

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4262094号
(P4262094)

(45) 発行日 平成21年5月13日(2009.5.13)

(24) 登録日 平成21年2月20日(2009.2.20)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/465	(2006.01)	A 61 K 31/465
A 61 K 47/44	(2006.01)	A 61 K 47/44
A 61 K 47/02	(2006.01)	A 61 K 47/02
A 61 K 47/12	(2006.01)	A 61 K 47/12
A 61 K 47/16	(2006.01)	A 61 K 47/16

請求項の数 3 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-530292 (P2003-530292)
 (86) (22) 出願日 平成14年9月10日 (2002.9.10)
 (65) 公表番号 特表2005-503429 (P2005-503429A)
 (43) 公表日 平成17年2月3日 (2005.2.3)
 (86) 國際出願番号 PCT/SE2002/001612
 (87) 國際公開番号 WO2003/026656
 (87) 國際公開日 平成15年4月3日 (2003.4.3)
 審査請求日 平成16年7月26日 (2004.7.26)
 (31) 優先権主張番号 0103210-1
 (32) 優先日 平成13年9月27日 (2001.9.27)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

前置審査

(73) 特許権者 307027935
 マクニール・アクチエボラーグ
 スウェーデン国 S - 251 09 ヘル
 シンボリ (番地なし)
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (72) 発明者 トマス・ランド
 スウェーデン国 S - 226 49 ルンド.
 シテリンイエン 195

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規製剤およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ニコチン含有医薬組成物であって、組成物 400 mg 当たり、
 ニコチン： 塩基として測定して、 0.5 mg ~ 10 mg、
 バッファー剤： 5 mg ~ 40 mg、
 チョコレートビヒクリル： 350 mg ~ 394.5 mg
からなり、バッファー剤が、ナトリウム、カリウムもしくはアンモニウムの炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、グリシン酸塩、酢酸塩、グルコン酸塩もしくはグリセロリン酸塩またはそれらの混合物から選択され、そして経口剤形として処方され、口腔粘膜を経由してニコチンを送達する、

ことを特徴とする、ニコチン含有医薬組成物。

【請求項 2】

塩基として測定してニコチン 1 ~ 6 mg、チョコレート 95 % (w / w) および炭酸ナトリウム 15 mg からなることを特徴とする、請求項 1 に記載のニコチン含有医薬組成物。

【請求項 3】

一種またはそれ以上の、ミント、コーヒー、オレンジ、バニラおよびミルクバタースコッチのような矯味矯臭剤をさらに含有することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載のニコチン含有医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】**【0001】**

本発明はニコチンに関する新規医薬組成物およびその使用に関する。さらに詳しく云えば、本発明はニコチンおよびチョコレートを含有する組成物、該組成物の調製方法並びにニコチン代替療法（NRT）、例えばタバコ代替用品及び禁煙における該組成物の使用方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

禁煙方法としてのニコチン代替療法は従来、成功していない。タバコ製品の使用を中止したい対象に対するニコチン渴望を減少させる目的のための従来のニコチン含有組成物としては、例えばU.S. 3,845,217に開示されているチュアブル組成物、U.S. 4,579,858に開示されている高粘性のニコチン点鼻剤組成物、U.S. 5,525,351に開示されているニコチン含有の唾液溶解性ゲル、U.S. 5,656,255に開示されている鼻への噴霧投与に適した低粘性のニコチン含有組成物、U.S. 4,920,989およびU.S. 4,953,572にその使用が開示されている吸入エアゾル、並びにB.P. 1,528,391およびB.P. 2,030,862に開示されている口への噴霧およびニコチンの経皮送達（delivery）に適合する液体エアゾル製剤を挙げることができる。10

【0003】

ニコチンのよく知られた副作用は、その濃度に依存する局部的過敏に関係している。この有害な作用は、ニコチン製剤が、例えば口腔および鼻への投与による経粘膜投与経路並びに経皮投与経路で局所的に適用される場合に特に著しい。20

【0004】

英国特許出願G.B. 2,230,439Aには経口作用性の局所鎮痛剤、好ましくはオイゲノールを含有するシェルまたはコーティングを有するニコチントローチ剤が記載されている。そのように含有された局所鎮痛剤のためであると明白に述べてはいないけれども、上記の開示では、慣用のニコチントローチ剤で経験される口の中の灼熱の感覚を実質的に軽減すると言われている。同様に、局所鎮痛剤を含有するトローチ剤で処方されるニコチン組成物がAU 662877に開示されたが、そこではその鎮痛剤が味覚受容体を一時的に妨害し、食欲を減少させると言われている。30

【0005】

したがって、ある種の前記発明およびそれらの製品設計でのニコチンの濃度は、その局部的過敏によりまたはそれに関連して惹起される有害な作用によって限定される。

【0006】

従来技術にはニコチン経口送達用のその他のカプセル剤、錠剤およびトローチ剤が記載されている。例えばWO 88/03803には、ニコチン0.1～10.0mgを風味および分散を改善する添加剤と一緒に含有する液体を充填したチュアブルカプセル剤が開示されている。該カプセル剤は、患者がニコチン吸収速度を選択できる種々のpHで提供され、特に禁煙助剤として意図されている。

【0007】

別のニコチンカプセル剤は、Jarvik氏等（Clinical Pharmacology and Therapeutics 1970；11:574）により禁煙助剤として摂食用に開示されている。しかし、ニコチンの胃腸吸収が有意な血中レベルをもたらすという理論からすれば、対象がこれらのカプセル剤全部を飲み込んだのは明瞭である。調査によれば、対象が喫煙したタバコの数に小さいながら、有意な減少が示されたが、しかし、ニコチンの血中レベルに関する定量測定値は全く得られなかった。40

【0008】

B.E. 899037には、塩基または水溶性酸塩としてニコチン0.1～5mgを含有する錠剤が禁煙助剤として開示されている。

【0009】

Shaw氏（例えばG.B. 2,142,822およびU.S. 4,806,356において）は、不活性

50

充填剤、バインダー、および純粋なニコチンまたはニコチン含有物質のいずれかの混合物から冷圧縮により調製されるニコチントローチ剤を記載している。

【0010】

U S 5 , 5 1 2 , 3 0 6 には、ニコチンおよびシクロデキストリン化合物の包接複合体の形態で、経口送達用ニコチン製品が開示されている。また、そこには該製品の製造のための種々の賦形剤および直接圧縮の使用も論じられている。

【0011】

U S 5 , 6 6 2 , 9 2 0 には、チョコレート、オレンジ、バニラのようなキャンディー風味の矯味矯臭剤 (flavorant) 並びにその他の矯味矯臭剤を含有することができるニコチントローチ剤が開示されている。しかし、さらに味覚遮蔽用としてのそれらの使用は示唆されていない。さらに、味覚遮蔽効果を達成するのに十分なこれら矯味矯臭剤の量は全く開示されていない。

【0012】

W O 9 7 / 4 2 9 4 1 には、延長された時間にわたって口腔粘膜に送達され得る、徐々に侵食されるニコチントローチ剤が開示されている。

【0013】

G B 2 1 4 7 5 0 1 A には、甘い口当たりのよいソフトマトリックスに埋められたマイクロカプセルに封入された活性主成分からなる経口剤形が開示されている。このマトリックスは、チョコレートであることもある。ニコチンは、活性主成分としては示唆されていない。

【0014】

文献には口および消化系にニコチンを送達するための錠剤の種々の設計が記載されている。

【0015】

Wesnes氏およびWarburton氏 (Psychopharmacology 1984; 82:147; ibid. 1986 ; 89:55) は、ニコチン含有デキストロースおよび水酸化マグネシウム錠剤の使用を論じている。対象は、口腔粘膜との接触を最大にするために飲み込む前に数分間、口の中に錠剤を保持するように指示された。

【0016】

前記特許に基づくいくつかの製品は、今、国際規模で市場に出されている。さらに、いくつかのニコチントローチ剤は、Phoenix Pharmaceuticals社により製造され、Ernest Jackson社により販売されている英国レゾルーション (UK Resolution) トローチ剤で市販製品として入手されるが、それらはニコチン 0 . 5 m g を抗酸化剤のビタミン A、C および E と一緒に含有する。Charwell Pharmaceuticals社により販売されているストッパーズ (Stoppers) トローチ剤はニコチン 0 . 5 m g を含有し、チョコレート、オレンジおよびペパーミントの風味で入手できる。

【0017】

しかし、従来技術の適用で許容し得るよりも高い投与量のニコチンを渴望することのある対象、および不十分なニコチン吸収のために他の禁断症候群の減少を体験できないことのある対象が存在する。さらに、一定の喫煙により成就されるニコチンの血中レベルを真似たプロフィルでニコチンを送達すること、禁煙を試みている人々のニコチンへの渴望を満足させること、すなわち従来知られているニコチン代替療法において可能であるよりも優れた再発防止を提供することは、今まで困難であった。したがって、今日市場に出されている製品を使用した場合およびニコチン代替療法の従来技術に開示されている場合のニコチンの吸収は、特に喫煙でタバコ製品を使用する場合に比べて、満足できるようには似ていない。禁煙のためのチュウインガムニコチン代替療法の場合には、30分後に、喫煙時に得られる静脈血中ニコチンレベルの約 1 / 3 ~ 2 / 3 のピークの血中ニコチンレベルが達成される (British Medical Journal 1976 ; 1:1043)。喫煙者は、通常、喫煙開始の 5 ~ 10 分後にピークの血中レベルに達する。したがって、これら慣用のニコチン送達のデバイスおよび方法の不利な点を回避し、一方、禁煙治療のため、ニコチン渴望を減少さ

10

20

30

40

50

せるため、およびニコチン療法に対応するその他の状態を治療するためにニコチンを送達するのに有効な手段を提供する改良された組成物および方法を提供することが所望されている。

【0018】

標記の目的を解決する試みは、WO 00/30641による、好ましくは口腔摂取用のニコチン含有組成物についてなされている。そこにはニコチン、少なくとも一種の非極性成分、少なくとも一種の極性成分および少なくとも一種の表面活性剤を含有する組成物が開示されている。多くの非極性成分、例えば脂質、例えばココアバターおよびココアバター代替物例えばココアバター同等物(CBE)、ココアバター代用品(CBS)、ココアバター代替品(CBR)およびココアバター改良物(CBI)が示唆されている。いずれにせよ、WO 00/30641に記載の組成物は、ニコチンおよびバッファー剤の不十分な味覚遮蔽の不充分な点および幾人かのユーザーに吐き気を惹起する欠点を有する。WO 00/30641には一つの成分としてのチョコレートは開示されていない。

【0019】

今や意外なことに、本発明によれば、バッファー剤およびニコチンのような口当たりの悪い成分の味覚を十分に遮蔽すると同時にニコチンの迅速な口腔吸収が、ビヒクルとしてチョコレートを含有するニコチン含有製剤の使用により成就されることが見出された。従来、同様の製剤が開示されたことはない。

【0020】

下剤タイプのチョコレート様製剤は存在するが、ヒト用製剤のビヒクルとしてチョコレートはほとんど使用されたことがない。さらに、チョコレートタイプの獣医用製剤も存在する。センノシドを含有し、ノバルチス社(Novartis)が市場に出しているチョコレートでできた下剤片であるEx-Lax^(R)は、チョコレート様ビヒクルが配合されている。1950年代には、フェノールフタレンがチョコレートで処方された下剤であるプレックス(Purex)が市場に出された。前記のストップペーストローチ剤はチョコレートを含有せず、単にチョコレート矯味矯臭剤(flavour)を含むだけである。このようなチョコレート矯味矯臭剤は本発明の目的のためには有用ではない。ニコチン用のビヒクルとしてチョコレートの使用が開示されたことはない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

ニコチンの治療的送達用組成物が提供される。ニコチンを含有する該組成物は、ニコチンの迅速な経粘膜吸収を提供する。これらの組成物はニコチンの治療的投与に使用するのが好ましい。

【0022】

本明細書の記載および請求の範囲で用いる「崩壊(disintegration)」の意味は、融解、可溶化、侵食作用、または本発明のこれらの物理的变化の組み合わせ作用を示す。

【0023】

それと反対の明確な記述がない場合には、ここで用いられる「含有する(comprising)」、「包含する(including)」、「有する(having)」、「一緒の(with)」および類似の述語のような表現は、その記載された一つの要素だけに独占的に限定するのではなく、さらに別の要素の存在に関しても同様に考慮されるべきであり、さらに完全な、細分割されたまたは集合された形態のいずれもの要素を包含し、そしてなお、記載された1つの整数もしくは段階または複数の整数もしくは段階の群を包含し、いずれか他の整数もしくは段階または複数の整数もしくは段階の群を除外しないことを意味するものと理解すべきである。

【0024】

本発明の目的は、口腔摂取用のニコチンの新規医薬組成物、特に大きな百分率割合のニコチンを含有する該組成物を提供することである。本出願での「口腔(buccal)」は、「口腔内、またはその他の口腔中粘膜による摂取について」を意味する。

10

20

30

40

50

【0025】

本発明の第二の目的は、該組成物をの調製方法を提供することである。

【0026】

本発明の第三の目的は、ニコチン代替療法（NRT）、例えばタバコ代用および禁煙で該製剤を使用する方法である。

【0027】

本発明のさらに別の目的は、当業者ならば自明になるであろうし、そしてさらに他の目的は以下の明細書および請求の範囲の記載から自明になるであろう。

【0028】

〔発明の詳細な説明〕

本発明の第一の目的は、許容されない有害な作用を惹起せずにタバコ禁断症候群を減少させるように、十分な投与量のニコチンをユーザーに提供する、例えば禁煙およびニコチン代替療法で使用するためのタバコ補助品およびタバコ代用品を提供することにある。さらに詳しく言えば、本発明の目的は、ニコチン含有錠剤であって、唾液流体または機械的侵食またはそれらの組み合わせを用いるかまたは用いないで、該製剤が好ましくは口腔中の組織への接着性を好適に示してから体温で崩壊および/または融解する、経粘膜好ましくは口腔送達用の該錠剤を提供することにある。

【0029】

ニコチンは、いずれかの適当な形態で、例えば遊離塩基、塩または複合体として存在することができる。マイクロカプセル化形態でニコチンを使用する必要はない。

【0030】

好ましい製剤は、以下の好ましい組成：

1)

ニコチン（塩基または酒石酸水素塩として）：塩基として測定して 1 ~ 6 mg、
炭酸ナトリウム： 約 1.5 mg、
ブラックチョコレート： 十分量

2)

ニコチン（塩基または酒石酸水素塩として）：塩基として測定して 1 ~ 6 mg、
炭酸ナトリウム： 約 1.5 mg、
ホワイトチョコレート： 十分量、 または

3)

ニコチン（塩基または酒石酸水素塩として）：塩基として測定して 1 ~ 6 mg、
炭酸ナトリウム： 約 1.5 mg、
ミルクチョコレート： 十分量、
を有し、口内で融解する約 400 mg の錠剤である。

【0031】

Industrial Chocolate Manufacture and Use, S. T. Beckett, ed., 2nd edition, Blackie Academic & Professional, London, 1994, p.382によれば、チョコレートはココアニブ、ココアマス粉末およびスクロースから、ココアバターを添加するかまたは添加しないで得られ、乾燥ココア固形物の最小含量 3.5%、乾燥非脂肪ココア固形物少なくとも 1.4%、およびココアバター 1.8% を有する製品として定義されている。チョコレートは二つの主要な顕著な特徴、すなわちそのフレーバーおよびそのテクスチャーを有する。そのテクスチャーの第一の特徴は、チョコレートが 20 ~ 25 度で固形物でなければならず、さらに 37 度で口内において迅速に融解しなければならないことである。それによって、チョコレートは舌に滑らかな液体に変換される。チョコレートの製造は、これらの二つの基準を得ることに関する(ibid. p 2)。チョコレート中の乾燥ココア固形物の含量が高ければ高いほど、本発明におけるチョコレートの味覚遮蔽作用は良好である。また、チョコレートは種々の国の指示、例えば 2000 年 6 月 23 日付の欧州理事会指令 (European Council Directive) 2000 / 36 / EC、1973 年 7 月 24 日付の旧理事会指令 (Council Directive) 73 / 241 / EEC (2003 年 8 月 3 日から廃止されている) および米国指令

10

20

30

40

50

(US Directive) 21 CFR CH 1 (edition 4-1-00)、part 163によるカカオ製品にしたがって定義されることもある。

【実施例 1】

【0032】

好ましい態様の製剤

以下の好適な組成 (w / w)

活性成分：ニコチン（塩基または塩、好ましくは酒石酸水素塩）塩基として測定して 1 ~ 6 mg、ニコチンは、例えば陽イオン交換樹脂またはシクロデキストリと一緒にになって複合体で存在してもよい。

バッファー剤：炭酸ナトリウム 約 15 mg

ビヒクル：チョコレート 十分量

を有する約 400 mg の錠剤は、下記のようにして調製された。

【0033】

チョコレートの一部を融解した。固形成分、すなわち、塩形態でのニコチンおよび炭酸ナトリウムを添加し、混合した。これら固形成分の粒径を、ロール精碎機で粉碎することにより減少させた。固形成分が、チョコレートとの混合の前に、例えば粉碎することにより既に必要な粒径になっている場合には、ロール精碎を省いた。ロール精碎機での処理後に、その混合物を融解したチョコレートの残りと混合した。またはその混合物を再融解し（固化されている場合）しそしてその融解したチョコレートの残りと混合した。チョコレートは原材料で使用することができた。また、チョコレートは前記態様の製造に関連して製造することができた。その融解物の混合は、適当なミキサーで実施した。液体成分、すなわち、液状塩基形態のニコチンを添加した。チョコレートを原材料で使用した場合には、一定の%のレシチンが既に含まれていた（通常、約 0.3 %）。錠剤または他の固形剤形は、その後、必要により、プレコンディショニングの後に、成形、押し出したり凝結のような適当な技術、例えばトローチ剤化法 (pastillation) を用いて調製した。さらに、他の適当な製造方法を使用してもよい。

【実施例 2】

【0034】

別の態様

有用な態様は、前記賦形剤のいくつかを同等に機能する別の化合物に変換することにより得られた。

バッファーの炭酸ナトリウムは、例えば、ナトリウム、カリウムもしくはアンモニウムの炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、グリシン酸塩、グルコン酸塩もしくはグリセロリン酸塩またはそれらの混合物と交換してもよい。しかし、多くのリン酸塩はさほど適切ではない。その理由は、通常、それらの味が不快であり、しかも遮蔽が困難であるからである。

【0035】

実施例 1 には好ましい態様が開示されている。しかしながら、有用な態様は下記：

活性成分：ニコチン（塩基または塩好ましくは酒石酸水素塩として）塩基として測定して 約 0.5 mg ~ 約 10 mg、

バッファー剤：約 5 mg ~ 約 40 mg、

ビヒクル：チョコレート 十分量

のような、単位投与量当たりの製剤の各成分の一定の濃度範囲内で得ることができた。

場合により、矯味矯臭剤例えばミント、コーヒー、オレンジ、バニラおよびミルク・バタースコッチを添加してもよい。

【0036】

本発明のニコチン含有組成物は、ニコチン代替療法のための第二製剤と一緒に投与してもよい。この第二製剤は、ニコチンの経皮投与用の装置、鼻、口腔または肺摂取用のスプレー、チュウインガムまたは経口もしくは非経口用の剤形またはタバコ投与用のいずれかの装置であるのがよい。

【0037】

10

20

30

40

50

本発明はまた、タバコの中止、減少および一時的禁断に、並びにアルツハイマー病、パーキンソン病、潰瘍性大腸炎および／またはトゥーレット症候群の治療、および／または体重抑制療法のために使用してもよい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/24 (2006.01) A 6 1 K 47/24
A 6 1 P 25/34 (2006.01) A 6 1 P 25/34

(72)発明者 ニルス - ウーローフ・リンドベルイ
スウェーデン国 S - 2 1 6 1 5 マルメ . スヴェアガーテン 1 0 0 C

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特開平03-209327 (JP, A)
特開2001-114668 (JP, A)
特表平09-505553 (JP, A)
国際公開第00/030641 (WO, A1)
欧州特許出願公開第00135264 (EP, A1)
欧州特許出願公開第00251642 (EP, A1)
特開平02-225414 (JP, A)
特開2000-095710 (JP, A)
特開昭60-105612 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/44-33/44

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)