

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-538136

(P2005-538136A)

(43) 公表日 平成17年12月15日(2005. 12. 15)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 47/20

A61K 9/12

A61K 31/485

A61K 47/02

A61K 47/10

F I

A61K 47/20

A61K 9/12

A61K 31/485

A61K 47/02

A61K 47/10

テーマコード (参考)

4C076

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-528776 (P2004-528776)

(86) (22) 出願日 平成15年8月14日 (2003. 8. 14)

(85) 翻訳文提出日 平成17年3月28日 (2005. 3. 28)

(86) 国際出願番号 PCT/IB2003/003914

(87) 国際公開番号 W02004/016244

(87) 国際公開日 平成16年2月26日 (2004. 2. 26)

(31) 優先権主張番号 10/222, 699

(32) 優先日 平成14年8月16日 (2002. 8. 16)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501120627

ジェネレクス ファーマシューティカルズ
インコーポレイテッド

GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

カナダ国 エム5ジェイ 2ジー2 オン
タリオ, トロント, ハーパー スクエア
33, 202

(74) 代理人 100066728

弁理士 丸山 敏之

(74) 代理人 100100099

弁理士 宮野 孝雄

(74) 代理人 100111017

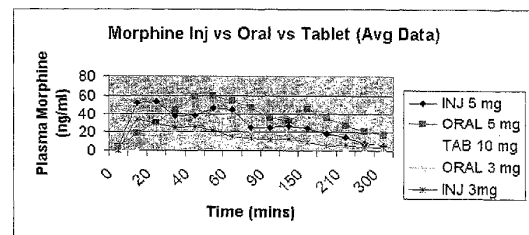
弁理士 北住 公一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鎮痛薬の口腔送達用薬学的組成物

(57) 【要約】

鎮痛薬の口腔送達に用いられる薬学的組成物である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

鎮痛薬用の薬学的組成物であって、

有効量のミセル形態の麻薬性鎮痛薬と、アルカリ金属アルキルサルフェートと、ポリオキシエチレンエーテル又はその薬学的に許容される塩と、適当な溶媒と、を含んでおり、

アルカリ金属アルキルサルフェートとポリオキシエチレンエーテルは、各々が組成物全体の約 0.1 ~ 30 wt./wt.% の濃度で存在し、

アルカリ金属アルキルサルフェートとポリオキシエチレンエーテルの合計濃度は、組成物全体の約 50 wt./wt.% よりも少ない濃度である薬学的組成物。

【請求項 2】

10

アルカリ金属アルキルサルフェートは、組成物全体の約 5 wt./wt.% より少ない濃度で存在する請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

アルカリ金属アルキルサルフェートは、アルカリ金属 C8 - C22 アルキルサルフェートである請求項 1 の組成物。

【請求項 4】

アルカリ金属 C8 - C22 アルキルサルフェートは、ラウリル硫酸ナトリウムである請求項 3 の組成物。

【請求項 5】

等張剤をさらに含んでおり、該等張剤は調製物全体の約 0.1 ~ 30 wt./wt.% の濃度で存在する請求項 1 の組成物。 20

【請求項 6】

等張剤はグリセリンである請求項 5 の組成物。

【請求項 7】

ポリオキシエチレンエーテルは組成物全体の約 0.1 ~ 5 wt./wt.% の濃度で存在する請求項 1 の組成物。

【請求項 8】

ポリオキシエチレンエーテルはポリオキシエチレン 9 - ラウリルエーテルである請求項 7 の組成。

【請求項 9】

30

胆汁酸又は胆汁酸塩をさらに含んでおり、前記胆汁酸又は胆汁酸塩は、調製物全体の約 0.1 - 30 wt./wt.% の濃度で存在する請求項 1 の組成物。

【請求項 10】

胆汁酸塩はグリココール酸ナトリウムである請求項 9 の組成物。

【請求項 11】

麻薬性鎮痛薬はモルヒネである請求項 1 の組成物。

【請求項 12】

組成物の pH は、5 ~ 8 の範囲である請求項 1 の組成物。

【請求項 13】

ミセルのサイズは、約 1 ~ 10 ナノメートルの範囲である請求項 1 の組成物。 40

【請求項 14】

溶媒は、水とエタノールの組合せを含んでいる請求項 1 の組成物。

【請求項 15】

フェノール化合物、酸化防止剤、プロテアーゼ阻害剤及び無機塩からなる群から選択される 1 種又は 2 種以上の要素をさらに含んでいる請求項 1 の組成物。

【請求項 16】

組成物は、フェノール、m-クレゾール及びこれらの混合物からなる群から選択されるフェノール化合物を、組成物全体の約 0.1 ~ 10 wt./wt.% の濃度で含んでいる請求項 15 の組成物。

【請求項 17】

50

酸化防止剤は、トコフェロール、デターオキシムメシレート、メチルパラベン、エチルパラベン、アスコルビン酸及びこれらの混合物からなる群から選択される請求項 15 の組成物。

【請求項 18】

プロテアーゼ阻害剤は、バシトラシン、バシトラシン誘導体、大豆トリプシン及びアプロチニンからなる群から選択される請求項 15 の組成物。

【請求項 19】

無機塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及び亜鉛塩からなる群から選択される請求項 15 の組成物。

【請求項 20】

噴射剤をさらに含んでおり、該噴射剤は調製物全体の約 50～95% の濃度で存在する請求項 1 の組成物。

【請求項 21】

噴射剤は、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロエタン、ジメチルフルオロプロパン、テトラフルオロプロパン、ブタン、イソブタン及びジメチルエーテルからなる群から選択される請求項 19 の組成物。

【請求項 22】

薬学的組成物を作る方法であって、

有効量の麻薬性鎮痛薬を、適当な溶媒の中で、アルカリ金属アルキルサルフェート及びポリオキシエチレンエーテル又はそれらの薬学的に許容される塩と混合して混合ミセル薬学的組成を生成することを含んでおり、

アルカリ金属アルキルサルフェート及びポリオキシエチレンエーテルは、各々が組成物全体の約 0.1～30 wt./wt.% の濃度で存在し、

アルカリ金属アルキルサルフェート及びポリオキシエチレンエーテルの合計濃度は、組成物全体の約 50 wt./wt.% よりも少ない濃度である、方法。

【請求項 23】

胆汁酸又は胆汁酸塩を加えるステップをさらに含んでいる請求項 22 の方法。

【請求項 24】

等張剤を加えるステップをさらに含んでいる請求項 22 の方法。

【請求項 25】

安定剤を加えるステップをさらに含んでいる請求項 22 の方法。

【請求項 26】

防腐剤、酸化防止剤、プロテアーゼ阻害剤及び無機塩からなる群から選択される 1 種又は 2 種以上の化合物を加えるステップをさらに含んでいる請求項 22 の方法。

【請求項 27】

混合は、磁気攪拌機、プロペラ攪拌機及びソニケータからなる群から選択される高速攪拌機を用いて行なわれる請求項 22 の方法。

【請求項 28】

請求項 1 の有効量の薬学的組成物を患者に投与することを含んでいる鎮痛剤による患者の治療方法。

【請求項 29】

投与は経口投与である請求項 28 の方法。

【請求項 30】

投与は口腔投与である請求項 28 の方法。

【請求項 31】

患者における麻薬性鎮痛薬の吸収速度を高める方法であって、麻薬性鎮痛薬を含む組成物を、アルカリ金属アルキルサルフェート及びポリオキシエチレンエーテル又はそれらの薬学的に許容される塩と共に投与することを含んでおり、

アルカリ金属アルキルサルフェート及びポリオキシエチレンエーテルは、各々が組成物全体の約 0.1～30 wt./wt.% の濃度で存在し、

10

20

30

40

50

アルカリ金属アルキルサルフェート及びポリオキシエチレンエーテルの合計濃度は、組成物全体の約50wt./wt.%よりも少ない濃度である、方法。

【請求項32】

麻薬性鎮痛薬はフェンタニルである請求項1の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連出願の記載>

この出願は、2000年5月19日に出願された米国特許出願第09/574504号の一部継続出願である。なお、前記米国特許出願第09/574504号は、2000年5月6日に出願された米国特許出願第09/519285号(米国特許第6375975号として特許発行)の一部継続出願である。また、前記米国特許出願第09/519285号は、1999年8月31日に出願された米国特許出願第09/386284号(米国特許第6312665号として特許発行)の一部継続出願である。さらに、前記米国特許出願第09/386284号は、1998年12月21日の仮特許出願第60/113239号の優先権主張をし、1999年2月17日に出願された米国特許出願第09/251464号の一部継続出願である。

【0002】

<技術分野>

本発明は、ミセル形態の麻薬系鎮痛薬を含む改良された薬学的組成物に関する。麻薬系鎮痛薬は、痛みを迅速に鎮めるためには、口腔送達(buccal delivery)が有効である。本発明はまた、これらの薬学的組成物の調製及び使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

患者の慢性的非癌性疼痛(例えば、外科手術後の痛み)と癌性疼痛は、両方とも、それらを治療する医師に対して、数多くの問題を提起する。そのような問題の一つは、治療計画の中に経口オピオイドを使用するかどうかである。患者の中には、病名不明の疾患、重大な心理社会的問題、人を操るような行動(manipulative behavior)、依存性、及び耐性(tolerance)等の組合せ要因(combination factors)により、前記経口オピオイドを使用することが好ましくない場合がある。しかしながら、激しい痛みを有する患者の四分の三以上の者は、オピオイド療法により、痛みは適切に鎮められることができる。これは、癌性疼痛又は手術後の外科的疼痛が中程度乃至激しい痛みを有する患者に対し、第1選択薬としての使用を正当化する。痛みの程度が低い患者の多くは、非オピオイドに対して十分に反応するので、痛みの程度が低い患者に対しては、非オピオイド薬の使用が最初に検討されるべきである。オピオイドに対する反応は個人差が非常に大きいので、鎮痛作用(analgesia)と副作用との間で最も望ましい均衡をもたらすことのできる薬剤を特定するために、逐次試行(いわゆるオピオイド・ローテーション)を行なうことが必要である。

【0004】

慢性オピオイド治療の場合、通常は、経口ルートが好ましいけれど、嚥下障害、消化管機能障害、及び経口剤との不適合を含む様々な理由により、他のルートが必要とされることがある。オピオイドの送達は、その他に、経皮ルート、連続的な皮下注入、連続的な静脈注入、脊髄内注入等を含む多くの手法によって行なうことはできる。しかしながら、注入によらない送達方法により、痛みが迅速に緩和され、また、鎮痛作用を持続させることのできる効果的な送達方法は常に要請されている。

【発明の開示】

【0005】

<発明の要旨>

本発明は、上記課題を解決するために、突出痛(breakthrough pain)の治療に対する新規な対処法となる薬学的組成物を提供するものであり、該薬学的組成物は、薬学的組成物は適当な溶媒の中に、麻薬性鎮痛薬、アルカリ金属アルキルサルフェート、等張剤、ポリ

オキシエチレンエーテル及び胆汁酸塩を含んでいる。麻薬性鎮痛薬は混合ミセルの形態で存在し、ミセルサイズは約1～10ナノメートル(nm)である。薬学的処方により、麻薬性鎮痛薬を、エアロゾルスプレーにて、頬粘膜(buccal mucosa)を通じて、患者の口へ送達させることが可能であり、無針式治療として、麻薬性鎮痛薬を投与することができる。

【0006】

口腔粘膜は、広い表面領域を保護する薄い膜(membrane)を含んでおり、血液循環(circulation)と直接接触する多くの表面血管から構成される。しかしながら、高速移動するエアロゾルは、この薄膜を通り抜けることができる。これら表層を貫いた後、薬物分子は、吸収促進剤の作用により、血液の流れの中へ迅速に吸収され、適用後10分以内に循環血液の中に現れる。

10

【0007】

なお、本発明の薬学的組成物の製造及び使用方法についても、本発明の範囲である。

【0008】

それゆえ、本発明の目的は、麻薬性鎮痛薬と、ミセル形成化合物(micelle forming compounds)の組合せを含む薬学的組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、麻薬性鎮痛薬がミセル形態の組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、麻薬性鎮痛薬を、特に患者の口腔領域(buccal region)へ投与する方法を提供することである。

本発明のこれらの目的及び他の目的については、以下の説明及び添付の請求の範囲の記載から明らかであろう。

20

【0009】

<発明の詳細な説明>

本発明は、適当な溶媒の中に、有効量の麻薬性鎮痛薬、アルカリ金属アルキルサルフェート及びポリオキシエチレンエーテル(POE)を含む薬学的組成物に関するものである。アルカリ金属アルキルサルフェートとポリオキシエチレンエーテルは、夫々の濃度は、組成物全体の約0.1～30wt./wt.%であり、アルカリ金属アルキルサルフェートとポリオキシエチレンエーテルの合計濃度は、組成物全体の約50wt./wt.%よりも少ない。麻薬性鎮痛薬はミセル形態である。

【0010】

組成物は、所望により、胆汁酸塩をさらに含むことができる。胆汁酸塩が含まれるとき、胆汁酸塩の濃度は、調製物全体の約0.1～30wt./wt.%である。組成物はまた、所望により、等張剤を含むことができる。等張剤が含まれるとき、等張剤の濃度は調製物全体の約0.1～30%である。アルカリ金属アルキルサルフェート、POE、胆汁酸塩及び等張剤の合計濃度は、調製物全体の約50%よりも少ない。

30

【0011】

薬学的調製物は、複数の吸収促進薬から作られた混合ミセルから構成される。この明細書で用いられる「混合ミセル(mixed micelles)」という語は、2種以上の異なる種類のミセルを意味しており、各ミセルは、異なるミセル形成化合物を使用して調製される。例えば、本発明の組成物は、薬剤とアルカリ金属アルキルサルフェートとの間で形成されたミセルと、薬剤とポリオキシエチレンエーテル又は胆汁酸塩との間で形成されたミセルとの混合物を含んでいる。各々の単独ミセル(individual micelle)についても、2種以上のミセル形成化合物から形成可能であることは理解されるであろう。本発明の混合ミセルは、口腔粘膜よりも小さくなるようにしている。このように、本発明の混合ミセルのサイズは極めて小さいため、被包された活性剤は、口腔粘膜を通る効果的な浸透が促進する。それゆえ、本発明の組成物は、当該分野で知られた薬学的調製物と比べて、特に口腔粘膜の全体に亘って、薬剤の生物学的利用能を向上させることができる。

40

【0012】

麻薬性鎮痛薬は、本発明の薬学的組成物では、ミセル形態で存在する。当該分野の専門家であれば理解されるように、ミセルは、分子の有極親水性部分が外側にあり、分子の無極性疎水部分が内側にある両親媒性分子のコロイド凝集体(colloidal aggregate)である

50

。ポリオキシエチレンエーテル、アルカリ金属アルキルサルフェート及び胆汁酸はミセル形成化合物である。ミセルは、吸収能力が高く、サイズが小さいことから、高分子薬剤の吸収を著しく向上させるものと考えられる。

【0013】

混合ミセルは、薬剤分子を被包し、分解されないように保護する。調製物はエアロゾルスプレーとして供給されることができ、定量噴霧式ディスペンサーを使用して患者の口へ送達される。高速で微細な液滴エアロゾルを送達する定量噴霧式ディスペンサーを用いると、口への沈積(deposition)は、従来のスプレー技術と比べて著しく向上する。

【0014】

ミセルの粒子サイズは、一般的には、1～10ナノメートルの範囲であり、多くは1～5ナノメートルの範囲である。ミセルの形状は、様々であり、例えば長球形(prolate)、偏球形(oblate)、球形(spherical)などがあるが、球形ミセルが最も一般的である。

【0015】

この明細書で用いられる「麻薬性鎮痛薬(narcotic analgesic)」という語は、代表的なオピオイドとして、例えば、モルヒネ、ダイアモルヒネ、エチルモルヒネ、コカイン、ジヒドロコデイン、ペチジン/メペリジン、メタドンヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニル、サフェンタニル及びブプレノルフィン等を含むものであるが、これらに限定されるものではない。その他の麻薬性鎮痛薬の使用も可能である。望ましいオピオイドは、モルヒネとフェンタニルである。モルヒネは標準のオピオイドであり、他のオピオイドについては、モルヒネを基準として、鎮痛の即効性、鎮痛の持続性及び悪影響が判断される。当該分野の専門家であれば理解されるように、麻薬性鎮痛薬は、典型的には、化合物の塩の形態、例えば、塩酸モルヒネ又は硫酸モルヒネ、及びクエン酸フェンタニルとして利用可能である。なお、活性物質の他の塩の形態、例えば、酒石酸塩、クエン酸塩、リン酸塩についても、本発明の範囲内として使用可能である。使用されるモルヒネの塩の形態としては、硫酸モルヒネが望ましい塩である。

【0016】

本発明の組成物には、有効量の麻薬性鎮痛薬が含まれるべきである。この明細書で用いられる「有効量(effective amount)」という語は、例えば、所望の鎮痛作用をもたらすのに必要な薬剤の量を意味する。なお、有効量は、用いられる具体的薬剤、薬剤について決められるパラメータ、治療される疾患の性質及び程度、治療される患者、及び投薬ルートによって異なる。有効量の決定は、当該分野の専門家であれば十分成し得る範囲内のものである。この明細書で用いられる「患者」という語は、治療を必要とする動物界に属する生物を意味し、人間に限定されるものではない。

【0017】

初回投与量は、痛みの重症度、前回のオピオイド暴露及び患者の病状によって異なる。オピオイド暴露が制限された患者の場合、注射又は静脈内注射での初回投与量は、4時間毎にモルヒネ5～10mgの投与に相当する量である。麻薬性鎮痛薬は痛みの治療用として長年に亘って使用されているものであるから、投与計画を適切に行なうことは、当該分野の専門家であれば十分になし得る範囲内のものである。

【0018】

目標は、投与量を徐々に調節することにより、鎮痛作用と副作用との間で好ましい均衡を得ることである。痛みの制御が不十分な場合には、治療制限副作用によって妨げられない限り、投与量は増やすべきである。

【0019】

具体的なオピオイドの最大の効き目(efficacy)については、投与量の滴定の際に、耐えられない副作用が生じた時を以て判断される。それゆえ、副作用の管理は治療の基本であり、鎮痛作用と毒性との均衡を改善させることができるので、より効果的な投与量の使用も可能となる。最も一般的な副作用として、胃腸障害(便秘、吐き気、嘔吐)及び神経心理学的機能(neuropsychological functioning)がある。

【0020】

10

20

30

40

50

一般的には、本発明の調製物に含まれる薬剤の濃度は、組成物全体の約 0.1 ~ 30 wt. /wt.% であり、約 0.1 ~ 10 wt. /wt.% がより好ましい。

【0021】

アルカリ金属アルキルサルフェートについては、適合性 (compatibility) の問題が起こらない限り、どのようなものでも本発明の組成物に用いられることができる。アルキルは、C8 - C22 アルキルが望ましく、ラウリル (C12) がより望ましい。アルカリ金属はどれを用いてもよいが、ナトリウムが望ましい。アルカリ金属アルキルサルフェートの濃度は、一般的には組成物全体の約 0.1 ~ 30 wt. /wt.% であり、組成物全体の約 5 wt. /wt.% より少ない濃度が望ましい。

【0022】

これら化合物の薬学的に許容される塩及び類縁物質 (analogues) についても、これら化合物の任意の混合物又は組合せと同様、本発明の範囲内である。これら化合物 (アルカリ金属アルキルサルフェート、ポリオキシエチレンエーテル、及び胆汁酸/胆汁酸塩) の各々について、その濃度は、組成物全体の約 5 wt. /wt.% よりも少ないことが好ましい。

【0023】

適当な等張剤として、ソルビトール及びマンニトールなどの糖類、グリセリン及びポリグリセリン、プロピレングリコールなどの多価アルコール、第二リン酸ナトリウムを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。これらの中で、グリセリンが好ましい。等張剤は、溶液中でミセルの維持作用を有する。グリセリンは、ミセル形成化合物及び等張剤として機能することができる。第二リン酸ナトリウムが用いられるとき、グリセリンは、細菌増殖を阻害する作用を有する。

【0024】

この明細書で用いられる「胆汁酸」という語は、コール酸、グリココール酸、ケノデオキシコール酸、タウロコール酸、グリコデオキシコール酸及びタウロデオキシコール酸などのコール酸誘導体を含むが、これらに限定されるものではない。胆汁酸又はその塩については、どのようなものでも本発明の組成物に使用可能である。その中で、グリココール酸ナトリウムが好ましい。本発明では比較的低濃度の胆汁酸塩を使用するため、これらの塩の使用に伴う毒性の問題は、たとえ避けられないまでも、最小限に抑えられる。

【0025】

この明細書で用いられる「ポリオキシエチレンエーテル」(ポリエチレングリコールとも称される) という語は、一般式 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)$ 又は CH_2OH 又は $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)$ 又は OH で示され、平均的分子量が 200 ~ 6000 であるエチレングリコールの幾つかの濃縮ポリマーを含むが、これらに限定されるものではない。この中で、ポリオキシエチレンアルコール及びポリオキシエチレンアルコールエステルが適している。ポリオキシエチレンのエーテル、アルコール及びエステルの多くは、商標名 Br i j として、例えば Br i j 30、52、56、58、72、76、700、721、92、93、96、97、98、99 などの商品名で販売されている。これらのどの化合物も本発明の組成物の中で使用可能である。なお、ポリオキシエチレンエーテルが望ましく、ポリオキシエチレン 9 - ラウリルエーテルが最も望ましい。

【0026】

本発明の組成物の前記構成成分は、適当な溶媒の中に含有される。この明細書で用いられる「適当な溶媒 (suitable solvent)」という語は、本発明の成分が可溶化されることができ、適合性の問題を起こすことなく、患者に投与されることができる任意の溶媒を意味する。溶媒は、水性又は非水性のどちらでも用いることができる。特に望ましい溶媒は水である。その他の適当な溶媒として、アルコール溶液、特にエタノールを挙げることができる。アルコールは、本発明の成分が析出しない濃度で用いられるべきである。モルヒネを薬剤として使用する場合、組成物を噴射剤 (プロペラント) でエアロゾル化するには、特に、水とエタノールの両方が必要であることがわかった。エタノールを水と共に用いると、噴射剤におけるミセル調製物の溶解性が向上する。溶媒又は複合溶媒については、組成物中の全ての成分の合計が 100 wt. /wt.% となるように十分な量を加えられるべきであ

10

20

30

40

50

る(solvent to q.s.)。一般的には、薬剤を可溶性にするために、ミセル形成化合物を加える前に、溶媒の一部又は一種が最初に用いられる。

【0027】

本発明は、安定剤及び／又は防腐剤を選択的に含むことができる。フェノール化合物は、この目的のために特に適しているが、それは、組成物を安定化させるだけでなく、細菌増殖を防止し、組成物の吸収を促進する作用を有するからである。フェノール化合物は、1又は2種以上のヒドロキシ基がベンゼン環に直接結合した化合物を意味することは理解されるであろう。本発明に係わる望ましいフェノール化合物として、フェノール及びメチルフェノール(m-クレゾールとしても知られている)、並びにそれらの混合物を挙げることができる。

10

【0028】

本発明の組成物は、無機塩、酸化防止剤及びプロテアーゼ阻害剤のうちの1又は2種以上をさらに含むことができる。これらのどの成分についても、本発明の組成物に含めて使用するときの量は、当該分野の専門家であれば適宜決めることができるであろう。また、着色剤、香料、及び非治療的含有量の他の化合物についても、調製物の中に含まれることは、当該分野の専門家であれば、理解されることであろう。代表的な香料として、メントール、ソルビトール及びフルーツ香料がある。

【0029】

例えば、モルヒネを含有する組成物の中には、少なくとも1種の無機塩を含んでもよいものがある。無機塩の例として、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及び亜鉛塩などを挙げることができ、具体的には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化亜鉛及び炭酸水素ナトリウムなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0030】

当該分野の専門家であれば、多くの薬学的組成物について、薬学的活性成分の分解と酸化を防止するために、少なくとも1種の酸化防止剤を加えてもよいことは理解されるであろう。酸化防止剤は、トコフェロール、デターオキシムメシラート(deteroxime mesylate)、メチルパラベン、エチルパラベン、アスコルビン酸及びそれらの混合物から成る群から選択することができるが、その他にも薬学分野で既知の酸化防止剤を選択することもできる。望ましい酸化防止剤はトコフェロールである。パラベンは、組成物の防腐作用も有する。

30

【0031】

プロテアーゼ阻害剤は、蛋白質分解酵素の作用により、薬剤の分解を抑制する作用を有する。プロテアーゼ阻害剤を用いる場合、その含有量は、組成物の約0.1~3 wt./wt.%の濃度が望ましい。蛋白質分解作用を有する物質であれば、適合性の問題がない限り、どんな物資を用いることもできる。プロテアーゼ阻害剤の例として、バシトラシン、バシトラシンメチレンジサリシレートなどのバシトラシン誘導体、大豆トリプシン、アプロチニンを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。バシトラシン及びその誘導体を用いる場合、その含有量は、組成物全体の1.5~2 wt./wt.%の濃度が望ましい。大豆トリプシン及びアプロチニンを用いる場合、組成物全体の約1~2 wt./wt.%濃度が望ましい。

40

【0032】

本発明の薬学的組成物のpHは、一般的には5~8の範囲であり、6~7がより望ましい。組成物を所定のpHに調節するのに、塩酸又は水酸化ナトリウムを用いることができる。

【0033】

本発明の組成物は室温又は低温で保存することができる。薬物の保存は、薬物の劣化を防止し、貯蔵寿命を延ばすために、低温での保存が望ましい。

【0034】

本発明は、それゆえ、ミセル形成剤との組合せによって形成された混合ミセルの中に、麻薬性鎮痛薬が被包された薬学的組成物を提供するものである。組成物は頬粘膜を経て送

50

達されることができる。口腔膜を通して投与された薬物は迅速に吸収され、迅速に作用が発現し、治療血漿レベルに達する点において、送達による利点をもたらされる。また、肝臓での初回通過効果(first pass effect)の代謝と、都合の悪い胃腸管環境への薬物の暴露が回避される。追加の利点として、膜部位へのアクセスが容易であるので、薬物の適用、特定場所への集中化、除去を容易に行なうことができる。

【0035】

舌下粘膜は、舌の腹面と口底部(floor of mouth)の膜を含んでおり、頬粘膜は頬の裏層(lining)である。舌下粘膜と頬粘膜は、比較的透過性を有するから、多くの薬物について、迅速な吸収が可能であり、許容され得る生物学的利用能にすぐれる。さらにまた、頬粘膜と舌下粘膜は、非侵人性(non-invasive)であり、利用が容易である(easily accessible)ので都合がよい。また、胃腸管やその他の器官と比べて、口腔内環境は、酵素活性が低く、pHが中性であるので、薬物の成体内(in vivo)での有効作用時間が長い。なお、この明細書では、舌下粘膜及び頬粘膜を総称して、「口腔粘膜(oral mucosae)」と称するものとする。

【0036】

本発明の混合ミセル調製物の浸透と吸収の改善は、本発明の組成物を噴射剤と共に投与することによって達成することができる。噴射剤として、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロエタン、ジメチルフルオロプロパン、テトラフルオロプロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル並びにその他の非CFC噴射剤及びCFC噴射剤を挙げることができる。薬剤と噴射剤の比は5:95乃至25:75であることが望ましい。望ましい噴射剤はHFA-134a(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)であるが、薬学的に許容される任意の噴射剤についても、本発明の組成物で使用可能である。ミセル組成物が定量ディスペンサの中で噴射剤と共に含まれる場合、噴射剤は調製物全体の5~95%であり、好適には、全体の50~90%である。

【0037】

本発明の組成物は、定量ディスペンサ又はスプレー装置により送達されることが望ましい。定量ディスペンサは知られており、肺への薬物送達形態として普及している。定量式装置を用いる利点の1つは、用法に応じて正確な薬剤量を送達できることであり、他の利点は、装置自らが収容されているので汚染可能性は可及的に少なくなることである。

【0038】

本発明はまた、本発明の薬学的組成物を製造する方法を提供するものである。本発明は、高分子薬剤、アルカリ金属アルキルサルフェート、等張剤、ポリオキシエチレンエーテル、胆汁酸又は胆汁酸塩、及び所望により安定剤及びその他の添加剤をさらに含む溶液を混合することによって調製することができる。薬剤を加える量は、目的にあった有効量とすべきである。ミセル形成化合物は、同時に加えてもよいし、順次加えてもよい。混合ミセルは、ほぼどんな種類の成分混合方法でも形成されるが、約10ナノメータ以下のサイズを得るには、激しく攪拌を行なうことが望ましい。薬剤、溶媒、アルカリ金属アルキルサルフェート、ポリオキシエチレンエーテル、胆汁酸又は胆汁酸塩及び前述した選択的添加剤は全て、本発明の方法の使用に適している。

【0039】

一方法として、第1ミセル組成物は、麻薬性鎮痛薬を含む溶液を、少なくともアルカリ金属アルキルサルフェートと混合することにより調製される。第1ミセル組成物は次に、ポリオキシエチレンエーテル及び胆汁酸塩と混合され、混合ミセル組成物が生成される。他の方法として、第1ミセル組成物の調製は、麻薬性鎮痛薬、アルカリ金属アルキルサルフェート及びポリオキシエチレンエーテルを含む溶液と混合することによって行ない、該組成物に、胆汁酸又は胆汁酸塩が加えられ、激しく混合する。等張剤はいつでも添加することができる。

【0040】

調製物を安定化させ、細菌成長から保護するために、安定剤を混合ミセル組成物に添加することができる。安定剤は、フェノール及び／又はm-クレゾールが望ましい。或いは

また、どれかのミセル形成物質と同時に、安定剤を加えることもできる。同様に、この時、前述した他の選択的添加剤を加えることもできる。アルカリ金属アルキルサルフェート、ポリオキシエチレンエーテル、胆汁酸及び等張剤を含む成分を加える順序は重要ではない。所望により、全てを同時に混合することも可能である。

【0041】

このルートによる投与形態が所望される場合、調製物は次に、エアロゾルディスペンサに入れて、ディスペンサに噴射剤を充填する。噴射剤は、圧力状態にあるとき、ディスペンサの中では液状である。本発明の組成物がディスペンサの中にあるとき、液相は、噴射剤相と分離することがある。しかしながら、液相と噴射剤相が1つ、つまり一相となるように、成分の比率を簡単な実験により調節することが望ましい。2相である場合、例えば計量弁を通じて内容物の一部を分配する前に、ディスペンサをシェイクする必要がある。所定量の麻薬性鎮痛薬が、計量弁から、微細なスプレーの状態で送り込まれる。

【0042】

口の頬粘膜を通じて投与されるモルヒネの場合、溶液は、まず水とエタノールを加え、次に硫酸モルヒネ粉末を加えた後、粉末が溶解し、透明な溶液が得られるまで攪拌することにより行なう。アルカリ金属アルキルサルフェートとポリオキシエチレンエーテルを、低速で攪拌しながら、溶液に加える。アルカリ金属アルキルサルフェートであるラウリル硫酸ナトリウムの水溶液中での一般的な濃度は、溶液の約5 wt/.wt.%よりも少ない。一般的に、ミセル溶液中でのモルヒネの濃度は、最終組成物の約0.1～20 wt/.wt.%である。

【0043】

このようにして作製された溶液を、ソニケータ又は高速攪拌によって激しく混合することにより、ミセル溶液が生成される。等張剤と同様、胆汁酸塩を加えることができる。組成物中でのミセルの粒子サイズを確実に均一なものとするには、混合は、高速ミキサー又はソニケータで行なえばよい。

【0044】

望ましい実施例では、本発明のミセル薬学的組成物を調製した後、フェノール及び／又はm-クレゾールを添加する。前述したように、例えば香料、酸化防止剤、塩、プロテアーゼ阻害物又は薬学的に許容される化合物などの他の成分を、エアロゾルディスペンサに加えることもできる。調製物はエアロゾルディスペンサに入れられることができる。ディスペンサには、公知の要領にて、噴射剤が充填される。

【0045】

本発明はまた、本発明の組成物と噴射剤が収容された定量エアロゾルディスペンサを提供するものであり、該ディスペンサの中では、麻薬性鎮痛薬と噴射剤を含む溶液は単一の相である。適当な噴射剤は前述のとおりである。

【0046】

本発明はまた、定量スプレー装置を用いて、相互に混合された組成物を口の中へスプレーすることにより、本発明の薬学的組成物を投与する方法を提供するものである。投与は、口腔内へスプレーすることにより行われるが、その際、吸入(inhalation)され難いようにする。本発明の薬学的組成物及び噴射剤を口腔内へスプレーする前に、ディスペンサをシェイクすることが必要な場合があり、またそうすることが望ましい。本発明のモルヒネ含有組成物を口の中へ投与する時の血漿値及び血中のモルヒネ値は、モルヒネを注入する時のそれらの値と同等レベルである。本発明の方法は、無針治療を含む注入の場合よりも、生活の質が著しく改善され、また、便宜性が向上する。

【0047】

上記成分の具体的濃度については、当該分野の専門家であれば、ここで提供される一般的ガイドラインに基づいて決定することができる。成分の量は、微細なスプレーが行われるように定められる必要があり、スプレーしたときに、泡が生成するような組成物にならないようにその限界を定める必要がある。口腔を通じて吸収させる場合、注射又は胃腸管を通じて投与するときに通常必要とされる薬剤の投与量の2倍又は3倍に増やすことが望

ましいことがある。

【0048】

エアロゾルディスペンサからスプレーされるエアロゾル液滴のサイズを選択は、薬剤が送達されるべき部位にその一部は依存する。例えば、肺の中にデポジットする場合、粒子サイズは約 $5\ \mu\text{m}$ よりも小さいサイズが望ましい。一方、口腔に吸収させる場合、粒子サイズは約 $5\sim 10\ \mu\text{m}$ が望ましい。

【0049】

本発明のどの方法の場合にも、調製物の口腔への投与は、口の中へ調製物をスプレーすることにより行なわれ、吸入され難くしているので、液滴は肺の中へ引き込まれずに、口腔内で維持される。

10

【0050】

<実験>

次の実験は、発明の例示を目的とするものであって、いかなる意味においても発明を限定するものと解すべきではない。

次の調製物を健康被験者の頬粘膜へ投与した：

1回の投与量 100ml 中の添加剤(excipients)の量は次の通りである。

硫酸モルヒネ 10g

ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル 4.5g

グリセリン 6.0g

フェノール 5.0g

ラウリル硫酸ナトリウム 4.0g

グリココール酸ナトリウム 3.0g

エタノール 20ml

注射用水q.s. 100ml

20

【0051】

これらの成分は、高速攪拌により、十分に混合した。次に、得られた調製物 1ml を、噴射剤(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)と共に、 10ml の定量ディスペンサへ充填した。エアロゾル調製物は、吸入され難くしながら、被験者の頬粘膜へスプレーによって投与した。次に、薬剤の血漿値を測定した。結果は、表1に示されると共に、図1にグラフ表示されている。薬物の比較用試料は、錠剤と、注入可能な形態とで作られている。

30

【0052】

【表 1】

表 1 : 健康被験者 16 人の平均データ

時間 (分)	注射 5 m g	口腔 5 m g	錠剤 1 0 m g	口腔 3 m g	注射 3 m g
0	2.58	3.54	0.3	0.86	0.26
10	51.87	17.47	0.21	5.2	34.16
20	53.68	29.86	11.87	6.76	28.07
30	37.53	43.62	17.07	11.53	23.91
40	38.13	58.39	16.72	15.56	24.71
50	46	59.7	15.52	16.16	21.39
60	44.07	53.83	11.72	16.06	14.43
75	23.8	47.07	13.33	19.72	13.21
90	23.58	35.48	10.04	15.33	11.82
120	25.88	32.29	8.32	17.09	12.11
150	23.53	44.92	7.4	10.79	9.18
180	18.15	35.43	4.19	9.72	5.07
210	13.97	26.7	2.17	8.72	5.95
240	7.92	20.74	1.75	6.79	3.84
300	4.96	16.6	1.44	5	3.39

10

20

【0053】

この発明の具体的実施例を例示して説明したが、当該分野の専門家であれば、特許請求の範囲に記載された発明から逸脱することなく、本発明の詳細について種々の変形をなし得るであろう。

30

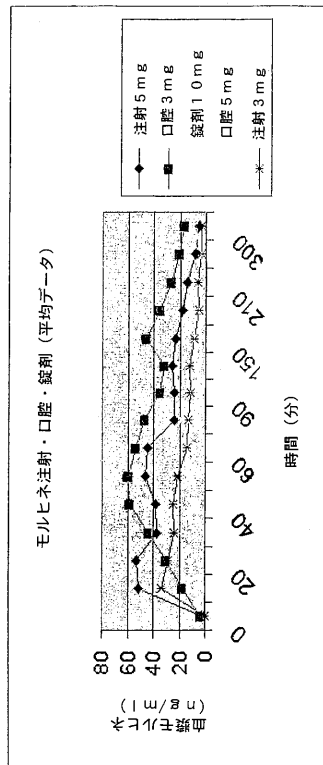
【図面の簡単な説明】

【0054】

【図 1】表 1 のデータを図で表したもので、薬物を錠剤投与したとき、注射投与したとき、及び本発明の方法で投与(頬粘膜へのスプレーによる)したときの夫々について、経過時間と血漿値の測定値の関係を示すグラフである。

【図 1】

Figure 1



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No.
PCT/IB 03/03914

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/107 A61K9/00 A61K31/485 A61K31/4468		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 15666 A (GENEREX PHARM INC ;MODI PANKAJ (CA)) 8 March 2001 (2001-03-08) page 3, line 27 -page 4, line 12 page 7, line 2-28 page 8, line 24 -page 9, line 4 page 9, line 9-20 claims 27,34	1-32
X	US 6 312 665 B1 (MODI PANKAJ) 6 November 2001 (2001-11-06) cited in the application column 3, line 30-67 column 4, line 54-67 column 9, line 46-54 examples 2,5 claims 9,10	1-32
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 January 2004		Date of mailing of the international search report 30/01/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Vermeulen, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB 03/03914

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 45713 A (SEPRACOR INC) 13 June 2002 (2002-06-13) page 8, line 20-23 page 9, line 5-26 page 10, line 2-8 -----	1-32
A	WO 90 07333 A (RIKER LABORATORIES INC) 12 July 1990 (1990-07-12) page 2, last paragraph -----	1-32
A	US 5 451 408 A (MEZEI MICHAEL ET AL) 19 September 1995 (1995-09-19) column 3, line 57 -column 4, line 31 -----	1-32

Form PCT/IB/A/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/03914

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB 03 03914

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 28-32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
PCT/IB 03/03914

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0115666 A	08-03-2001	US 6221378 B1	24-04-2001
		AU 763251 B2	17-07-2003
		AU 6814300 A	26-03-2001
		WO 0115666 A1	08-03-2001
		CA 2382535 A1	08-03-2001
		EP 1207853 A1	29-05-2002
		JP 2003508421 T	04-03-2003
		NZ 517313 A	30-05-2003
		US 6350458 B1	26-02-2002
US 6312665 B1	06-11-2001	US 6436367 B1	20-08-2002
		AT 243498 T	15-07-2003
		AU 760445 B2	15-05-2003
		AU 1851800 A	12-07-2000
		CA 2354148 A1	29-06-2000
		WO 0037051 A1	29-06-2000
		DE 69909127 D1	31-07-2003
		DK 1140019 T3	20-10-2003
		EP 1338272 A1	27-08-2003
		EP 1140019 A1	10-10-2001
		JP 2002532536 T	02-10-2002
		NZ 512188 A	25-10-2002
		US 2003157029 A1	21-08-2003
		US 2003035831 A1	20-02-2003
		US 6375975 B1	23-04-2002
		US 6451286 B1	17-09-2002
WO 0245713 A	13-06-2002	AU 4161102 A	18-06-2002
		WO 0245713 A2	13-06-2002
		US 2002160991 A1	31-10-2002
WO 9007333 A	12-07-1990	AT 95420 T	15-10-1993
		CA 2058428 A1	07-07-1990
		DE 69003804 D1	11-11-1993
		DE 69003804 T2	05-05-1994
		EP 0452384 A1	23-10-1991
		WO 9007333 A1	12-07-1990
		JP 4504566 T	13-08-1992
		NZ 232020 A	26-03-1992
US 5451408 A	19-09-1995	CA 2119976 A1	24-09-1995

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/04

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100119596

弁理士 長塚 俊也

(72)発明者 モーディ, パンカジュ

カナダ国 エル９ジー ４エックス６ オンタリオ, アンカスター, ゴルフ リンクス ロード
5 1 9

Fターム(参考) 4C076 AA16 AA24 AA93 BB01 BB22 CC01 DD21 DD22 DD34 DD35

DD37 DD38 DD39 DD55 DD59 EE23 FF43 FF51

4C086 AA01 AA02 CB23 MA03 MA05 MA13 MA22 MA52 MA57 NA11

ZA08