

(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2011-506337

(P2011-506337A)

(43) 公表日 平成23年3月3日(2011.3.3)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/137 (2006.01)**  
**A61K 9/12 (2006.01)**  
**A61K 9/48 (2006.01)**  
**A61K 9/70 (2006.01)**  
**A61K 9/14 (2006.01)**

F 1

A 6 1 K 31/137  
A 6 1 K 9/12  
A 6 1 K 9/48  
A 6 1 K 9/70  
A 6 1 K 9/14

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6  
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2010-537049 (P2010-537049)

(86) (22) 出願日

平成20年12月4日 (2008.12.4)

(85) 翻訳文提出日

平成22年7月27日 (2010.7.27)

(86) 国際出願番号

PCT/US2008/085523

(87) 国際公開番号

W02009/076165

(87) 国際公開日

平成21年6月18日 (2009.6.18)

(31) 優先権主張番号

61/012,223

(32) 優先日

平成19年12月7日 (2007.12.7)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(71) 出願人 398029706

シェーリングーブラウ ヘルスケア プロ  
ダクト、インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 テネシー 38151,  
メンフィス、ジャクソン アベニュー 3  
O 3 O

(74) 代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74) 代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経粘膜吸収のためのフェニレフリンの医薬調合物および医薬組成物

## (57) 【要約】

フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を含む医薬品組成物、およびその医薬品組成物を投与する方法であり、ここでその組成物は、フェニレフリンの全身性吸収のために調合して初回通過代謝を回避する。本発明の組成物を調合して、動物の口腔粘膜に適用し、フェニレフリンの治療的に活性な形態の全身性送達の増強を可能にする。本発明はさらに、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩の舌下全身性投与に適当な医薬品組成物を提供し、ここでその組成物は、口床からのフェニレフリンの全身性吸収を可能にする。

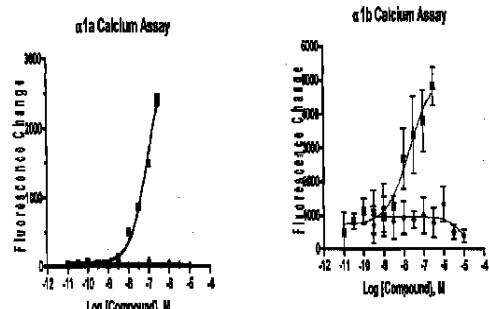


Figure 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

フェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能なその塩を含む医薬品組成物であって、該組成物は、口腔粘膜に適用されるように調合されて、治療的に活性な形態のフェニレフリンの全身性吸收の増強を可能にする、組成物。

**【請求項 2】**

治療的に活性な形態のフェニレフリンの即時全身性吸收を可能にするように調合される、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 3】**

治療的に活性な形態のフェニレフリンの持続全身性吸收を可能にするように調合される、10 請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 4】**

フェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能なその塩の舌下全身性投与のために適切な医薬品組成物であって、該組成物は、口床からのフェニレフリンの全身性吸收を可能にする、組成物。

**【請求項 5】**

フェニレフリンの即時放出を提供するように調合される、請求項 4 に記載の組成物。

**【請求項 6】**

フェニレフリンの持続放出を提供するように調合される、請求項 4 に記載の組成物。

**【請求項 7】**

フェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能なその塩の口腔全身性投与のために適切な医薬品組成物であって、該組成物は、頬側粘膜からのフェニレフリンの吸收を可能にする、組成物。20

**【請求項 8】**

フェニレフリンの即時放出を提供するように調合される、請求項 7 に記載の組成物。

**【請求項 9】**

フェニレフリンの持続放出を提供するように調合される、請求項 7 に記載の組成物。

**【請求項 10】**

少なくとも 4 時間の期間にわたって、被験体において治療的に活性な形態のフェニレフリンの測定可能な血漿濃度を提供するように、フェニレフリンの放出を提供する、請求項 1 に記載の組成物。30

**【請求項 11】**

少なくとも 6 時間の期間にわたって、被験体において治療的に活性な形態のフェニレフリンの測定可能な血漿濃度を提供するように、フェニレフリンの放出を提供する、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 12】**

少なくとも 8 時間の期間にわたって、被験体において治療的に活性な形態のフェニレフリンの測定可能な血漿濃度を提供するように、フェニレフリンの放出を提供する、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 13】**

少なくとも 12 時間の期間にわたって、被験体において治療的に活性な形態のフェニレフリンの測定可能な血漿濃度を提供するように、フェニレフリンの放出を提供する、請求項 1 に記載の組成物。40

**【請求項 14】**

少なくとも 16 時間の期間にわたって、被験体において治療的に活性な形態のフェニレフリンの測定可能な血漿濃度を提供するように、フェニレフリンの放出を提供する、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 15】**

少なくとも 20 時間の期間にわたって、被験体において治療的に活性な形態のフェニレフリンの測定可能な血漿濃度を提供するように、フェニレフリンの放出を提供する、請求項50

1に記載の組成物。

【請求項 1 6】

少なくとも24時間の期間にわたって、被験体において治療的に活性な形態のフェニレフリンの測定可能な血漿濃度を提供するように、フェニレフリンの放出を提供する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 7】

フェニレフリンを全身投与する方法であって、該方法は、口腔粘膜を、フェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能なその塩を含む医薬品組成物と接触させる工程を含み、該組成物は、口腔粘膜へのフェニレフリンの放出を可能にする、方法。

【請求項 1 8】

水溶性基剤物質に分布したフェニレフリンを含む溶解性組成物であって、該組成物は、ヒトまたは動物被験体の口の粘膜への、フェニレフリンの口腔間投与のための細片として提供される、組成物。

【請求項 1 9】

前記基剤物質が、計りとった投与量のフェニレフリンのための送達システムとして働く細片として適合する担体を含む、請求項1 8に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記細片は、該細片上に被覆されたフェニレフリンを含む、請求項1 8に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記細片は、約20ミクロンから約250ミクロンの厚さを有する可撓性フィルムを含む、請求項1 8に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記細片の担体または前記細片の基剤物質が、可溶性ゲル状物質を含む、請求項1 8に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記フェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能なその塩の一部または全てが、カプセル化構造の中にカプセル化される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記カプセル化構造は、口腔の粘膜へ接着するように選択される、請求項2 3に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記カプセル化構造は、前記フェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能なその塩を経時にゆっくり放出するように選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記カプセル化構造は、多層状微粒子を含む、請求項2 3に記載の組成物。

【請求項 2 7】

非生体接着性裏打ち層、生体接着性層、およびフェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能なその塩を含む組成物を含む、生体分解性、水溶性担体デバイスであって、該生体接着性層は、哺乳動物の粘膜表面に接着するよう調合され、そして該組成物の持続性送達を提供する、担体デバイス。

【請求項 2 8】

前記組成物はさらに、哺乳動物の粘膜表面への投与に適切な液体担体を含む、請求項2 7に記載の担体デバイス。

【請求項 2 9】

前記液体担体は、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、メタノール、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、またはテトラヒドロフラン

10

20

30

40

50

を含む、請求項 2 8 に記載の担体デバイス。

【請求項 3 0】

前記組成物が、ポリマー性または非ポリマー性の親水性薬剤を含む、請求項 2 7 に記載の担体デバイス。

【請求項 3 1】

前記親水性薬剤が、ポリエチレングリコールを含む、請求項 3 0 に記載の担体デバイス。

【請求項 3 2】

前記生体接着性層は、水溶性である、請求項 2 7 に記載の担体デバイス。

【請求項 3 3】

前記生体接着性層は、水溶性ポリマーを形成するフィルムを含む、請求項 2 7 に記載の担体デバイス。 10

【請求項 3 4】

前記生体接着性層は、生体接着性ポリマーを含む、請求項 2 7 に記載の担体デバイス。

【請求項 3 5】

前記生体接着性層の水溶性ポリマーを形成するフィルムは、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、またはそれらの組合せを含む、請求項 3 3 に記載の担体デバイス。

【請求項 3 6】

前記生体接着性層の水溶性ポリマーを形成するフィルムは、架橋されるか、または可塑化されている、請求項 3 3 に記載の担体デバイス。 20

【請求項 3 7】

前記生体接着性層の生体接着性ポリマーは、ポリアクリル酸、カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはポリビニルピロリドン、あるいはそれらの組み合わせを含む、請求項 3 4 に記載の担体デバイス。

【請求項 3 8】

前記ポリアクリル酸は、部分的に架橋される、請求項 3 7 に記載の担体デバイス。

【請求項 3 9】

前記非生体接着性裏打ち層は、薬剤学的に許容可能な、フィルムを形成する水溶性ポリマーを含む、請求項 2 7 に記載の担体デバイス。 30

【請求項 4 0】

前記薬剤学的に許容可能な、フィルムを形成する水溶性ポリマーは、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、エチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 3 9 に記載の担体デバイス。

【請求項 4 1】

基剤中に多層微粒子の分布を含む、頬側または舌下に適用するための組成物であって、ここでフェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能なその塩は、微粒子の層に吸着され、その結果、頬側または舌下の粘膜に、経間的に徐々に放出される、組成物。

【請求項 4 2】

スプレー、ムース、または水薬の手段による適用のための形態の、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

可溶性の固体基剤またはゲル基剤中の多層微粒子の分布を含み、該基剤物質は口内で溶解し、そして該微粒子を放出して、該微粒子の口腔粘膜との接触を可能にするよう調合される、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前期多層微粒子が、口腔粘膜への良好な接着を示すように選択される、請求項 4 1 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 4 5】**

前記多層微粒子は、0.1ミクロン～10ミクロンの範囲である、請求項41に記載の組成物。

**【請求項 4 6】**

前記多層微粒子は、エアロゾルスプレーを含む、請求項41に記載の組成物。

**【請求項 4 7】**

前記微粒子は、陽性の表面電荷を有する極性構造を一般的に含む、請求項41に記載の組成物。

**【請求項 4 8】**

抗ヒスタミン薬、抗菌剤、抗炎症剤、および鎮痛薬化合物からなる群から選択されるさらなる活性成分をさらに含む、請求項1に記載の組成物。 10

**【請求項 4 9】**

前記抗ヒスタミン薬は、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、プロメタジン、クレマスチン、ドキシラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、シメチジン(cimetidine)、ファモチジン、ニザチジン、ラニチジン、クロモリン、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項48に記載の組成物。

**【請求項 5 0】**

1つまたはそれを超える潤滑剤および／または湿潤油を含む、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 5 1】**

前記潤滑剤および／または湿潤油は、ヒアルロン酸またはヒアルロン酸ナトリウム(sodium hyaluronique)、グリセロール、キンセンカの花の抽出物、またはグリセリン抽出物、グアーヒドロキシプロピルトリモニウム塩化物、キサンタンゴム、セルロースゴム、塩化ナトリウム、オリーブ油、ヒマワリ油、アーモンド油、ゴマ油、アロエベラ、バルバドスアロエ、およびその組み合わせからなる群から選択される、請求項50に記載の組成物。 20

**【請求項 5 2】**

フェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能なその塩を含む組成物の口腔への迅速な放出ための口腔での舌下適用のために適応した薬剤送達デバイスであって、該デバイスは、該デバイス中に分布した組成物を有する本体を含み、そして舌下適用に適したサイズおよび形を有する、デバイス。 30

**【請求項 5 3】**

前記本体は、錠剤、ソフトゲル、カプセル、または即時溶解フィルムの形態である、請求項52に記載のデバイス。

**【請求項 5 4】**

前記錠剤は、即時溶解錠剤または即時融解錠剤である、請求項53に記載のデバイス。

**【請求項 5 5】**

フェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能なその塩を含む組成物の口腔粘膜上での徐放のために、口腔粘膜への適用および接着に適応した、医薬品調合物であって、該組成物は、液体または半固体の形態である、医薬品調合物。 40

**【請求項 5 6】**

前記液体または半固体は、口腔粘膜への適用後に凝結する、請求項55に記載の医薬品調合物。

**【発明の詳細な説明】****【背景技術】****【0001】**

この項または本明細書のいかなる部分におけるいかなる参考文献の同定または考査も、そのような参考文献が本出願に対する先行技術として利用可能であることの承認として解釈されない。

**【0002】**

10

20

30

40

50

経口投与は、全身性の医薬品投与の最も好ましい経路である。しかし、いくつかの医薬品の経口投与は、肝臓初回通過代謝および腸壁内における酵素的代謝を受けるために、薬剤の広範囲の前全身性（pre-systemic）代謝をもたらす。この広範囲の前全身性代謝は、最終的に血流に吸収され、そして治療的作用に利用可能な医薬品の有効な量を劇的に減少させる。薬剤送達の経粘膜経路（すなわち、鼻腔、直腸の腔、眼の腔、および口腔の粘膜内層）は、医薬品の経口投与に対して利点を提供し、それは初回通過効果および腸壁内における前全身性の排出を回避し、そして血流への吸収を促進する。

#### 【0003】

フェニレフリンは、広範囲な前全身性代謝を受け、代謝の大部分は胃腸管の腸細胞内で起こる（例えば、非特許文献1を参照のこと）。フェニレフリンは、第I相および第II相酵素システム、主にそれぞれモノアミンオキシダーゼおよびスフルトランスクエラーゼ（sufotransferase）によって代謝される。Ibrahimおよび共同研究者らは、経口および吸入投与後のフェニレフリンの代謝を測定し、そして4つの主な代謝物である、非抱合型m-ヒドロキシマンデル酸、m-ヒドロキシフェニルグリコールの硫酸塩抱合体、フェニレフリンの硫酸塩（sulfate）抱合体、およびフェニレフリンのグルクロニド抱合体が尿に排泄されることを見出した。フェニレフリン代謝物の比は、投与経路に依存して異なっていたが、どちらの経路も、親（代謝を受けていない）フェニレフリンの持続した血漿レベルを示さなかった。別の研究は、10または20mgのフェニレフリンを含むComhist（登録商標）錠の経口投与は、血漿中の親フェニレフリンの濃度が、2ng/mlの定量限界を下回ったことを報告した（非特許文献2のAn

Investigation of Pharmacokinetics of Phenylephrine and its Metabolites in Humans）。

#### 【0004】

2007年6月1日に提出された、米国特許出願第11/756,881号は、フェニレフリンおよびその薬剤学的に許容可能な塩を、結腸に直接送達し、前全身性代謝を回避する調合物を記載する。その出願は、これらの調合物は増加したレベルの親フェニレフリン化合物の全身性吸収を可能にし、数時間まで明白な親フェニレフリンの血中レベルを生じることを示す。

#### 【0005】

鼻、直腸、および眼の粘膜は一定の利点を提供するが、患者のアクセプタビリティの限度により、それらを全身性薬剤投与よりは寧ろ局所投与のために確保する。特に、可能性のある刺激および慢性的な適用による鼻腔の不可逆的な損傷は、フェニレフリンの有効な全身性投与のために必要な、数回の投薬量を投与する方法として、それをより魅力的でなくする。あるいは、経皮および経口の粘膜送達は、慢性治療のために高度に認容性の投与経路を提供する。口腔粘膜は、豊富な血液の供給を有して比較的透過性であり、そしてストレスまたは損傷後の短い回復時間を示す（非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5）。ランゲルハンス細胞の実質的な欠失は、口腔粘膜を、潜在的なアレルゲンに対して寛容性にする（非特許文献6）。口腔経粘膜薬剤送達はまた、肝臓初回通過代謝を迂回し、そして胃腸管における前全身性の排出を回避する。

#### 【0006】

従って、未代謝のフェニレフリンの実質的な全身性投与を可能にする組成物が有用である。さらに、未代謝フェニレフリンの持続投与を可能にする組成物が有用である。さらに、経口全身性投与に関連する代謝の問題を回避する、経口投与されるフェニレフリン組成物が有用である。

#### 【0007】

これらおよび他の目的が、本明細書中で記載および請求される発明によって提供される。本明細書中で引用される全ての参考文献は、これによってその全体として本出願に組み込まれる。

#### 【先行技術文献】

10

20

30

40

50

## 【非特許文献】

## 【0008】

【非特許文献1】Ibrahim, K. E. ら、Journal of Pharmacy and Pharmacology 35、144-147 (1983)

【非特許文献2】Gumbhir, K. Pharmaceutical Sciences、216頁(1993)

【非特許文献3】Yajaman S. ら、J. Controlled Release. 114: 2006, 15-40

【非特許文献4】Rathbone, M. J. およびHadgraft, J.、Int. J. Pharm. 74: 9-24, 1991

【非特許文献5】Squier, C. A. およびCritt. Rev. Oral Biol. Med. 2: 13-32, 1991. 15. Squier, C.

【非特許文献6】Harris, D. およびRobinson, J. R. 、J. Pharm. Sci., 81: 1-10, 1992

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

本発明は、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を含む医薬品組成物を提供し、ここでその組成物は、口腔粘膜に適用するよう調合され、治療的に活性な形態のフェニレフリンの全身性吸収の増強を可能にする。

## 【0010】

本発明はさらに、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩の舌下全身性投与に適当な医薬品組成物を提供し、ここでその組成物は、口床からのフェニレフリンの全身性吸収を可能にする。

## 【0011】

本発明はまた、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩の、口腔全身性投与に適当な医薬品組成物を提供し、ここでその組成物は、頬側粘膜からのフェニレフリンの吸収を可能にする。

## 【0012】

本発明はまた、口腔粘膜に、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を含む医薬品組成物を接触させる工程を含む、フェニレフリンを全身性に投与する方法を提供し、ここでその組成物は、フェニレフリンの口腔粘膜への放出を可能にする。

## 【0013】

本発明はさらに、水溶性基剤物質に分布したフェニレフリンを含む、溶解性組成物を提供し、ここでその組成物は、ヒトまたは動物被験体の口の粘膜への、フェニレフリンの口腔間(intero-oral)投与のための細片(strip)として提供される。

## 【0014】

本発明はまた、生体接着性でない裏打ち層、生体接着性の層、およびフェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を含む組成物を含む、生分解性、水溶性の担体デバイスを提供し、ここでその生体接着性の層を、哺乳類の粘膜表面に接着するよう調合し、そしてその組成物の持続性送達を提供する。

## 【0015】

本発明はさらに、基剤中に多層微粒子の分布を含む、頬側または舌下に適用するための組成物を提供し、ここでフェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩は、微粒子の層に吸着され、頬側または舌下粘膜に、時間につれて徐々に放出される。

## 【0016】

本発明はまた、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を含む組成物の、迅速な放出のための、口腔での舌下適用のために適応した薬剤送達デバイスを提供し、当該デバイスは、その中に分布した組成物を有する本体を含み、そして舌下適用に適したサイズおよび形を有する。

10

20

30

40

50

## 【0017】

本発明はまた、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を含む組成物の徐放のために、口腔粘膜への適用および接着に適応した、医薬品調合物を提供し、ここでその組成物は、液体または半固体の形態である。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0018】

【図1】図1Aおよび1Bは、フェニレフリン( )は、<sub>1a</sub>を発現するCHO細胞および<sub>1b</sub>を発現するCHO細胞において、細胞内カルシウムを増加させるが、3-ヒドロキシマンデル酸( )は増加させないことを実証する、カルシウム流入研究を示すグラフ。  
10

【図2】図2Aおよび2Bは、フェニレフリン( )は、<sup>3</sup>H-プラゾシンの<sub>1a</sub>CHO細胞膜および<sub>1b</sub>CHO細胞膜への結合を阻害するが、3-ヒドロキシマンデル酸( )は阻害しないことを実証する、受容体結合研究を示すグラフ。

【図3】図3A、3B、および3Cは、フェニレフリン( )は、[<sup>3</sup><sup>5</sup>S]-GTP Sの<sub>2a</sub>CHO細胞膜および<sub>2b</sub>CHO細胞膜および<sub>2c</sub>CHO細胞膜への結合を刺激するが、3-ヒドロキシマンデル酸( (3A、3B)、 (3C))は刺激しないことを実証する、受容体結合研究を示すグラフ。

【図4】図4A、4B、および4Cは、フェニレフリン( )は、[<sup>3</sup>H]-UK14304の<sub>2a</sub>CHO細胞膜および<sub>2b</sub>CHO細胞膜および<sub>2c</sub>CHO細胞膜への結合を阻害するが、3-ヒドロキシマンデル酸( )は阻害しないことを実証する、受容体結合研究を示すグラフ。  
20

【図5】図5Aおよび5Bは、フェニレフリン硫酸塩( )は、<sub>1a</sub>を発現するCHO細胞および<sub>1b</sub>を発現するCHO細胞において最小の細胞内カルシウムの増加を誘発することを実証する、カルシウム流入研究を示すグラフ。( = P E ; = 理論上の0.1% P E )

【図6】図6Aおよび6Bは、フェニレフリン( )は、<sup>3</sup>H-プラゾシンの<sub>1a</sub>CHO細胞膜および<sub>1b</sub>CHO細胞膜への結合を阻害するが、P E硫酸塩( )は阻害しないことを実証する、受容体結合研究を示すグラフ。( = 理論上の0.1% P E )

【図7】図7A、7B、および7Cは、フェニレフリン( )は、[<sup>3</sup><sup>5</sup>S]-GTP Sの<sub>2a</sub>CHO細胞膜および<sub>2b</sub>CHO細胞膜および<sub>2c</sub>CHO細胞膜への結合を刺激するが、P E硫酸塩( )は刺激しないことを実証する、受容体結合研究を示すグラフ。( = 理論上の0.1% P E )  
30

【図8】図8A、8B、および8Cは、フェニレフリン( )は、[<sup>3</sup>H]-UK14304の<sub>2a</sub>CHO細胞膜および<sub>2b</sub>CHO細胞膜および<sub>2c</sub>CHO細胞膜への結合を阻害するが、P E硫酸塩( )は阻害しないことを実証する、受容体結合研究を示すグラフ。( = 理論上の0.1% P E )

【図9】図9Aおよび9Bは、P Eグルクロニド( )は、混入フェニレフリンのレベルと一致して、<sub>1a</sub>を発現するCHO細胞および<sub>1b</sub>を発現するCHO細胞における細胞内カルシウムの増加を誘発することを実証する、カルシウム流入研究を示すグラフ。( = P E ; = 理論上の0.28% P E )  
40

【図10】図10Aおよび10Bは、フェニレフリン( )は、<sup>3</sup>H-プラゾシンの<sub>1a</sub>受容体(CHO細胞膜)および<sub>1b</sub>受容体(CHO細胞膜)への結合を阻害するが、P Eグルクロニド( ) (バッチ2)は阻害しないことを実証する、受容体結合研究を示すグラフ。

【図11】図11A、11B、11Cは、フェニレフリン( )は、[<sup>3</sup><sup>5</sup>S]-GTP Sの<sub>2a</sub>CHO細胞膜および<sub>2b</sub>CHO細胞膜および<sub>2c</sub>CHO細胞膜への結合を刺激するが、P Eグルクロニド( ) (バッチ2)は刺激しないことを実証する、受容体結合研究を示すグラフ。

【図12】図12A、12B、および12Cは、P Eグルクロニド( )は、混入フェニレフリンのレベルと一致して、[<sup>3</sup>H]-UK14304の<sub>2a</sub>受容体(CHO細胞膜  
50

) および  $\alpha_2$ <sub>b</sub> 受容体 (CHO細胞膜) および  $\alpha_2$ <sub>c</sub> 受容体 (CHO細胞膜) への結合を弱く阻害することを実証する、受容体結合研究を示すグラフ。 ( = P E ; = 理論上の 0.28% P E )

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明は、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を含む医薬品組成物を提供し、ここでその組成物は、フェニレフリンの全身性吸収を増強するために調合され、それは初回通過代謝を回避する。ある実施態様において、本発明の組成物は、動物、ヒト、または他の口腔粘膜に適用するために調合され、治療的に活性な形態のフェニレフリンの全身性送達の増強を可能にし、そして従って前全身性代謝を迂回することによって、治療的に活性な形態のフェニレフリンの全身性曝露を最適化する。

10

【0020】

本明細書中で使用される場合、フェニレフリンの薬剤学的に許容可能な塩は、フェニレフリン塩酸塩、フェニレフリン酒石酸水素塩、フェニレフリンタンニン酸塩等を含むがこれに限らない。1つの好ましい実施態様において、フェニレフリンの薬剤学的に許容可能な塩は、フェニレフリン塩酸塩である。

【0021】

「未代謝フェニレフリン」という用語は、被験体の体内に入ってから、フリー塩基の放出以外は、第I相または第II相酵素システム、または他のあらゆる酵素システムによって、新しい化学的実体に生体内変化を受けていないフェニレフリンを意味する、すなわち、スルホトランスフェラーゼまたはUDP-グルクロンシルトランスフェラーゼ(UDP-glycuronosyltransferase)酵素類によって抱合されていない、または被験体の体内において、微生物の酵素システムを含む、いかなる酵素システムによっても化学的に変化していないフェニレフリンを意味する。未代謝フェニレフリンは、治療的活性(複数可)を示す。「未代謝フェニレフリン」は、抱合によって一度に不活性化されたが、後に非抱合型となり、そして治療的に活性でないフェニレフリンを含まない。本明細書中で使用される、「治療的に活性な形態のフェニレフリンの増強された全身性吸収」という用語は、非口腔粘膜薬剤送達形態と比較して、しばしば血漿濃度対時間曲線下面積として特徴付けられる、投与されたフェニレフリンの治療的に活性な化学的形態、すなわち全身性循環に吸収され、そして体組織に分布した未代謝フェニレフリン、の増加した量を指す。

20

【0022】

フェニレフリンに関連して本明細書中で使用される、「前全身性修飾」という用語は、フェニレフリンが血流に取り込まれる前の、そして従って血漿に取り込まれる前の、フェニレフリンの修飾を意味する。前全身性修飾は、肝臓によるか、または血流内でのフェニレフリンの修飾を除く。

30

【0023】

本明細書中で使用される、「全身性口腔粘膜送達」という用語は、全身性の取り込みのための、口腔内の粘膜への投与を意味する。本明細書中で記載された本発明の組成物および方法は、角化上皮と比較して水および他の小分子に対してかなりより透過性である、軟口蓋の粘膜、口床、および頬側粘膜において見出されるような、非角化上皮に対する投与を利用するためにデザインされる。特に、口腔粘膜送達は、口床の内側を覆う粘膜を通した薬剤の全身性送達である舌下送達、および頬の内側を覆う粘膜(頬側粘膜)を通した薬剤投与である頬側送達を含むよう意味する。口腔粘膜の透過性は、表皮および腸(intestinal)粘膜の間であることが見出された。一般的に、口腔粘膜の透過性は、舌下から頬側、そして頬側から口蓋領域へと減少する。舌下粘膜は、比較的より透過性であり、そして迅速な吸收は、多くの薬剤の許容可能な生物学的利用能を生じ、そして簡便で、利用しやすく、そして一般的によく認容される(Harris, D. および Robinson, J. R., Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity, J. Pharm. Sci. 8

40

50

1 : 1 - 10、1992)。本発明は、親フェニレフリンの同様の全身性取り込みを可能にする、口腔粘膜のこれらの領域に対するフェニレフリンの投与を企図する。

#### 【0024】

本明細書中で使用される「投与量」または「用量」は、1度に投与される、治療的に活性な薬剤(複数可)を含む医薬品組成物の量を意味する。「投与量」または「用量」は、同時に投与される医薬品組成物の1つまたはそれを超える単位の投与を含む。

#### 【0025】

本明細書中で使用される「AUC」は、いかなる所定の薬剤に関しても、台形公式によって計算された、薬剤の投与または活性化からある時点までの「濃度・時間曲線下面積」を意味する。AUCは、時間につれた薬剤の累積血漿濃度を示すパラメーターであり、血漿中の薬剤の全量および利用可能性の指標である。「 $AUC_{0-t}$ 」は、最大24時間までの時間( $t$ )のあらゆる値に関するAUCと定義される。好ましい実施態様において、 $t$ は24時間である(本明細書中で $AUC_{0-24}$ と呼ばれる)。「 $AUC_{0-\infty}$ 」は、無限大まで外挿して計算したAUCとして定義される。 $AUC_{0-}$ は、 $AUC_{0-t} + Ct/z$ と等しいとして計算され、ここで $Ct$ は24時間における濃度であり、そして $z$ は、最終または消失速度定数である。最終または消失速度定数である $z$ は、曲線の最終データポイントにおける線形回帰を用いて、薬剤濃度・時間曲線の傾きから決定される。「相対的 $AUC_{0-t}$ 」は、投与レジメからの、被験体の血漿における全フェニレフリンの $AUC_{0-t}$ 値と比較した、非抱合型フェニレフリンの $AUC_{0-t}$ 値のパーセンテージとして定義される。

10

20

30

40

#### 【0026】

##### 医薬品組成物

本発明の組成物は、液体、固体、または半固体を含む、医薬品組成物の経口投与に適したいいくつかの形態のいずれかをとり得る。

#### 【0027】

液体形態は、ポンプスプレーまたはエアロゾルスプレーなど加圧式スプレー装置から噴霧するのに適したものであり得る。液体はまた、カプセルのような固体担体から口腔粘膜へ送達し得、その固体担体は開いてその内容物を口中に移し得る。例えば、米国特許第6,676,931号、第6,969,508号、第6,767,925号は、例えばスプレーすることによって、口腔粘膜を通して吸収するための、活性薬剤を口へ送達する液体調合物を開示する。

#### 【0028】

固体形態は、口へ挿入され、そして咀嚼するかまたは溶解して医薬品薬剤を放出するよう工夫された全ての形態を含み、そして錠剤、カプセル、ゴム、フィルム、ロゼンジ、ディスク、球、およびマイクロスフィアを含むがこれに限らない。例えば、米国特許第RE33,093号および第6,072,100号および第6375963号は、口腔内薬剤送達のための、生体接着性ホットメルト押出式フィルムおよびその加工を記載する。米国特許第6,596,298号は、粘膜接着性の性質を有さない、経口溶解フィルムを記載する。米国特許第6,284,264号は、粘膜接着性経口溶解フィルムを記載する。米国特許第4,755,389号は、頬側吸収のための成分を含む咀嚼可能な組成物で満たしたハードゼラチンカプセルを開示する。米国特許第5,437,872号は、医薬品薬剤の放出制御および徐放を提供する、医薬品錠剤およびロゼンジ形態を記載する。そのような形態はまた、急速溶解、速溶、およびフラッシュ融解(flash melt)固体形態と呼ばれる形態を含む。例えば、米国特許第6,723,348号は、嚥下しやすい懸濁液の形成によって、唾液と接触したときに口腔内で崩壊する速溶錠を記載する。米国特許第5,464,632号、第6,106,861号、および第6,656,492号およびPCT公開出願WO00/27357およびWO00/51568は、活性成分がコーティングされた微結晶またはコーティングされた微顆粒を含む経口崩壊錠の形態である、速溶錠調合物を記載する。

#### 【0029】

50

半固体形態は、チューインガム、粘稠性の液体、軟膏、ゲルおよびヒドロゲルシステムを含むがこれに限らない。例えば、米国特許第7,078,052号、第6,773,716号、および第6,558,692号は、活性薬剤を口腔粘膜に送達するための、医薬品チューインガム調合物を開示する。

## 【0030】

ある実施態様において、本発明の組成物はまた、速く溶解する層およびゆっくり溶解する層の組み合わせを含む、多層化(multilayered)形態を含み得る。本明細書中で使用される、多層化という用語は、分離した材料の層に限らず、ゆっくり溶解する性質、および速く溶解する性質を有する粒子の混合物も含み得る。

## 【0031】

本発明のある実施態様において、その組成物を、フェニレフリンの即時の全身性吸収を可能にするように調合する。本発明のさらなる実施態様において、その組成物を、フェニレフリンの持続した全身性吸収を可能にするように調合する。本発明のさらなる実施態様において、その組成物を、フェニレフリンの即時の全身性吸収および持続した全身性吸収をどちらも可能にするように調合する。

## 【0032】

ある実施態様において、その組成物は舌下投与に適当であり、その組成物は口床からのフェニレフリンの全身性吸収を可能にする。

## 【0033】

ある実施態様において、その組成物は頬側投与に適当であり、その組成物は頬側粘膜からのフェニレフリンの吸収を可能にする。頬側粘膜は、前全身性代謝からフェニレフリンを迂回させる内頸静脈を通じた全身性循環への直接接続による良好な到達可能性を有する。頬側投与に適当な本発明のある実施態様は、マトリックス錠およびフィルムを含み得る。ある実施態様において、頬側投与に適した本発明の組成物は、少なくとも1つの以下の性質を有する：(i)数分から数時間まで頬側粘膜に接着する；(ii)即時のバーストまたは徐放のいずれかまたは両方によってフェニレフリンを放出する；(iii)一方向性の方式で直接粘膜へ、または全ての方向へフェニレフリンを放出する；(iv)頬側粘膜を通じた薬剤の吸収を促進する；(v)話すことまたは飲むことなどの通常の機能を妨害しないように適応させる。

## 【0034】

ある実施態様において、本発明の組成物は、水溶性基剤物質に分散したフェニレフリンを含む、溶解性組成物を含み得、ここでその組成物は、ヒトまたは動物被験体の口の粘膜への、フェニレフリンの口腔間投与のための細片として提供される。ある実施態様において、その溶解性組成物は、計りとった投与量のフェニレフリンに関する送達システムとして働く細片として適合する担体を含む基剤物質を含み得る。ある実施態様において、その細片は、フェニレフリンの口腔への分布を可能にする、フェニレフリンを浸透させた、フェニレフリンをコーティングした、または他の方法でフェニレフリンを有するフィルムであり得る。そのフィルムは一般的に、可塑剤と共にまたは可塑剤無しに、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースのホモポリマーおよびコポリマーのような、1つまたはそれを超える水溶性または水膨潤性の熱可塑性ポリマーを含む。その細片／フィルムは、被験体への経口投与に適した厚さ、典型的には約20ミクロンから約250ミクロンの厚さを有し得る。

## 【0035】

ある実施態様において、その組成物は、カプセル化構造の中にカプセル化された、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩の一部または全てを含み得る。カプセル化構造は、口腔の粘膜への接着を提供するよう選択し得、そして／またはフェニレフリンを時間につれてゆっくり放出するよう適合させ得る。ある実施態様において、そのカプセル化構造は、多層状微粒子を含み得る。

## 【0036】

10

20

30

40

50

ある実施態様において、本発明の組成物は、非生体接着性裏打ち層、生体接着性層、およびフェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を含む組成物を含む、生体分解性、水溶性担体デバイスを含み得る。ある実施態様において、その生体接着性層は、口腔粘膜表面に接着するよう調合され得、組成物の持続性送達を可能にする。ある実施態様において、その担体デバイスはさらに、哺乳類の粘膜表面への投与に適当な液体担体を含み得る。その液体担体は、1つまたはそれを超える、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、メタノール、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペントノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、またはテトラヒドロフランのような物質を含み得る。ある実施態様において、その担体デバイスはさらに、ポリエチレングリコールのような、ポリマー性または非ポリマー性親水性薬剤を含み得る。

10

## 【0037】

ある実施態様において、本発明の組成物は、薬剤学的に許容可能な、フィルムを形成する水溶性ポリマーのような、非生体接着性裏打ち層を含み得る。薬剤学的に許容可能な、フィルムを形成する水溶性ポリマーの例は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、エチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー、およびその組み合わせを含むがこれに限らない。

20

## 【0038】

ある実施態様において、本発明の組成物は、基剤に多層微粒子の分布を含み得、ここでフェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩は、時間につれて頬側粘膜または舌下粘膜に徐々に放出されるように、微粒子の層に吸着される。そのような微粒子を含む組成物を、フィルム、ゲル、カプセル、錠剤、エアロゾル化または他の方法で加圧したスプレー、非加圧化ポンプスプレー、ムースまたは水薬等のような、様々な手段によって投与し得る。ある実施態様において、多層微粒子の分布は、可溶性の固体基剤またはゲル基剤の形態であり、基剤物質は口内で溶解し、そして微粒子を放出して、微粒子の口腔粘膜との接触を可能にするよう調合される。ある実施態様において、多層微粒子は、0.1-10ミクロンの範囲である。ある実施態様において、その微粒子は、粘膜表面への接着を可能にするために、陽性の表面電荷を有する極性構造を含み得る。米国特許第6,861,066号は、均一なミクロン以下の粒子および小滴サイズの化学物質または粒状物質を生成するために、ミクロフルイダイザー(microfluidizer)によるような、高せん断速度の使用を記載する。

30

## 【0039】

ある実施態様において、本発明の組成物は、持続期間の間、被験体において親(未代謝)フェニレフリンの測定可能な血液レベルを提供するために、フェニレフリンの徐放を提供し得、ここでその期間は、少なくとも約5、10、15、30、または45分、または少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24時間である。

40

## 【0040】

ある実施態様において、本発明の組成物は、フェニレフリンに加えて、さらなる治療薬を含み得る。そのさらなる治療薬は、風邪、季節性または非季節性アレルギー、枯草熱、または副鼻腔炎(sinus problem)の症状の軽減を助ける、抗ヒスタミン剤、解熱剤、非ステロイド性抗炎症薬を含むうつ血除去薬、またはあらゆる他の治療薬またはそのような薬剤の2つまたはそれを超える組み合わせであり得る。好みい実施態様において、その医薬品組成物は、抗ヒスタミン薬を含む。抗ヒスタミン薬は、H1またはH2アンタゴニストまたは、他の型のヒスタミン放出阻害剤であり得る。そのH1アンタゴ

50

ニストは、特にジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、プロメタジン、クレマスチン、ドキシラミン、アステミゾール、テルフェナジン、およびロラタジンのような、鎮静作用があるかまたは鎮静作用がないものであり得る。H<sub>2</sub>アンタゴニストの例は、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、およびラニチジンを含むがこれに限らない。ヒスタミン放出阻害剤の例は、クロモリンを含む。ロラタジン、デスロラタジン、アザタジン (azatidine)、フェキソフェナジン、テルフェナジン、セチリジン、アステミゾール、およびレボカバスチン、またはその薬剤学的に許容可能な塩から成る1つまたはそれを超える群から選択される、長時間作用型抗ヒスタミン薬が、本発明の医薬品組成物に適当である。

## 【0041】

10

好ましい抗ヒスタミン薬は、ロラタジンおよびデスロラタジンを含む。ロラタジンは、米国特許第4,282,233号において、例えばくしゃみおよびかゆみのような、季節性アレルギー性鼻炎症状の軽減に有用な非鎮静抗ヒスタミン薬として開示される。ロラタジンの活性代謝物がデスロラタジンであり、それは約15時間から19時間の半減期 ( $t_{1/2}$ ) を有する。米国特許第5,595,997号は、デスロラタジンを用いて季節性アレルギー性鼻炎症状を治療するための方法および組成物を開示する。ロラタジンおよびデスロラタジンは、活性薬剤を従来の方式で放出する、従来の錠剤の形態で入手可能である。典型的な調合物は、崩壊および溶解の過程によってロラタジンを放出し、ロラタジンは1時間から3時間以内に抗ヒスタミン効果を発揮し始め、そしてその効果は24時間を越えて持続する。フェニレフリンと比較してロラタジンの長い半減期のために、本発明による調合物中のロラタジンは、好ましくは即時の放出のために利用可能である。例えば、ロラタジンまたはデスロラタジンは、液体コアの担体液体の溶液中に存在し得るか、または製品の一番上のコーティングに組み込まれ得る。他の抗ヒスタミン薬も、本発明の実施のために有用である。アザタジンは、ベルギー特許第647,043号において、および対応する米国特許第3,326,924号および第3,419,565号において開示される。排出半減期は、9時間から12時間であると報告される。テルフェナジンおよびフェキソフェナジンは、米国特許第3,878,217号において開示され、そしてそれぞれ12時間から24時間、および24時間を超える作用時間を有する。セチリジンは、米国特許第4,525,358号において開示され、そして12時間から24時間の作用時間を有することが報告される。アステミゾールは、米国特許第4,219,559号において開示され、そして24時間を超える作用時間を有することが報告される。レボカバスチンは、米国特許第4,369,184号において開示され、そして16時間から24時間の作用時間を有することが報告される。ロラタジンまたはデスロラタジンのような抗ヒスタミン薬の投与量は、1-20mgのような異なる濃度；好ましくは2.5mg、5mg、または10mgで存在し得る。

20

## 【0042】

30

本組成物のために有用な、適当な抗炎症薬および／または解熱薬は、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、エンフェナム酸、エトフェナメート、フルフェナム酸、イソニキシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸 (mefanamic acid)、ニフルミン酸、タルニフルマート、テロフェナマートおよびトルフェナム酸のようなアミノアリールカルボン酸誘導体；アセメタシン、アルクロフェナク、アンフェナク、ブフェキサマク、シンメタシン、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、エトドラク、フェルビナク、フェンクロフェナク、フェンクロラク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、グルカメタシン、イブフェナク、インドメタシン、イソフェゾラク、イソキセパク、ロナゾラク、メチアジン酸、オキサメタシン (oxametacine)、プログルメタシン、スリンダク、チアラミド、トルメチン、およびゾメピラクのようなアリール酢酸誘導体；ブマジゾン、ブチブフェン、フェンブフェン、およびキセンブシンのようなアリール酪酸誘導体；クリダナク、ケトロラク、およびチノリジンのようなアリールカルボン酸；アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドプロフ

40

50

エン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピケトプロフェン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スプロフェン、およびチアプロフェン酸のようなアリールプロピオン酸誘導体；ジフェナミゾールおよびエピリゾールのようなピラゾール；アパゾン、ベンズピペリロン、フェプラゾン、モフェブタゾン、モラゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピペブゾン、プロピフェナゾン、ラミフェナゾン、スキシブゾン、およびチアゾリノブタゾンのようなピラゾロン；アセトアミノサロール、アスピリン、ベノリラート（benorylate）、プロモサリゲニン、アセチルサリチル酸カルシウム、ジフルニサル、エテルサラート、フェンドサル、ゲンチシン酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸イミダゾール、アセチルサリチル酸リシン、メサラミン、サリチル酸モルホリン、サリチル酸1-ナフチル、オルサラジン、パルサルミド、アセチルサリチル酸フェニル、サリチル酸フェニル、サラセタミド、サリチルアミノ-酢酸、サリチル硫酸、サルサラート、およびスルファサラジンのようなサリチル酸誘導体；ドロキシカム、イソキシカム、ピロキシカム、およびテノキシカムのようなチアジンカルボキサミド；y-アセトアミドカプロン酸、s-アデノシルメチオニン、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、アミキセトリン、ベンダザック、ベンジダミン、ブコローム、ジフェンピラミド、ジタゾール、エモルファゾン、グアイアズレン、ナブメトン、ニメスリド、オルゴテイン、オキサセプロール、パラニリン、ペリソキサール、ピホキシム、プロカゾン、プロキサゾール、およびテニダップのような他のもの；およびその薬剤学的に許容可能な塩；およびアセトアミノフェンのような他の鎮痛薬であり得る。アスピリン、アセトアミノフェン等のような鎮痛薬および／または解熱薬の投与量は、当業者に公知であり、そして80mgから250mgの範囲であり得る。NSAIDの投与量は、当業者に公知であり、そして80mgから500mgの範囲であり得る。

#### 【0043】

本発明の組成物のある実施態様は、口腔粘膜を標的として一方向性にフェニレフリンを放出するようにデザインされる。本発明の組成物のさらなる実施態様は、粘膜および唾液に直接、複数の方向にフェニレフリンを放出するようデザインされる。本発明の組成物のある実施態様はまた、フェニレフリンの徐放を可能にするために、ある期間に口腔における組成物の保持を促進するための、薬剤学的に許容可能な生体接着性または粘膜接着性添加物を含み得る。薬剤学的に許容可能な生体接着性および粘膜接着性物質の例は、当該分野において公知であり、そしてヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロース誘導体、および米国特許第4,940,587号において記載されたような他のものを含むがこれに限らない。ある実施態様において、その生体接着性層は、水溶性であるかまたは非水溶性であり得る。ある水溶性生体接着性層は、フィルムを形成する水溶性ポリマーおよび生体接着性ポリマーを含む。フィルムを形成する水溶性ポリマーの例は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、およびその組み合わせを含むがこれに限らない。ある実施態様において、その生体接着性層におけるフィルムを形成する水溶性ポリマーは、架橋しているか、または可塑化されている。生体接着性ポリマーの例は、ポリアクリル酸、カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはポリビニルピロリドンおよびその組み合わせを含むがこれに限らない。ある実施態様において、ポリアクリル酸は完全にまたは部分的に架橋され得る。粘膜接着性物質の例は、米国特許第6,509,028号で記載されたような、活性成分を送達するために十分な期間、被験体の粘膜に接着し得る、ゲル、ペースト、高分子、ポリマー、およびオリゴマー、およびその混合物を含む。

#### 【0044】

ある実施態様において、本発明の組成物は、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩とマトリックスを形成するために、少なくとも1つのまたは組み合わせの生物分解性ポリマーを含み、そのマトリックスが口腔粘膜に接触したときに、水を吸収することなく、即時のフェニレフリン放出を提供する。ある実施態様において、そのマトリックスは、生物分解性ポリマーを含むフィルムまたは格子の形態であり得る。そのようなポリマ

10

20

30

40

50

ーは当該分野で公知であり、そしてゼラチン、デキストラン、デキストリン、アルギン酸塩（すなわちアルギン酸ナトリウム）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン（polyvinylpyrrolidone）、ショ糖または他の圧縮糖、デキストロース、デキストレート、マルトデキストリン（maltodextrine）、デンプン、加工デンプン（modified starch）、微晶性セルロース、ケイ化微晶性セルロース（silicified microcrystalline cellulose）、ポリエチレングリコール、ラクトースまたは他の薬剤学的に許容可能な担体物質を含むものを含む制限しない例から選択され得る。ある実施態様において、本発明の組成物はまた、より良い性能のために加え得る、医薬品ワックスを含み得る。

10

20

30

40

50

## 【0045】

本発明の組成物は、任意で透過増強剤を含み得る。透過増強剤の例は：サリチル酸ナトリウム、3-メトキシサリチル酸塩、5-メトキシサリチル酸塩、およびホモバニレートのようなサリチル酸塩；タウロコール酸、タウロデオキシコール酸、デオキシコール酸、コール酸、グリコール酸、リトコール酸塩、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、ウルソコール酸、デヒドロコール酸、フシジン酸等のような胆汁酸；ポリオキシエチレンエーテル（例えばBrrij 36T（登録商標）、Brrij 52（登録商標）、Brrij 56（登録商標）、Brrij 76（登録商標）、Brrij 96（登録商標）、Texaphor（登録商標）A 6、Texaphor（登録商標）A 14、Texaphor（登録商標）A 60等）、p-t-オクチルフェノールポリオキシエチレン（Triron（登録商標）X-45、Triron（登録商標）X-100、Triron（登録商標）X-114、Triron（登録商標）X-305等）、ノニルフェノキシポリオキシエチレン（nonylphenoxypolloxyethylene）（例えばIgepal（登録商標）COシリーズ）、ポリオキシエチレンソルビタンエステル（例えばTween（登録商標）-20、Tween（登録商標）-80等）のような非イオン性界面活性剤；スルホコハク酸ジオクチルナトリウムのような、陰イオン性界面活性剤；リゾレシチンおよびリゾホスファチジルエタノールアミンのようなリゾリン脂質；ラウロイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、パルミトイールカルニチン、ラウロイルコリン、ミリストイルコリン、パルミトイールコリン、デキサデシルリシン、N-アシルフェニルアラニン、N-アシルグリシン等のようなアシルカルニチン、アシルコリン、およびアシルアミノ酸；水溶性リン脂質；中鎖脂肪酸（カブリル酸、カプリン酸、およびラウリン酸）を含む、モノ-、ジ-、およびトリグリセリドの混合物である中鎖グリセリド；エチレンジアミン四酢酸（EDTA）；塩化セチルピリジニウムのような陽イオン性界面活性剤；Labrasol（登録商標）、Labrafac（登録商標）等のようなポリエチレングリコールの脂肪酸誘導体；およびラウリルマルトシド、ラウロイルスクロース、ミリストイルスクロース、およびパルミトイ尔斯クロースのようなアルキルサッカライドである。

## 【0046】

本発明の組成物のある実施態様は、フェニレフリンまたは他の活性薬剤と共に、水性媒質中の迅速な溶解を促進するための1つまたはそれを超える可溶化剤を含み得る。適当な可溶化剤は、ポリソルベートおよびポロクサマーのような湿潤剤、非イオン性およびイオン性界面活性剤、食物酸および食物塩基（例えば炭酸水素ナトリウム）、およびアルコール、およびpHコントロールのために緩衝液塩を含む。適当な酸は、酢酸、アスコルビン酸、クエン酸、および塩酸を含むがこれに限らない。

## 【0047】

本発明の組成物のある実施態様は、薬剤学的に活性な成分の吸収を助けるための、緩衝化物質を含み得る。緩衝化調合物のある実施態様は、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、またはその組み合わせ、および当業者に公知の他の同様の物質を含み得る。本発明のある実施態様は、任意で、香料および/または甘味料のような、味覚マスキング剤を含む。その組

成物はさらに、ヒアルロン酸またはヒアルロン酸ナトリウム、グリセロール、キンセンカの花の抽出物、またはグリセリン抽出物、グアーヒドロキシプロピルトリモニウム塩化物、キサンタンゴム、セルロースゴム、塩化ナトリウム、オリーブ油、ヒマワリ油、アーモンド油、ゴマ油、アロエベラ、バルバドスアロエ、およびその組み合わせを含むがこれに限らない、1つまたはそれを超える潤滑剤および／または湿潤油を含み得る。

#### 【0048】

##### その調合物を製造するための一般的な過程

本発明の別の局面は、上記で記載された調合物を製造する過程である。固体調合物を、経口送達される、単層および多層化投与形態を調製するために当該分野で一般的に公知である方法を用いて調製する。例えば、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1975)、およびLiberman, H. A. 10 およびLachman, L. 編、Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y. (1980) を参照のこと。2年またはそれを超える有効期間をシミュレートするために、安定性の分析および分解の分析を、「Impurities in New Drug Products」ガイドラインにおいて記載されたような、International Conference on Harmonization (ICH) 標準に従って行い得る。例えば、20 安定性試験を、40 / 75% 相対湿度で3ヶ月間行い得る。標準的な医薬品保存条件は、当該分野で公知である。本発明による組成物を、報告 (reporting) 限界以下である、好ましくは構造決定 (identification) 限界以下である、そして最も好ましくは安全性確認 (qualification) 限界以下である、分解物レベルによる活性な医薬品アッセイに関する全てのICHガイドラインを満たすようにアッセイし得る。本発明の組成物を包装し、製品の安定性を維持することができる。好ましい包装方法は、細片の箔様物質中のラミネート包装、または箔様物質またはテフロン（登録商標）様物質を用いたプリスター包装を含む。

#### 【0049】

##### 治療および投与の方法

本発明の方法は、鼻腔内の分泌を増加させ得る、風邪、季節性および他のアレルギー、枯草熱、副鼻腔炎またはアレルギー性および非アレルギー性鼻炎によって引き起こされる、うっ血および／または鼻詰まり (stuffiness) の一時的な軽減のための医薬品組成物の投与に向けられる。

#### 【0050】

ある実施態様において、本発明の組成物は、単回用量が被験体に投与された後の一定の期間に、治療的に有効なフェニレフリンの投与量を提供する。その被験体は、フェニレフリンによる治療が必要な、あらゆる動物、ヒト、または他であり得る。企図される期間は、5分から24時間を超えるどこかであり得る。被験体の初回通過代謝を回避することによって、本発明の組成物の単回投与から一定の期間、持続する治療的投与量を得ることができ、それは典型的には複数回投与量で投与され、そして胃腸管を通じて吸収される、経口投与された即時放出組成物と、治療的に等価である。従って、薬物動態学的パラメーターに関して見た場合、本発明の組成物のある実施態様の単回投与は、その被験体が、フェニレフリンの標準的な即時放出経口投与調合物の複数回投与量によって得られるAUCおよび／またはC<sub>max</sub>の約80%から約125%と等価である、フェニレフリンの平均AUCおよび／またはC<sub>max</sub>を示すように、被験体にフェニレフリンを提供する。そのようなフェニレフリンの標準的即時放出経口投与調合物は、典型的には約10mgのフェニレフリンを含み、そして持続する治療的投与量を提供するために、24時間かけて、2、3、4、5、6、またはそれを超える服薬のような、複数回投与量で投与される。

#### 【0051】

従って、本発明のある実施態様は、単回投与量が被験体に投与された後の一定の期間、治療的に有効なフェニレフリン投与量を提供し、ここでその期間は少なくとも約5、10

10

20

30

40

50

、 15、30、または45分であるか、または少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24時間である。それに加えて、本発明のある実施態様は、フェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を、その必要のある被験体に送達するための単回投与量形態として調合され、その単回投与量は、その組成物が口腔粘膜に接触した後の約0.1時間から約1.5時間の時点で、被験体の血漿中の未代謝フェニレフリンのピーク濃度を生じる。本発明のある実施態様において、被験体における未代謝フェニレフリンの量は、20ピコグラム/mより高いレベルで維持される。本発明のある実施態様において、被験体における未代謝フェニレフリンの量は、その組成物を置いて口腔粘膜と接触させた後、約2分の1時間から12時間の期間維持される。未代謝フェニレフリンの存在は、血漿中において医薬品化合物を検出するための当業者によって使用される方法によって検出可能である (P. Ptacekら、J. Chromatography B. 858 (2007) 263-268)。

10

## 【0052】

本明細書中で使用される、「口腔粘膜と接触させる」という用語は、本発明の組成物を、舌下または口床に置くか、または置いて頬側粘膜と接触させることを含み得る。本発明のある実施態様において、その組成物は、口内に組成物の固体、半固体、または液体形態を置くことによって、口腔粘膜に接触する。これらの接触方法はまた、組成物が口腔粘膜に適用される方式で、組成物を口内にスプレーする工程を含み得る。

20

## 【0053】

従って、本発明はさらに、口腔粘膜にフェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を含む医薬品組成物を接触させることを含む、フェニレフリンを被験体に全身性投与する方法を提供し、ここでその組成物は口腔粘膜によるフェニレフリンの吸収を可能にする。ある実施態様において、本発明は、本明細書中で記載された医薬品組成物を投与する工程を含む、その必要のある被験体において、風邪、インフルエンザ、またはアレルギーの症状を治療する方法を含む。ある実施態様において、その方法は、医薬品組成物を8、12、16、または24時間ごとに投与する工程を含む。

20

## 【0054】

ある実施態様において、本発明の方法は、フェニレフリンを被験体の舌下の口床に投与する工程を含む。ある実施態様において、本発明の方法は、フェニレフリンを被験体の頬側粘膜に投与する工程を含む。

30

## 【0055】

## フェニレフリン代謝物の活性アッセイ

フェニレフリン代謝物の親和性および活性を、ヒト組換え<sub>1</sub>アドレナリン作用性受容体および<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体の結合アッセイおよび活性アッセイにおいて評価した。PEは広範囲の前全身性代謝を受ける。健康なボランティアへの約24mgのPEの経口投与後、4つの主な代謝物が尿中に排出された(10)。これらの代謝物は：1)非抱合型m-ヒドロキシマンデル酸(投与量の30%)；2)m-ヒドロキシフェニルグリコールの硫酸塩抱合体；3)PEの硫酸塩抱合体(47%)；および4)PEのグルクロニド抱合体(12%)である。本研究の目的は、ヒト組換え<sub>1</sub>アドレナリン作用性受容体(<sub>1a</sub>および<sub>1b</sub>サブタイプ)、および<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体(<sub>2a</sub>、<sub>2b</sub>、および<sub>2c</sub>サブタイプ)において、m-ヒドロキシマンデル酸、PE硫酸塩抱合体、およびPEグルクロニド抱合体の親和性および機能的活性を決定することであった。代謝物の親和性を、受容体結合アッセイによって決定した。代謝物の機能的活性を、<sub>2</sub>受容体サブタイプに対する[<sup>35</sup>S]-GTP-S結合交換アッセイおよび<sub>1</sub>受容体サブタイプに対する細胞に基づくカルシウム流入反応を用いて評価した。

40

## 【0056】

PEの主な代謝物を評価して、<sub>1</sub>アドレナリン作用性受容体サブタイプ<sub>1a</sub>および<sub>1b</sub>および<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体サブタイプ<sub>2a</sub>、<sub>2b</sub>、および<sub>2c</sub>に結合する、またはそれを活性化するその能力を決定した。評価した代謝物は、3-ヒドロ

50

キシマンデル酸、P E 硫酸塩およびP E グルクロニドであった。それぞれの結合アッセイおよび機能的アッセイにおいて、代謝物をP Eと比較した。

### 【0057】

#### 材料および方法

(R) - (-) - フェニレフリン(P E)を、Sigmaから得た(カタログ番号P 6 1 2 6 - 2 5 G、CAS[6 1 - 7 6 - 7])。m - ヒドロキシマンデル酸としても公知である、3 - ヒドロキシマンデル酸を、Flukaから得て(カタログ番号5 5 5 2 0 - 1 G、CAS[1 7 1 1 9 - 1 5 - 2])、そして記載されたように特徴付けた(11)。 (R) - P E 硫酸塩を、記載されたようにP Eから調製した(11)。NMRによって、(R) - P E - 硫酸塩バッチ4は、0.1%より少ないP Eを含むと推定された(11)。(R) - P E - グルクロニドを、記載されたように調製した(11)。2つのバッチ:バッチ2(「b 2」)またはバッチ4(「b 4」)を調製した。P E グルクロニド中のP Eの量は、LC / MSによって検出不能(b 2)であるかまたは約0.28%(b 4)であると見積もられた(11)。

10

### 【0058】

#### [<sup>35</sup>S] - GTP S 結合

NEN Basic Flash Plates(登録商標)で4組、<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体のそれぞれを発現する、チャイニーズハムスター卵巣(CH O)細胞由来の膜(20 μg / ウエル)を、フェニレフリン(P E)の段階希釈物、P E代謝物、または標準物質、UK 1 4 3 0 4、または1 μMのコールドGTP S(非特異的結合)および0.1 nMの[<sup>35</sup>S] - GTP Sと、室温で30分間インキュベートした。アッセイ緩衝液は、7.5 mMのTris - HCl pH 7.4、12.5 mMのMgCl<sub>2</sub>、2 mMのEDTAおよび1 μMのGDPであった。プレートをPackard Top Countにおいてカウントした。[<sup>35</sup>S] - GTP Sの基礎結合(basal binding)に対する増加パーセント、効力の尺度を、以下のように計算した: 100 × [[平均全サンプルcpm - 基礎cpm] ÷ 基礎cpm]。基礎cpmは、アゴニスト化合物の非存在下での平均cpmから平均非特異的結合cpmを引いた値として定義された。最大半量有効濃度(EC<sub>50</sub>、それ自身の最大刺激の50%を生じるために必要な化合物の濃度)を、GraphPad Prismによって非線形回帰を用いて計算した。

20

### 【0059】

#### 競合結合アッセイ

<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体に対する競合結合アッセイを、結合緩衝液(7.5 mMのTris - HCl pH 7.4、12.5 mMのMgCl<sub>2</sub>、2 mMのEDTA、0.2%のウシ血清アルブミン)中で、ウェルあたり20 μgの膜タンパク質を用いて行った。[<sup>3</sup>H] - UK 1 4 3 0 4を、放射性リガンドとして用いた。<sub>1</sub>アドレナリン作用性受容体に対する競合結合を、[<sup>3</sup>H] - プラゾシンを放射性リガンドとして用いて同様に行つた。<sub>2a</sub>、<sub>2b</sub>および<sub>2c</sub>に対する[<sup>3</sup>H] - UK 1 4 3 0 4のK<sub>d</sub>は、それぞれ0.9、26.5、および2.4 nMである。<sub>1a</sub>および<sub>1b</sub>に対する[<sup>3</sup>H] - プラゾシンのK<sub>d</sub>は、それぞれ0.2および0.3 nMである。コールドの競合物として様々な濃度のP EまたはP E代謝物を用いて、競合結合を行つた。Packard Filter Mate Harvesterを用いて、GF / Cユニフィルターブレートを通した急速ろ過によって結合を終了させ、0.3%のポリエチレンイミンで予浸し、0.5 mlのコールド5.0 mM Tris - HCl pH 7.4による5回の洗浄を行つた。乾燥後、結合した放射活性を、Microscint 20、50 μl / ウエルを用いて、液体シンチレーションカウンター(Packard Top Count)によって決定した。結合データを、GraphPad Prismを用いて分析した。

40

### 【0060】

#### 細胞カルシウム流入

細胞内カルシウムレベルを、蛍光光度画像プレートリーダー(F L I P R)を用いて測定した。<sub>1</sub>アドレナリン作用性受容体を発現する細胞を、96穴黒壁透明底プレート(

50

Packard)において、15,000細胞/ウェルで一晩培養した。2.5 mMのプロベネシド(Sigma)を含むFLIPR Calcium Plus Assay Kit(Molecular Probes、Eugene、OR)を用いて、接着細胞を37℃で1時間加えた。化合物(100%DMSO中10mMで)を、希釈緩衝液(HBSS、20mMのHEPES、2.5mMのプロベネシド、0.5%のBSA、pH7.4)で希釈した。ノルエピネフリンの滴定を各実験に含み、そしてノルエピネフリン(1μMで)をまた、各アッセイプレートにおけるプレート標準として使用した。全てのカルシウム測定において細胞を37℃に維持した。蛍光データを、1秒間隔で60秒間、続いて2秒間隔で30秒間集めた。バックグラウンド蛍光を、添加物無しの細胞を含むウェルにおいて定量し、そして全ての実験サンプルから引いた。全ての条件を、4組行った。

GraphPad Prismを用いた非線形回帰分析を用いて、EC<sub>50</sub>値を計算した。

10

#### 【0061】

##### データ分析

全てのアッセイにおいて、PEを参照化合物として試験した。各代謝物を、少なくとも2つの独立した実験における各アッセイにおいて評価し、そして各代謝物/アッセイの組み合わせの代表的なアッセイを示す。EC<sub>50</sub>およびK<sub>i</sub>値を、2-4の独立したアッセイの平均値±SDとして表す。

#### 【0062】

低レベルのPEがPE硫酸塩(0.1%未満)またはPEグルクロニドバッチ4(約0.28%)に存在することが見積もられた。理論的な用量反応曲線を、非線形回帰(GraphPad Prism)を用いて生成して、PEがPE硫酸塩に0.1%存在する場合、またはPEグルクロニドバッチ4に0.28%存在する場合に予測される活性を見積もった。

20

#### 【0063】

##### 結果

試験したPEおよび全てのPE代謝物の効力および親和性を、表1にまとめる。

#### 【0064】

#### 【表1】

表1

30

受容体	アッセイ	PE		PE硫酸塩		PE グルクロニド		3-ヒドロキシ マンデル酸	
		K <sub>i</sub>	EC <sub>50</sub>	K <sub>i</sub>	EC <sub>50</sub>	K <sub>i</sub>	EC <sub>50</sub>	K <sub>i</sub>	EC <sub>50</sub>
a1a	カルシウム		101		NA		M		NA
a1b	カルシウム		14		NA		M		NA
a1a	結合	1873		NA		NA		NA	
a1b	結合	6737		NA		NA		NA	
a2a	GTPγS		225		NA		NA		NA
a2b	GTPγS		2334		NA		NA		NA
a2c	GTPγS		884		NA		NA		NA
a2a	結合	130		NA		M		NA	
a2b	結合	558		NA		M		NA	
a2c	結合	67		NA		M		NA	

40

数値は平均K<sub>i</sub>またはEC<sub>50</sub> nMを示す

NA=活性でない

M=活性でないか、またはPEの混入と一致するb4における最小の活性

PEは、<sub>1a</sub>発現CHO細胞(EC<sub>50</sub>=101±52nM)および<sub>1b</sub>発現CH

50

O細胞 ( $E_{C_{50}} = 13.6 \pm 20.6 \text{ nM}$ )において、細胞内カルシウムの増加を誘導した。対照的に、3-ヒドロキシマンデル酸は、 $_{1a}$ および $_{1b}$ のカルシウムアッセイにおいて活性でなかった(図1)。PEは、 $_{1a}$ 受容体 ( $K_i = 1873 \pm 1043 \text{ nM}$ )および $_{1b}$ 受容体 ( $K_i = 6737 \pm 5650 \text{ nM}$ )に対する結合を示した。最大 $100 \mu\text{M}$ までの濃度の3-ヒドロキシマンデル酸と、これらの受容体との感知できる結合は検出されなかった(図2)。

#### 【0065】

[ $^{35}\text{S}$ ] - GTP S結合交換アッセイにおいて、PEは $_{2}$ 受容体サブタイプに対して機能的活性を示した。 $_{2a}$ 、 $_{2b}$ 、および $_{2c}$ サブタイプに対するPEの効力は、それぞれ $225 \pm 46 \text{ nM}$ 、 $2334 \pm 522 \text{ nM}$ 、および $884 \pm 312 \text{ nM}$ である。対照的に、3-ヒドロキシマンデル酸は、 $_{2a}$ 、 $_{2b}$ 、および $_{2c}$ [ $^{35}\text{S}$ ] - GTP Sアッセイにおいて活性を有さなかった(図3)。また、3-ヒドロキシマンデル酸は、 $_{2}$ 受容体サブタイプに対して有意な結合を示さなかった(図4)。対照的に、PEは $_{2a}$ 受容体、 $_{2b}$ 受容体、および $_{2c}$ 受容体に、中程度の親和性:それK<sub>i</sub> =  $130 \pm 15 \text{ nM}$ 、 $558 \pm 188 \text{ nM}$ 、および $67 \pm 16 \text{ nM}$ で結合した。

10

#### 【0066】

PEと対照的に、PE硫酸塩は、 $_{1a}$ または $_{1b}$ のカルシウムアッセイにおいてそれぞれ活性を有さないか、または最小の活性しか有さなかった(図5)。理論曲線も生成して、PEがPE硫酸塩中に、NMRによるPEの検出限界である0.1%で存在する場合に予測される活性を示した。両方のアッセイにおいて、PE硫酸塩の活性は、PEがアッセイの検出限界で存在する場合にPEに関して予測されるよりもずっと低かった(図5)。 $_{1a}$ 受容体および $_{1b}$ 受容体において、PE硫酸塩の感知できる結合は検出されなかった(図6)。

20

#### 【0067】

PE硫酸塩を、[ $^{35}\text{S}$ ] - GTP Sアッセイを用いて、 $_{2a}$ サブタイプ、 $_{2b}$ サブタイプ、および $_{2c}$ サブタイプにおける活性に関しても評価した(図7)。PE硫酸塩の活性は検出されず、そしてこれはPEがアッセイの検出限界で存在する場合にPEに関して予測されるものよりも少なかった。それに加えて、 $_{2}$ 受容体サブタイプにおいて、PE硫酸塩の感知できる結合は観察されなかった(図8)。各受容体サブタイプにおいて $100 \mu\text{M}$ で検出された極めて最少の結合は、PEがアッセイの検出限界で存在する場合にPEに関して予測されるものよりも低かった。

30

#### 【0068】

PEグルクロニドを、上記で記載したアッセイにおいて評価した。PEグルクロニドb4は、約0.28%のPEを含むことが見積もられ、そして $_{1}$ カルシウムアッセイ(図9)および $_{2}$ 結合アッセイ(図12)において評価した。PEグルクロニドb4は、 $_{1a}$ 細胞または $_{1b}$ 細胞におけるカルシウム増加の誘導において、PEより約300-450倍効力が弱かった(図9)。PEグルクロニド中に約0.28%存在する、混入PEに関して予測される活性を反映するように、理論曲線も生成した。両方のアッセイにおいて、PEグルクロニドの活性は、PEが0.28%で存在する場合にPEに関して予測されるものと同様であるかまたはわずかに低かった(図9)。これは、PEグルクロニドの弱い活性は、低レベルの混入PEに起因することを示す。

40

#### 【0069】

検出可能なPEを含まない、PEグルクロニドb2を、 $_{1}$ 結合アッセイにおいて評価した(図10)。 $_{1a}$ 受容体および $_{1b}$ 受容体において、PEグルクロニドの感知できる結合は検出されなかった(図10)。 $_{2}$ [ $^{35}\text{S}$ ] - GTP Sアッセイ(図11)において、PEグルクロニドb2は、試験した最も高い濃度である $100 \mu\text{M}$ でのみ、 $_{2a}$ 膜への非常に弱い結合を刺激した。 $_{2b}$ 膜および $_{2c}$ 膜において、刺激活性は観察されなかった。

#### 【0070】

$_{2}$ 受容体サブタイプにおいて、PEグルクロニドb4の少量の結合が観察され、それ

50

は P E のものより有意に低く(図 12)、そして  $K_i$  値を決定できなかった。P E グルクロニド b 4 中に約 0.28% で存在する混入 P E に関して予測される活性を反映するよう 10 に、理論曲線を生成した。全ての  $\alpha_2$  受容体結合アッセイにおいて、P E グルクロニド b 4 の活性は、P E が 0.28% で存在する場合に P E に関して予測されるものと同様であった(図 12)。これは、P E グルクロニドの弱い活性は、低レベルの混入 P E に起因す 15 ることを示す。

#### 【0071】

##### 結論

3 - ヒドロキシマンデル酸は、アゴニスト活性を評価する  $\alpha_1$  アッセイまたは  $\alpha_2$  アッセイにおいて、評価した最も高い濃度(10  $\mu M$ )において活性を有さなかった。それ 20 ぞれ組換えヒトアドレナリン作用性受容体を過剰発現する細胞を利用することで、カルシウム流入アッセイおよび [ $^{35}S$ ] - GTP S 結合交換アッセイの両方は、それぞれ  $\alpha_1$  アドレナリン作用性受容体活性および  $\alpha_2$  アドレナリン作用性受容体活性に対し感度のよいアッセイと考えられる。それに加えて、3 - ヒドロキシマンデル酸は、評価した最も高い濃度(100  $\mu M$ )において、 $\alpha_1$  受容体サブタイプまたは  $\alpha_2$  受容体サブタイプに対して親和性を有さなかった。従って、3 - ヒドロキシマンデル酸は、P E の不活性な代謝物である。

#### 【0072】

P E 硫酸塩は、評価した最も高い濃度(100  $\mu M$ )において、 $\alpha_1$  受容体サブタイプまたは  $\alpha_2$  受容体サブタイプに対して親和性を有さなかった。P E 硫酸塩は、 $\alpha_2$  サブタイプ [ $^{35}S$ ] - GTP S アッセイにおいて、評価した最も高い濃度(100  $\mu M$ )において、活性を有さなかった。 $\alpha_1$  カルシウムアッセイにおいて、非常に低レベルの活性が検出され、そしてこの活性は、P E がアッセイの検出限界で存在する場合に P E に関して予測されるよりもずっと低かった。従って、P E 硫酸塩は、 $\alpha_1$  アドレナリン作用性受容体または  $\alpha_2$  アドレナリン作用性受容体における活性が最小から無しである。

#### 【0073】

P E グルクロニドは、 $\alpha_1$  サブタイプ受容体結合アッセイおよび  $\alpha_2$  サブタイプ受容体結合アッセイにおいて、ならびに  $\alpha_1$  受容体および  $\alpha_2$  受容体の機能的活性を測定するアッセイにおいて、薬理学的に不活性であった。P E グルクロニドは、 $\alpha_1_a$  受容体または  $\alpha_1_b$  受容体に対して結合親和性を有さないばかりか [ $^{35}S$ ] - GTP S の  $\alpha_2$  受容体サブタイプへの結合を活性化しなかった。 $\alpha_1_a$  および  $\alpha_1_b$  のカルシウムアッセイおよび  $\alpha_2$  受容体結合アッセイにおいて観察された、P E グルクロニドバッチ 4 の極小の活性は、完全に混入 P E のレベル(0.28%)と一致していた。

#### 【0074】

【数1】

参考文献

1. Johannssen, V., S. Maune, JA Werner, H. Rudert, and A. Ziegler. 1997. Alpha 1-receptor at pre-capillary resistance vessels of the human nasal mucosa. *Rhinology* 35 : 161-165.

2. Rizzo, C. A., L. M. Ruck, M. R. Corboz, S. P. Umland, Y. Wan, H. Shah, J. Jakway, L Chen, K. McCormick, R. W. Egan, J. A. Hey. 2001. Postjunctional  $\alpha_{2C}$ -adrenoceptor contractility in human saphenous vein. *Eur. J. Pharmacol.* 413 : 263-269.

10

3. Corboz, M. R., L. M. Varty, C. A. Rizzo, J. C. Mutter, M. A. Rivelli, Y. Wan, S. Umland, H Qiu, J. Jakway, K. D. McCormick, M. Berlin, and J. A. Hey. 2003. Pharmacological characterization of  $\alpha_2$ -adrenoceptor-mediated responses in pig nasal mucosa. *Autonomic and Autocoid Pharmacol.* 23 : 208-219.

4. Johnson, DA, and J. G. Hricik 1993. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. 1993. *Pharmacotherapy*. 13: 110S-115S.

20

5. Watase, T. and M. Okuda. 1986. The effects of autonomic drugs on allergic nasal mucosa. *Rhinology* 24: 181-186.

6. McLeod, R., C. H. Erickson, G. G. Mingo, and J. A. Hey. 2001. Intranasal application of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist BHT-920 produces decongestion in the cat. *Am. J. Rhinol.* 15: 407-415.

30

7. Chua, S. S., and S. I. Benrimoj. 1988. Non-prescription sympathomimetic agents and hypertension. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* 3: 387-417.

8. Ramey, J. T., E. Ballen, and R. F. Lockey. 2006. Rhinitis medicamentosa. *J. Investig Allergol Clin Immunol.* 16: 148-155.

40

9. Graf, P. 2005. Rhinitis medicamentosa : a review of causes and treatment. *Respir. Med.* 4: 21-29.

10. Bruce, R. B., and J. E. Pitts. 1968. The determination and excretion of phenylephrine in

【0075】

【数2】

urine. *Biochemical Pharmacology* 17, 335-337.

11. R. Aslanian, C. Boyce, V. Hegde, M. de Lera Ruiz, M. Senior, Y. Yu, L.-K.Zhang. Synthesis and characterization of Phenylephrine metabolites. D-report #50144. July 9, 2007.

12. P. Ptacek, J. Klima and J. Macek, Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of phenylephrine in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatography B*. 858 (2007) 236 – 268.

10

13. Aungst, B.J., Rogers, N.J., and Shefter, E., Comparison of nasal, rectal, buccal, sublingual and intramuscular insulin efficacy and the effects of a bile salt absorption promoter, *The J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244:23-27, 1988.

20

14. Yajaman S., Kuotsu K. and Bandyopadhyay A.K., Buccal bioadhesive drug delivery – A promising option for orally less effective drugs, *J. Controlled. Release*. 114:2006, 15-40.

15. Rathbone, M.J. and Hadgraft, J., Absorption of drugs from the human oral cavity, *Int. J. Pharm.*, 74:9-24, 1991.

30

16. Squier, C.A., The permeability of oral mucosa, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2:13-32, 1991. 15. Squier, C

17. Squier, C.A. and Wertz, P.W. Structure and function of the oral mucosa and implications for drug delivery, in eds. M.J. Rathbone, *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1-26, 1996.

40

18. Galey, W.R., Lonsdale, H.K., and Nacht, S., The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water, *J. Invest. Dermat.*, 67:713-717, 1976.

【0076】

【数3】

19. Sawicki W and Janicki S, Pharmacokinetics of verapamil and its metabolite norverapamil from a buccal drug formulation, *Int. J. Pharm.*, 238(2002) 181-189

20. Janet AJ. Hoogstraate and Philip W. Wertz, Drug Delivery Via the Buccal Mucosa, PSIT: 1(7) 1998; 309-313

21. Buket T., Yilmaz C., Olgun G., Sirri K., and Atilla H., Design and Evaluation of Sustain-release and Buccal adhesive propranolol Hydrochloride tablets, *J. Controlled Release*, 38(1996): 11-20

10

22. Ehmebo M, Boréus LO and Lönroth U., Bioavailability and first-pass metabolism of oral pentazocine in man, *Clin Pharmacol Ther.* 1977 Dec;22(6):888-92.

20

23. Varsha A., and Mishra B., Design, Development, and Biopharmaceutical Properties of Buccoadhesive Compacts of Pentazocine, *Drug, Dev. Inds. Pharm.*, 25(6)1999:701-709

24. Bruce, R.B. and Pitts, J.E. (1968) The Determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemical Pharmacology* 17, 335-337.

30

25. Bruce, R.B. and Pitts, J.E. (1968) The Determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemical Pharmacology* 17, 335-337.

26. Ibrahim, K.E. et al. (1983) The Mammalian Metabolism of R-(-)-m-Synephrine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 35, 144-147.

40

27. Gumbhir, K. (1993) An Investigation of Pharmacokinetics of Phenylephrine and its Metabolites in Humans. In *Pharmaceutical Sciences*, pp. 216, University of Missouri-Kansas City.

28. Hengstmann, J.H. and Goronzy, J. (1982) Pharmacokinetics of  $^3\text{H}$ -Phenylephrine in Man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 21, 335-341

【0077】

【数4】

29. Stockis, A. et al. (1995) Relative Bioavailability of Carbinoxamine and Phenylephrine from a Retard Capsule after Single and Repeated Dose Administration in Healthy Subjects. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 45 (9), 1009-1012.
30. FDA. (2004) Proposed Rule - Docket No. 1976N-0052N/CP18. Cold, Cough, Allergy, Broncodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment of Monograph for Over-the-Counter Nasal Decongestant Drug Products. *Federal Register* 69 (211), 63482-63488. 10
31. Antonio, L. et al. (2003) Glucuronidation of catechols by human hepatic, gastric, and intestinal microsomal UDP-glucuronosyltransferases (UGT) and recombinant UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 411, 251-261. 20
32. Chen, G. et al. (2003) Human gastrointestinal sulfotransferases: identification and distribution. *Toxicology and Applied Pharmacology* 187, 186-197.
33. Doherty, M.M. and Charman, W.N. (2002) The Mucosa of the Small Intestine. How Clinically Relevant as an Organ of Drug Metabolism? *Clinical Pharmacokinetics* 41 (4), 235-253.
34. Gregory, P.A. et al. (2004) Regulation of UDP glucuronosyltransferases in the gastrointestinal tract. *Toxicology and Applied Pharmacology* 199, 354-363. 30
35. Teubner, W. et al. (2007) Identification and localization of soluble sulfotransferases in the human gastrointestinal tract. *Biochemical Journal* 404, 207-215
36. Radominska-Pandya, A. et al. (1998) UDP-glucuronosyltransferases in human intestinal mucosa. *Biochimica et Biophysica Acta* 1394, 199-208. 40
37. Pang, K.S. (2003) Modeling of Intestinal Drug Absorption: Roles of

【0078】

【数5】

Transporters and Metabolic Enzymes (For the Gillette Review Series). *Drug Metabolism and Disposition* 31 (12), 1507-1519.

38. Illett, K.F. et al. (1990) Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics in the Gut Lumen and Wall. *Pharmacology and Therapeutics* 46, 67-93.

39. Marathe, P.H. et al. (1995) Absorption and Presystemic Metabolism of Nefazodone Administered at Different Regions in the Gastrointestinal Tract of Humans. *Pharmaceutical Research* 12 (11), 1716-1721.

40. Kollar, C. et al. (2007) Meta-Analysis of the Efficacy of a Single Dose of Phenylephrine 10 mg Compared with Placebo in Adults with Acute Nasal Congestion Due to the Common Cold. *Clinical Therapeutics* 29 (6), 1057-1070.

以下の実施例は、本発明の組成物および方法のある実施態様を記載する。本実施例は、本発明の範囲を制限することを意図せず、そしてそのように解釈されるべきではなく、それはその後に現れる特許請求の範囲においてより完全に定義される。

## 【実施例】

## 【0079】

## 実施例1

## 経口崩壊錠投与剤型

以下の表は、経口崩壊錠の形態における、本発明の組成物の代表的な調合物を示す。

## 【0080】

## 【表2】

表2

成分	理論% (w/w)	1錠あたりの量 (mg)
フェニレフリン塩酸塩	1 - 30	1-45
マンニトール	30-60	45-90
クロスポビドン	5-20	7.5-30
Avicel PH 101	2-10	3-15
ポビドン	1-3	1.5-4.5
ステアリン酸マグネシウム	1	1.5
全体	100	150

その投与剤型を、フェニレフリン H C 1、A v i c e l P H 1 0 1、およびポビドンを、造粒機に装填し、そして混合することによって調製する。次いでその混合物を、水と共に顆粒化し、そして 8 メッシュスクリーンのようなスクリーンを通す。次いでその顆粒を、例えばトレイドライヤーを用いることによって乾燥し、そして乾燥した顆粒を、適当なサイズのスクリーニングミルに通す。その顆粒を次いで選択された賦形剤と混合し、そし

10

20

30

40

50

て錠剤へ圧縮する。

【0081】

実施例2

ソフトゲルカプセル投与剤型

以下の表は、ソフトゲルカプセルの形態における、本発明の組成物の代表的な調合物を示す。

【0082】

【表3】

表3

成分	理論% (w/w)	量(mg)
フェニレフリン塩酸塩	1 - 30	1-45
PEG 400	10-50	15-75
水	0 - 10	0-15
全体	100	150

その調合物を、PEG 400 および水の重さを量り、そしてミキサーでよく混合することによって調製する。次いでフェニレフリン H C 1を入れ、そして全てのフェニレフリンが溶解するまで混合する。次いでその組成物をソフトゲルカプセルに充填する。

【0083】

実施例3

口腔錠投与剤型

以下の表は、約 7 mm の直径および 6 - 8 kPa (キロパスカル) の硬度を有する、口腔接着錠の形態における、本発明の組成物の代表的な調合物を示す。

【0084】

【表4】

表4

成分	理論%
フェニレフリン塩酸塩	1 - 50
カルボポール(登録商標)971P	10 - 80
デキストロース無水物	5 - 50
クロスカルメロースナトリウム (carmellose sodium)	0.5 - 15
ステアリン酸マグネシウム	0.1 - 1.0
香料	0.1 - 2
微粉化スクラロース	0.1 - 1
全体	100

その錠剤を、約 1 mg から約 75 mg の間のフェニレフリンまたは薬剤学的に許容可能な塩、および生体接着性ポリマーとして約 90 mg から約 400 mg のカルボポール(登録商標)971P のような賦形剤、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、supper崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウム、顆粒状の糖(例えばデキストロース、マルチデキストリン(multidextrose)、マンニトール(mannitol)等)、人工甘味料としてスクラロース、および人工香料を含む錠剤ミックスを、回転錠剤圧縮

10

20

30

40

50

機を用いて直接圧縮することによって調製する。

【0085】

実施例4

口ゼンジ投与剤型

口ゼンジは、口内に保持し、唾液で湿らせ、そして溶解するまで吸う、投薬のための香味のある用量送達システムである。薬剤のほとんどが口腔から吸収され、そして嚥下されそして胃腸管で失われるものがより少なくなるように、ゆっくりと溶解する口ゼンジがより好ましい。以下の表は、約20mmの直径および約12kPおよび約30kPの間の硬度を有する口ゼンジの形態の、本発明の組成物の代表的な調合物を示す。

【0086】

【表5】

表5

成分	理論% (w/w)
フェニレフリン塩酸塩	1 - 50
カルボポール971P	5 - 40
キサンタンゴム	5 - 30
マンニトール	10 - 70
ステアリン酸マグネシウム	0.1 - 1
香料	0.1 - 2
甘味料	0.1 - 2
全体	100

その口ゼンジを、5 - 75mgのフェニレフリン、およびステアリン酸マグネシウム、マンニトール、カルボポール971Pおよびキサンタンゴムなどの適当な賦形剤(80 - 900mg)から成る錠剤ミックスを、回転錠剤圧縮機を用いて、直接圧縮することによって調製する。

【0087】

実施例5 - 8

頬側 / 舌下フィルム投与剤型

以下の表は、粘膜接着を有さない、経口消費のための迅速に崩壊 / 溶解するフィルムの形態の、本発明の組成物の代表的な調合物を示す。

【0088】

10

20

30

【表6】

表6

成分	実施例5		実施例6	
	量 (mg/フィルム)	パーセント (%)	量 (mg/フィルム)	パーセント (%)
フェニレフリンHCl	10.00	28.30	20.00	33.83
ブルラン	14.12	39.97	30.00	50.75
キサンタンゴム	0.08	0.23	0.08	0.14
ローカストビーンゴム	0.10	0.28	0.10	0.17
カラゲナン	0.41	1.16	0.41	0.70
安息香酸ナトリウム	0.10	0.28	0.10	0.17
アセスルファームカリウム	0.68	1.92	0.68	1.15
アスパルテームNF	1.91	5.41	1.91	3.23
精製水USP/EP	*	*	*	*
冷却剤	0.14	0.39	0.14	0.24
メントール	2.73	7.73	2.73	4.62
ポリソルベート80NF	0.48	1.36	0.48	0.81
Atmos 300	0.48	1.36	0.48	0.81
プロピレングリコール	4.10	11.60	2.00	3.38
全用量の重量	35.33	100	59.11	100

\* 乾燥後フィルムからの水の完全な蒸発を仮定して計算した。  
効率的な処理を可能にするために、十分な水を使用する。

本発明のこの局面による1枚のフィルム投与量の成分の範囲は、以下のようであり得る

【0089】

【表7】

表7

成分	理論% (w/w)
フェニレフリンHCl または同様の塩	1 - 35 (5 - 20 mg)
ブルラン	40 - 80
キサンタンゴム	0.1 - 0.5
ローカストビーンゴム	0.1 - 0.5
カラゲナン	0.70 - 2
安息香酸ナトリウム	0.1 - 0.4
アセスルファームカリウム	1 - 3
アスパルテーム	3 - 7
ポリソルベート80	0.8 - 2
Atmos 300	0.8 - 2
プロピレングリコール	3 - 20

10

20

30

実施例5および実施例6のフィルムを、以下のように調製する。ポリソルベート80およびAtmos 300以外のフィルム形成成分（例えばブルラン、キサンタンゴム、ローカストビーンゴム、およびカラゲナン）を混合し、そして熱い精製水中で水和してゲルを形成し、そして約4の温度で一晩、冷蔵庫中で保存して調製物Aを形成する。甘味料およびフェニレフリン塩酸塩を、精製水に溶解して、調製物Bを形成する。調製物Bを調製物Aに加え、そして混合して調製物Cを形成する。香料（例えば冷却剤およびメントール）を混合して、調製物Dを形成する。ポリソルベート80およびAtmos 300を調製物Dに加え、そしてよく混合して調製物Eを形成し、調製物Eを調製物Cに加え、そしてよく混合して調製物Fを形成する。調製物Fを型に注ぎ、そして成形して室温で望ましい厚さのフィルムを形成する。そのフィルムを、温風を用いて乾燥し、望ましい寸法に切断し、包装し、保存する。そのフィルムは、約10秒のオーダーの非常に迅速な溶解時間を持つ

以下の表は、粘膜接着性の性質を有する、経口消費のための崩壊／溶解フィルムの形態の、本発明の組成物の代表的な調合物を示す：

【0090】

【表8】

表8

成分	実施例7		実施例8	
	量 (mg/フィルム)	パーセント (%)	量 (mg/フィルム)	パーセント (%)
フェニレフリンHCl	10.00	14.22	20.00	21.62
ソルビトール	3.00	4.27	5.00	5.41
ポリプラスドン(Kollidon30)	1.50	2.13	2.50	2.70
グリセロール	5.00	7.11	5.00	5.41
プロピレンギリコール	5.00	7.11	5.00	5.41
ポリソルベート80NF	4.00	5.69	6.00	6.49
ポリオキシエチレン(23)				
ラウリルエーテル(Brij35)	8.00	11.38	10.00	10.81
ペパーミント香料	5.00	7.11	7.50	8.11
アスパルテーム	0.80	1.14	1.50	1.62
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	28.00	39.83	30.00	32.43
精製水USP/EP	*	*	*	*
エタノールUSP	*	*	*	*
全用量の重量	70.30	100	92.50	100

\* 乾燥後、フィルムからの水およびエタノールの完全な蒸発を仮定して計算した。効率的な処理を可能にするために、十分な水およびエタノールを用いる。保存剤、例えば安息香酸ナトリウムを、抗菌薬として加え得る。

本発明のこの局面による1枚のフィルム投与量の成分の範囲は、以下のようであり得る

【0091】

【表9】

表9

成分	理論% (w/w)
フェニレフリンHCl または同様の塩	1 - 25 (1 - 20 mg)
ソルビトール	1 - 5
Kollidon 30	1 - 3
グリセロール	1 - 10
プロピレン glycole	1 - 10
安息香酸ナトリウム	0.1 - 1
アスパルテーム	1 - 5
ポリソルベート80	1 - 7
Brij 35	5 - 12
プロピレン glycole	1 - 10
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20 - 40

10

20

30

40

実施例7および実施例8のフィルムを、以下のように調製する。ソルビトール、Kollidon 30、グリセロール、プロピレン glycole、ポリソルベート80、Brij 35、ペパーミント香料、およびアスパルテームを、十分な量の水およびエタノール（例えばおおよそ75gのバッチサイズに800グラム）に、60℃で攪拌しながら溶解する。全ての成分が溶解した（透明の溶液を得た）後、攪拌しながらヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を加える。HPMCが完全に溶解した後、その溶液を室温に冷却し、そして従来のコーティング条件および乾燥条件を用いて、適当な担体ウェブ（例えば非シリコン処理、ポリエチレンコーティングクラフト紙）にコーティングする。20ミクロンおよび50ミクロンの間の乾燥フィルムの厚さを達成するために、コーティングギヤップおよびウェブスピードを調整しなければならない。できたフィルムから担体ウェブをはがし、そして適当な形およびサイズの断片に切断する。

## 【0092】

## 実施例9

## 半固体（チューアインガム）投与剤型

以下の表は、半固体チューアインガム組成物の形態の、本発明の組成物の代表的な調合物を示す：

## 【0093】

【表10】

表10

成分	理論%
フェニレフリン塩酸塩	1 - 50
ガム基剤	20 - 80
メントール	0.1 - 1.0
香料	0.1 - 10
甘味料	0.1 - 5
全体	100

10

20

そのチューインガム組成物は、水に不溶性のチューインガム基剤部分、甘味料およびフェニレフリンまたはその薬剤学的に許容可能な塩を含む水溶性部分、不溶性であるかまたは部分的に可溶性であり得る賦形剤および香料および着色剤からなる。フェニレフリンおよび賦形剤以外の全ての可溶性成分を、混合容器において溶解し、そして賦形剤と共に顆粒化する。その顆粒を適当なドライヤーで乾燥し、そして次いで適当な粒子サイズ分布で粉碎する。粉碎した顆粒を次いで、適当なミキサーにおいてガム基剤と混合する。その混合物を次いで、適当な回転圧縮装置を用いてチューインガムに圧縮する。

【図1】

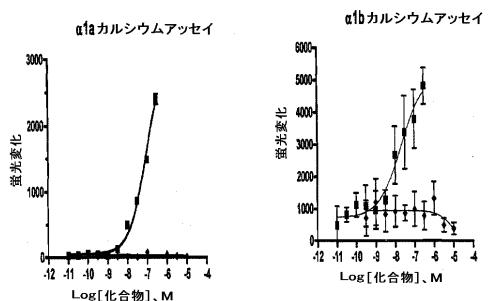


Figure 1

【図3】

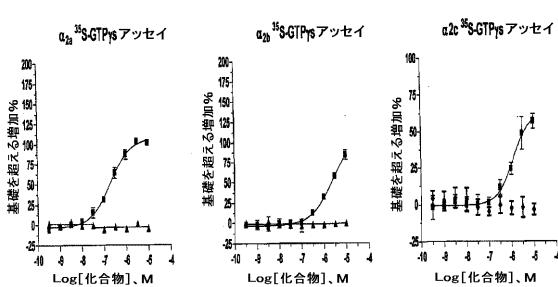


Figure 3

【図2】

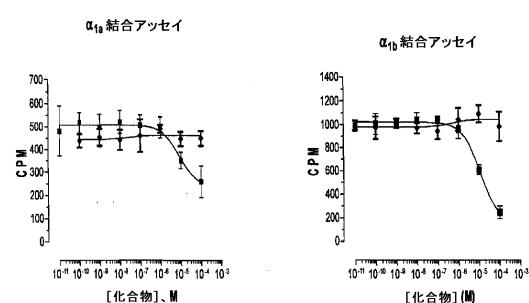


Figure 2

【図4】

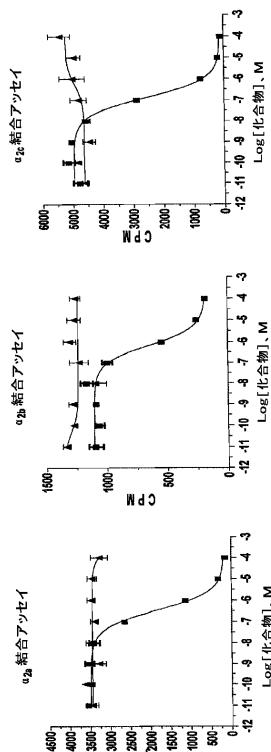


Figure 4

【図5】

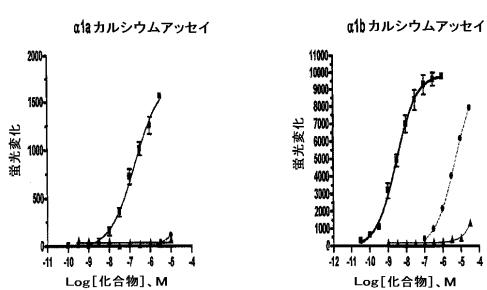


Figure 5

【図6】

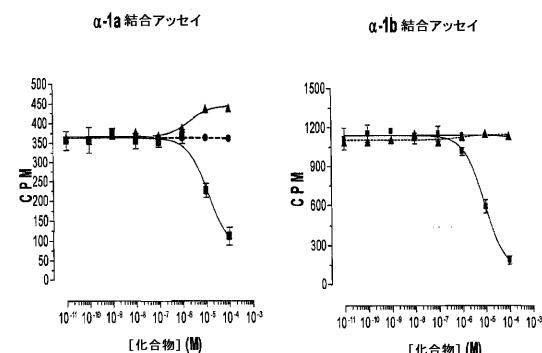


Figure 6

【図7】

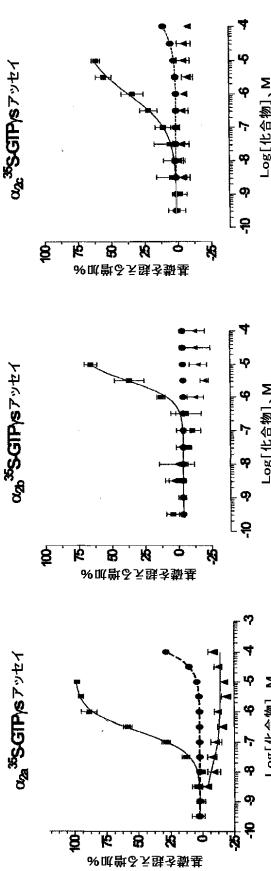


Figure 7

【図8】

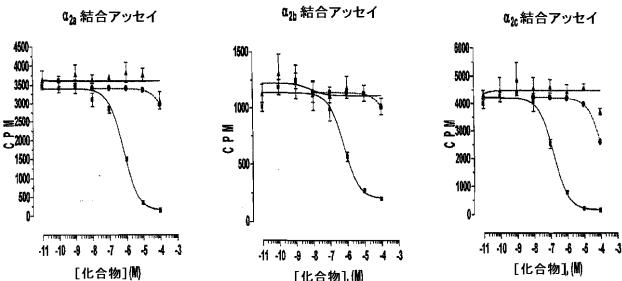


Figure 8

【図9】

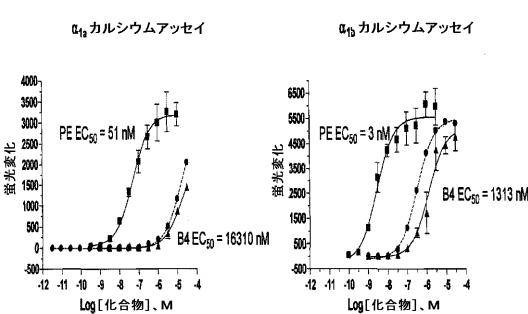


Figure 9

【図 10】

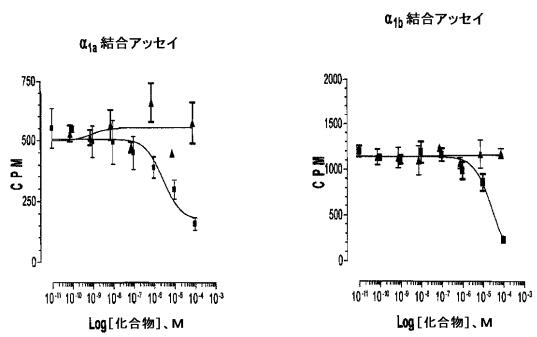


Figure 10

【図 12】

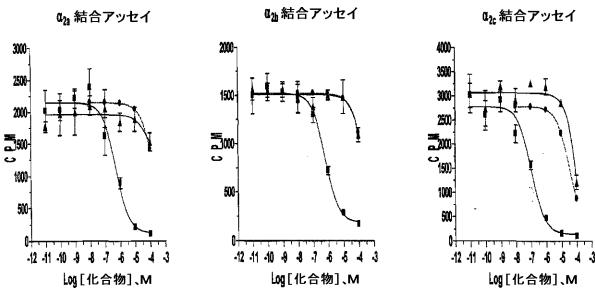


Figure 12

【図 11】

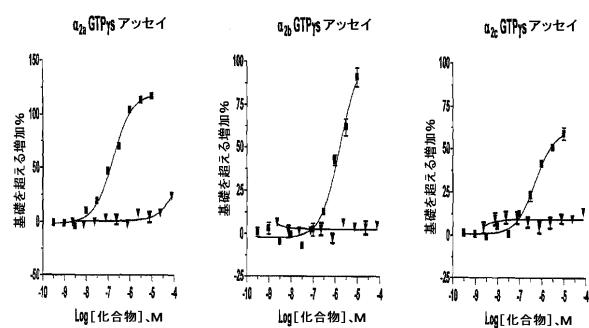


Figure 11

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/085523

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K9/00 A61K31/137

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)  
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, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/022057 A1 (BATTEY ALYCE S [US] ET AL) 21 February 2002 (2002-02-21) paragraphs [0002], [0009], [0010], [0014], [0015], [0023] - [0026], [0030] - [0034], [0036], [0041], [0042], [0063]; claim 27; example 14	1-56
X	US 2007/197661 A1 (BUBNIS WILLIAM [US] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) paragraphs [0002], [0006], [0009] - [0012]; claims 1-6,27-31; examples 1-3; tables 1-4	1-56

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family 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
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

8 April 2009

Date of mailing of the International search report

20/04/2009

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Toulacis, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2008/085523
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/003627 A1 (BLANCO AMPARO [ES]) 4 January 2007 (2007-01-04) paragraphs [0002], [0013], [0017], [0025], [0027], [0033], [0049], [0057], [0058], [0065], [0071], [0091]; claims 1,2,5; examples 1,2	1-56
X	US 2007/141147 A1 (HEIL MATTHEW F [US] ET AL) 21 June 2007 (2007-06-21) paragraphs [0002], [0016], [0096] - [0101]	1-56
X	US 2007/219253 A1 (BALWANI GUL [US] ET AL) 20 September 2007 (2007-09-20) columns 12,15; claims 1-19; example 2	1-56
X	US 2003/216420 A1 (KAMM MICHAEL A [GB] ET AL) 20 November 2003 (2003-11-20) paragraphs [0049], [0052], [0055], [0057] - [0059], [0064], [0066], [0071], [0074], [0075], [0080]; examples 1-8	1-56
X	US 2006/193877 A1 (TENGLER MARK [US] ET AL) 31 August 2006 (2006-08-31) paragraphs [0047], [0051], [0077] - [0081], [0083]; example 2	1-56
X	US 2005/152967 A1 (TENGLER MARK [US] ET AL) 14 July 2005 (2005-07-14) paragraphs [0001], [0002], [0090] - [0100]; claims 2,5,12	1-56
X	US 4 623 664 A (SCHOENWALD RONALD D [US] ET AL) 18 November 1986 (1986-11-18) column 2, lines 19-32; claims 1-11; examples 1-3	1-56
X	WO 2006/135254 A (AFT PHARMACEUTICALS LTD [NZ]; ATKINSON HARTLEY CAMPBELL [NZ]) 21 December 2006 (2006-12-21) page 10, lines 15-35 table 3	1-56
X	US 2004/122107 A1 (FINE JEFFREY R [US]) 24 June 2004 (2004-06-24) paragraph [0011]; claim 4	1-56
X	WO 2005/067865 A (ORAL BIOSCIENCE PTY LTD [AU]; FELDSCHUH MARK [AU]) 28 July 2005 (2005-07-28) page 1, paragraph 1 page 3, paragraph 2 page 5, paragraph 2; claim 5	1-56

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/US2008/085523
--

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:  
**Although claim 17 is 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.**
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 8.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members				International application No PCT/US2008/085523	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
US 2002022057	A1 21-02-2002	NONE			
US 2007197661	A1 23-08-2007	NONE			
US 2007003627	A1 04-01-2007	NONE			
US 2007141147	A1 21-06-2007	NONE			
US 2007219253	A1 20-09-2007	CA 2481903 A1		17-03-2005	
US 2003216420	A1 20-11-2003	NONE			
US 2006193877	A1 31-08-2006	AU 2006218830 A1 CA 2599585 A1 CN 101170963 A EP 1855613 A2 WO 2006093838 A2		08-09-2006 08-09-2006 30-04-2008 21-11-2007 08-09-2006	
US 2005152967	A1 14-07-2005	NONE			
US 4623664	A 18-11-1986	NONE			
WO 2006135254	A 21-12-2006	AU 2005333081 A1 CA 2612179 A1 EP 1896022 A1		21-12-2006 21-12-2006 12-03-2008	
US 2004122107	A1 24-06-2004	NONE			
WO 2005067865	A 28-07-2005	EP 1708668 A1 JP 2007517806 T US 2007110689 A1		11-10-2006 05-07-2007 17-05-2007	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,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,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 モンティース , デイビッド

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 6 7 , ピットタウン , プレゼント ビュー マナ  
ー ロード 1 4

(72)発明者 オミュレーン , ジョン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 4 6 , マウンテン レイクス , グローブ プレイ  
ス 8

(72)発明者 レオ , ジョセフ ピー .

アメリカ合衆国 テネシー 3 8 0 0 2 , レイクランド , クール スプリングス コーブ 4  
3 2 5

(72)発明者 ネルソン , デニス

アメリカ合衆国 テネシー 3 8 1 1 7 , メンフィス , セント ニック ドライブ 3 8 2

(72)発明者 ワン , チャンシェン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 9 , ウォーレン , ソフトウッド ウェイ 1

(72)発明者 チエン , シャオミン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 9 0 , ウエストフィールド , ウエストブルック  
ロード 5 0

(72)発明者 カビル , モハメド エー .

アメリカ合衆国 テネシー 3 8 0 0 2 , レイクランド , メイズ グレード ドライブ 1 0  
2 2 5

F ターム(参考) 4C076 AA16 AA24 AA29 AA36 AA53 AA71 BB22 CC10 DD23 DD38  
DD41 DD67 EE06 EE09 EE16 EE23 EE30 EE32 EE37 EE53  
FF33 FF34 FF68  
4C206 AA01 AA02 FA14 KA01 MA01 MA04 MA33 MA47 MA55 MA57  
MA61 MA63 MA77 NA10 NA11 ZA34 ZB13