコチンを送達するために設計されている。したがって、ニコチンの総用量 0 . 5 m g は、ロイシン 5 % 、乳糖 8 2 . 5 % およびメントール 1 0 % を含む粉末の総製剤量 2 0 m g の部分を形成し、結果として、ニコチン濃度は約 2 . 5 % になり得る。単一回の吸入当たり、およそ 1 m g の粉末が吸入され得ると仮定すると、これは、単一回の吸入当たり、約 0 . 0 2 5 m g のニコチンが吸入され、同じレベルの鎮咳で約 2 0 回の吸入の完了後に、ニコチンの総用量が投与されることを意味する。製剤 6 は、やはり同じレベルの鎮咳で、0 . 3 m g の総用量のニコチンを送達するために設計されている。したがって、ニコチンの総用量 0 . 3 m g は、ロイシン 5 % 、乳糖 8 3 . 5 % およびメントール 1 0 % を含む粉末の総製剤量 2 0 m g の部分を形成し、結果として、ニコチン濃度は約 1 . 5 % になり得る。単一回の吸入当たり、およそ 1 m g の粉末が吸入され得ると仮定すると、これは、単一回の吸入当たり、約 0 . 0 1 5 m g のニコチンが吸入され、同じレベルの鎮咳で約 2 0 回の吸入の完了後に、ニコチンの総用量が投与されることを意味する。したがって、対象は、送達されるニコチンの減少全体を通して一定レベルの鎮咳を経験しながら、製剤 4 ~ 6 を続いて投与することによって、投与されるニコチンの総用量を段階的に減らすことができる。一実施形態では、ニコチン濃度を減少させる製剤は、禁煙レジメンにおいて使用され得る。同様に、対象は、送達されるニコチンの増加全体を通して一定レベルの鎮咳を経験しながら、ニコチン濃度を増加させる製剤を続いて投与することによって、投与されるニコチンの総用量を段階的に増やすことができる。

30

40

【 0 0 4 2 】

50

ニコチン製剤中のニコチンの総用量を増加させる、減少させるまたは維持する任意の方式を、製剤中のメントールの量を増加させる、減少させる、または維持する任意の方式と組み合わせ得ることが認識されるべきである。

本明細書で企図されるように、粉末の特定の製剤量または総製剤量中のニコチンの濃度には制限がなく、むしろ、本発明は、乾燥粉末吸入器によりニコチンの総用量を対象に送達する場合に、これらのパラメータの1つまたは両方を変更できることに関する。さらに、一回の吸入当たりの吸入される粉末の実際の量に制限はない。このような量は、使用される乾燥粉末吸入器の機能性に依存し得るか、またはこのような量は、使用者の行為に依存し得、ここで使用者は、使用する乾燥粉末吸入器を通してより浅く吸入するかまたはより深く吸入するかを選択する。さらに、複数回の吸入によって、ニコチンの総用量を投与することによって、対象はより一貫してニコチンの総用量の取込みを確かに行うことができ、1回の吸入の間に生じるあらゆる使用者の誤差は、1回または複数回の後続の吸入によって最終的に修正される。

【0043】

製造法

本発明は、本発明の製剤を作製する方法にも関する。一実施形態では、方法は、乾式混合するステップを含む。一実施形態では、方法は、湿式混合するステップを含む。

ここで図5を参照すると、例示的な乾式プロセスまたは本明細書に記載の製剤のうち任意の1種を生成する方法300が、図示される。例えば、ステップ310において、ニコチン酒石酸塩は乾式粉碎される。ステップ312で、ニコチンは、乳糖およびロイシンと混合される。ステップ313で、治療剤、例えばメントールが、添加されてもよい。一部の実施形態では、ニコチンまたはニコチン塩は、製剤のいずれの他の成分にも結合していない。つまり、製剤は、ニコチンまたはニコチン塩の個別の粒子、および製剤の他の成分、例えば糖の個別の粒子を含有する。一実施形態では、ニコチンは、乳糖およびロイシン粒子に結合していない。別の実施形態では、ニコチンは、メントール粒子に結合していない。別の実施形態では、ニコチンは、メントール粒子に少なくとも部分的に結合している。あるいは、ニコチン酒石酸塩、乳糖およびロイシンは、例えばステップ314においてまず乾式混合され、ステップ316において共粉碎され得る。別の実施形態では、ニコチン酒石酸塩、乳糖、ロイシンおよび治療剤、例えばメントールは、例えばステップ318においてまず乾式混合され、ステップ320において共粉碎される。ステップ330で、得られた製剤の粒子は、例えばふるいによってろ過されて、サイズ閾値よりも大きいあらゆる粒子が除去される。ステップ340で、得られた製剤の粒子は再度ろ過されて、サイズ閾値よりも小さいあらゆる粒子が除去されて、最終乾燥粉末製剤350が得られる。一部の実施形態では、1つのろ過ステップのみが必要である。他の実施形態では、2つ以上のろ過ステップが必要である。ステップ360で、風味成分が、最終製剤350に添加されてもよい。ステップ360は、添加される風味成分について所望の粒子サイズ（例えば、10~1000 μm）を得るために必要な、任意の数の加工ステップを含有し得る。

【0044】

本発明の方法において、および本発明の製剤について、粒子をブレンドする任意の方法が、ここで企図される。ブレンドするステップは、連続式、バッチ式またはセミバッチ式プロセスの、1つまたは複数のステップで実行され得る。例えば、2種以上の賦形剤が使用される場合、これらは医薬品微小粒子とブレンドされる前またはこれと同時に、一緒にブレンドされ得る。

【0045】

ブレンドするステップは、本質的に、微小粒子を、ブレンドの均一性を達成するのに効果的な1種または複数の他の材料（例えば、賦形剤）と合わせるのに好適な任意の技術またはデバイスを使用して実施され得る。ブレンドするプロセスは様々なブレンダーを使用して実施され得る。好適なブレンダーの代表例としては、V-ブレンダー、傾斜コーンブレンダー、キューブブレンダー、ピンブレンダー、静的連続式ブレンダー、動的連続式ブレンダー、環状スクリーブレンダー、プラネタリブレンダー、Forbergブレンダー

一、水平ダブルアームブレンダー、水平高強度ミキサー、垂直高強度ミキサー、攪拌羽根ミキサー、双コーンミキサー、ドラムミキサーおよびタンプルブレンダーが挙げられる。ブレンダーは、好ましくは、医薬製品に要求される、衛生面で厳しく設計されたものである。

タンプルブレンダーは、バッチ運転について好まれることが多い。一実施形態では、ブレンドするステップは、好適な容器内で、2種以上の成分（乾燥成分および少量の液体成分の両方を含み得る）を無菌で合わせることによって実現される。タンプルブレンダーの一例は、Glen Mills Inc.、Clifton, N. J.、米国によって流通し、Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basel, Switzerlandによって作製されているTURBULA（商標）である。

10

【0046】

連続式または半連続式運転について、ブレンダーはロータリフィーダー、スクリュウコンベヤ、または乾燥粉末成分の1種もしくは複数のブレンダーへの導入を制御するための他の供給機構を備えていてもよい。

粉碎するステップは、ブレンドされた粒子を砕くおよび/または脱凝集させるために使用されて、所望の粒子サイズおよびサイズ分布を達成し、さらにブレンド内での粒子の分布を向上させる。当業者によって理解されるように、本発明の粒子を形成するために、任意の粉碎法が使用できる。当技術分野で公知の様々な粉碎プロセスおよび装置を使用してよい。例としては、ハンマーミル、ボールミル、ローラーミル、ディスクグラインダー、ジェット粉碎等が挙げられる。好ましくは、乾式粉碎プロセスが使用される。

20

【0047】

ここで図6を参照すると、例示的な湿式プロセスまたは本明細書に記載の製剤のうち任意の1種を生成する方法400が、図示される。例えば、ステップ410において、ニコチン酒石酸塩は、賦形剤、例えば乳糖およびロイシンと混合されて、流動性混合物が形成される。ステップ412で、混合物は、微粒化される。あるいは、ステップ414において、ニコチン酒石酸塩は、賦形剤、例えば乳糖およびロイシン、ならびに治療剤、例えばメントールと混合されて、流動性混合物が形成され得る。本明細書で企図されるように、任意の液体担体が、溶液または懸濁液を生成するプロセスにおいて使用され得る。一実施形態では、液体担体は、水である。好ましくは、液体担体は、製剤の成分が可溶または懸濁可能ないずれかであるものである。したがって、液体担体は、これにより製剤の成分が、単独でまたは組合せでのいずれかで、好ましくは概して均一な組成物である流動性混合物または懸濁液を形成する、1種または複数の任意の液体であり得る。

30

【0048】

ステップ416で、混合物は微粒化される。ステップ420で、混合物は、例えば噴霧乾燥機により乾燥される。あるいは、このプロセスは、流動層乾燥により実施されてもよく、ここで、ニコチン酒石酸塩が代わりに賦形剤混合物上に噴霧乾燥され得る。ステップ430で、得られたニコチン粒子は、例えばふるいによってろ過されて、サイズ閾値よりも大きいあらゆる粒子が除去される。ステップ440で、得られたニコチン粒子は再度ろ過されて、サイズ閾値よりも小さいあらゆる粒子が除去されて、最終乾燥粉末製剤450が得られる。一部の実施形態では、1つのろ過ステップのみが必要である。他の実施形態では、2つ以上のろ過ステップが必要である。ステップ460で、風味成分が、最終製剤450に添加されてもよい。ステップ460は、添加される風味成分について所望の粒子サイズ（例えば、10～1000 μm）を得るために必要な、任意の数の加工ステップを含有し得る。

40

【0049】

例えば噴霧乾燥機により、流動性混合物が乾燥されて、対象の肺胞および下部気道への送達に好適な流動性混合物の複合粒子が生成される。流動性混合物を乾燥する方法には制限がないことが認識されるべきである。好ましい方法では噴霧乾燥機が利用されるが、適切にサイズ調整された粒子を生成することができる、他の乾燥技術、例えば流動層乾燥を使用してもよい。一実施形態では、混合物は、噴霧乾燥機への進入の際にオリフィスを通

50

る通路を介して細分される。別の実施形態では、流動性混合物は、アトマイザー、例えばロータリーアトマイザーを通して、流動性液体を噴霧乾燥機に供給し得る。なおさらには、任意の速度の乾燥（例えば、低速または高速での乾燥）が使用されてよく、ただし、このような速度の乾燥により、所望のサイズ範囲の乾燥粒子が結果として形成されることが条件である。ニコチンをベースとする成分の所望の粒子サイズの分割の前に、噴霧乾燥機により形成された、得られた粒子は約 0.1 ~ 約 5 μm の粒子サイズを有し得る。

【0050】

選択された粒子サイズのさらなる分割／ろ過が、乾式および湿式プロセスの両方において実施され得る。湿式プロセスでは、噴霧乾燥機の運転条件は、肺胞および肺のより小さい気道に移動することができるようにサイズ調整された粒子を生成するように調整され得る。例えば、ロータリーアトマイザーは、約 2 ~ 約 20 m l / 分、または 2 ~ 約 10 m l / 分、または約 2 ~ 約 5 m l / 分の液体供給速度で運転され得る。さらに、ロータリーアトマイザーは、約 10,000 ~ 約 30,000 rpm、約 15,000 ~ 約 25,000 rpm、または約 20,000 ~ 約 25,000 rpm で運転され得る。噴霧乾燥によって様々なサイズの粒子を得ることができ、所望の粒子サイズを有する粒子は、本明細書の他所に記載のように、例えば 1 つまたは複数のふるい分けステップによりろ過されるとき、より具体的に選択され得ることが認識されるべきである。噴霧乾燥機は、混合物中の糖およびニコチンの温度を、これらの化合物が分解し始める点まで上昇させることなく、液体担体を迅速に展開させるのに十分高い温度で運転され得る。したがって、噴霧乾燥機は約 120 ~ 約 170 の内部温度、および約 70 ~ 約 100 の外部温度で運転され得る。

【0051】

流動性混合物を乾燥する方法には制限がないことが認識されるべきである。流動性混合物を乾燥するための方法の例としては、これらに限定されないが、噴霧乾燥、真空乾燥および凍結乾燥が挙げられる。なおさらには、任意の速度の乾燥（例えば、低速または高速での乾燥）が使用されてよく、ただし、このような速度の乾燥により、所望のサイズ範囲の乾燥粒子が結果として形成されることが条件である。

既に言及したように、湿式プロセスでは、例えば流動層乾燥機により、液体担体が乾燥されて、対象の肺胞および下部気道への送達に好適な、メントールでコーティングされたニコチンの複合粒子が生成される。流動性混合物を乾燥する方法には制限がないことが認識されるべきである。好ましい方法では流動層乾燥機が利用されるが、液担体を除去し、ニコチン粒子上に均一なメントールコーティングをもたらすことができる、他の乾燥技術を使用してもよい。

【0052】

本明細書で企図されるように、本発明の粒子は、少なくとも 1 つのふるい分けステップの使用により、比較的狭いサイズ範囲で生成され得る。このような実施形態では、ふるい分けステップは、所望の範囲よりも小さいかまたは大きい粒子を、混合物から取り除くために、所望の粒子サイズ範囲の最小値または最大値に対応するふるいを使用するステップを含む。例えば、約 1 ~ 5 μm の範囲のニコチン粒子を得るために、本明細書に記載の粉碎プロセスを使用して生成されたニコチン粒子の混合物が、提供され得る。ニコチン粒子の混合物は、使用される粉碎条件および／またはミルへの投入混合物の特徴に依存するサイズ分布を有することになる。ニコチン粒子の混合物は、まず 5 μm のふるいを通され得、ここで、5 μm よりも小さい粒子のうち実質的にすべてが、ふるいを通り、収集される。ふるいを通る粒子は、次いで 1 μm のふるいに移され得、ここで、1 μm よりも大きい粒子のうち実質的にすべてが、ふるいを通らない。1 μm よりも大きい粒子は、ふるいから収集され得、ここで、収集された粒子は 1 ~ 5 μm の範囲に実質的にサイズ調整されている。したがって、このようなプロセスが、任意の粒子の混合物の範囲を、本明細書を通して記載の所望の粒子サイズ範囲のうちの任意のものに狭めるために使用され得る。

【0053】

別の実施形態では、所望の粒子サイズ範囲の最小または最大基準のいずれかを実質的に

満たす、粒子の混合物が、提供され得る。例えば、約 2 ~ 5 μm のニコチン粒子サイズ範囲が所望である場合、粒子のうち実質的にすべてが 5 μm 未満であるような、ニコチン粒子の混合物が提供され得る。このような混合物は、粉碎条件を変更することによって、または粒子が噴霧乾燥される場合は、噴霧乾燥された材料を粉碎することによって生成されて、概して 5 μm 未満である粒子の混合物をもたらすことができる。混合物は、次いで、2 μm のふるいに移され、ここで、ふるいを通らない粒子が収集され、収集された粒子は実質的に所望の 2 ~ 3 μm の範囲内である。

本発明の製剤の任意の成分のうちの任意のものについて、所望の粒子サイズ範囲内に収まる粒子の百分率は、その成分を生成するのに使用された技術に依存し得ることが企図される。例えば、ニコチン成分の目標サイズが 2 ~ 5 μm の範囲内である場合、比較的小規模で噴霧乾燥製造技術を使用するとき、その成分の 90 % 超が所望の範囲内に収まることが理解される。しかし、比較的大規模の粉碎製造技術を使用すると、70 % 超のこのような目標範囲内のニコチン成分のみが得られ得る。

【0054】

本発明のキット

本発明は、これらに限定されないが、ニコチン療法キットおよび禁煙キットを含む、ニコチンキットにも関する。一実施形態では、キットは、密封された保存チャンバー、例えばカプセルまたはブリスターパック中に含有される、複数のニコチンをベースとする粉末製剤用量を含み得る。本明細書で企図されるように、少なくとも 2 つの製剤用量は、総ニコチンの量が等しいが、ニコチン濃度が異なる。他の実施形態では、キットは、ニコチンの濃度が異なる、包装されていないニコチンをベースとする粉末の少なくとも 2 つのセット、および乾燥粉末吸入器の保存チャンバー内に装填することができる、粉末のセット量を測定するための手段、例えば、計量スプーンまたは目盛り付き測定容器を含む。

【0055】

別の実施形態では、キットは、ニコチン療法または処置のセットコース、例えば 30 日コースの処置等のための、事前に充填された粉末カプセルを含む。カプセルは、治療レジメンに適するように、様々なニコチン濃度の、様々な量の粉末を充填され得る。他の実施形態では、キットは、禁煙療法を含むがこれに限定されないニコチン療法のための方法のためのステップを記載する指示資料を含む。方法のステップは、乾燥粉末製剤用量を乾燥粉末吸入器に装填することによって投与されることになる、開始用量、その後の標準用量、例えば、複数の毎日の用量、および最終用量を含み得る。

【0056】

別の実施形態では、指示資料は、毎日のニコチン用量が調節され得る、ニコチン療法の日数セットコースについて、使用者に指示し得る。一実施形態では、ニコチン療法のコースは、約 7 日 ~ 約 30 日の間続く。別の実施形態では、ニコチン療法のコースは、約 10 日 ~ 約 45 日の間続く。別の実施形態では、ニコチン療法のコースは、約 15 日 ~ 約 60 日の間続く。別の実施形態では、ニコチン療法のコースは、約 30 日 ~ 約 90 日の間続く。好ましい実施形態では、ニコチン療法のコースは、約 30 日続く。別の好ましい実施形態では、ニコチン療法のコースは、約 45 日続く。別の好ましい実施形態では、ニコチン療法のコースは、約 60 日続く。別の好ましい実施形態では、ニコチン療法のコースは、約 90 日続く。

【0057】

本明細書で参照される、あらゆる特許、特許出願および出版物の開示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。本発明は、具体的な実施形態を参照して開示されているが、本発明の他の実施形態および変形態が、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、当業者によって考案され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、すべてのこのような実施形態および均等な変形態を含むと解釈されることが意図される。

10

20

30

40

【 図 面 】
【 図 1 】

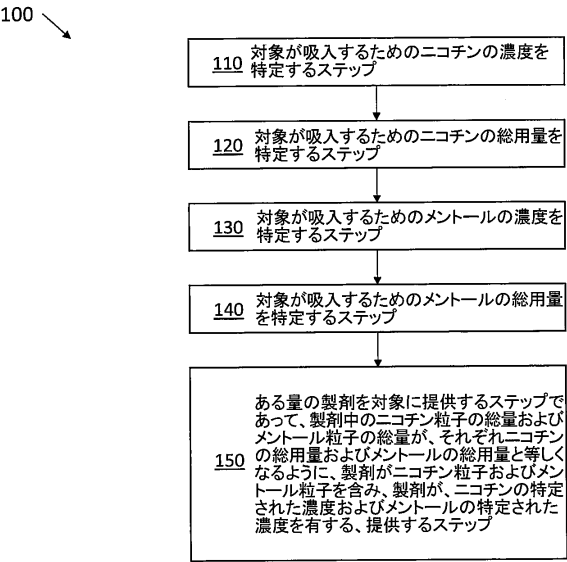


Figure 1

【 図 2 】

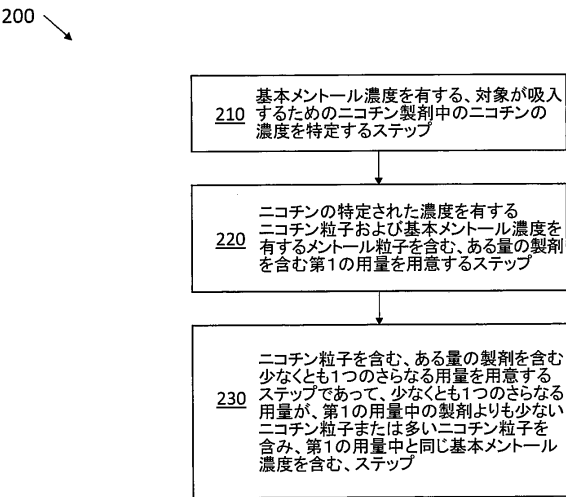


Figure 2

【 図 3 】

製剤	総ニコチン用量	総量	ニコチンパーセント	ロイシンパーセント	乳糖パーセント	メントールパーセント
1	1 mg	20 mg	5%	5%	90%	0%
2	1 mg	20 mg	5%	5%	85%	5%
3	1 mg	20 mg	5%	5%	70%	20%

Figure 3

【 図 4 】

製剤	総ニコチン用量	総量	ニコチンパーセント	ロイシンパーセント	乳糖パーセント	メントールパーセント
4	1 mg	20 mg	5%	5%	80%	10%
5	0.5 mg	20 mg	2.5%	5%	82.5%	10%
6	0.3 mg	20 mg	1.5%	5%	83.5%	10%

Figure 4

10

20

30

40

50

【図 5】

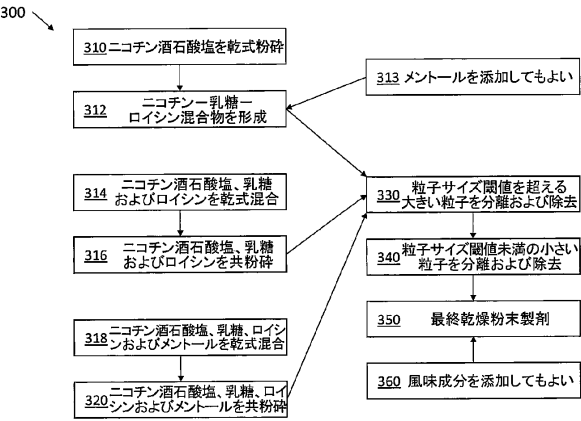


Figure 5

【図 6】

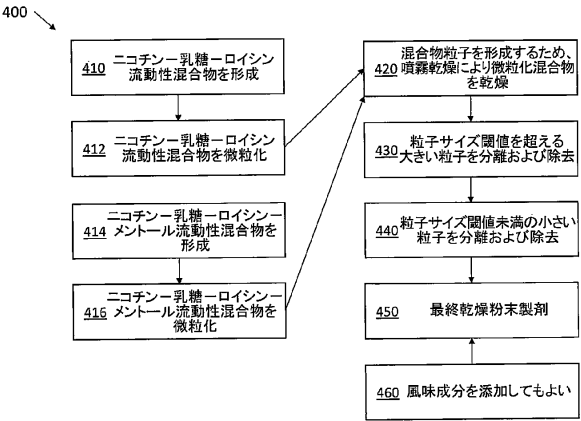


Figure 6

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/46 (2006.01)	A 6 1 K	47/46
A 6 1 P	25/34 (2006.01)	A 6 1 P	25/34

(74)代理人 100120525

弁理士 近藤 直樹

(74)代理人 100139712

弁理士 那須 威夫

(72)発明者 シュテンツラー アレックス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0 8 0 4 ロングビーチ テレーヌ アベニュー 7 7 1

(72)発明者 ザメル ノエ

カナダ オンタリオ エム2エム 2ティー1 トロント オトナビー アベニュー 2 5 2

(72)発明者 スルツキー アーサー

カナダ オンタリオ エム5アール 3ティー5 トロント マカルパイン ストリート 3 スイート
9 0 7

(72)発明者 エリス スティーヴン

カナダ オンタリオ エル0エル 2イー0 オロ - メドンテ レイクショア ロード ウェスト 1 6 1

合議体

審判長 前田 佳与子

審判官 池上 京子

審判官 淵野 留香

(56)参考文献 国際公開第1994/17679(WO, A1)

特表2003-519175(JP, A)

特表2004-515467(JP, A)

特表2009-519972(JP, A)

特表2014-522880(JP, A)

米国特許出願公開第2009/0068276(US, A1)

特表2002-506017(JP, A)

特表2006-522634(JP, A)

特表2007-505037(JP, A)

特表2010-531188(JP, A)

特開2002-161030(JP, A)

特表2013-528588(JP, A)

Powder Technol., 2011, Vol. 214, pp. 169 - 176

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/80

A61K 9/00-9/72

A61K 47/00-47/69

JSTplus/JMEDplus/JST7580(JDreamIII)

Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WP
IDS(STN)