(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5303111号
(P5303111)

(45)発行日　平成25年10月2日(2013.10.2)　(24)登録日　平成25年6月28日(2013.6.28)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 9/20	(2006.01)	A61K	9/20
A61K 47/26	(2006.01)	A61K	47/26
A61K 47/10	(2006.01)	A61K	47/10
A61K 47/36	(2006.01)	A61K	47/36
A61K 47/02	(2006.01)	A61K	47/02

請求項の数 49　(全 28 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2006-525187 (P2006-525187)
(86)(22)出願日	平成16年9月6日 (2004.9.6)
(65)公表番号	特表2007-504207 (P2007-504207A)
(43)公表日	平成19年3月1日 (2007.3.1)
(86)国際出願番号	PCT/GB2004/003811
(87)国際公開番号	WO2005/023226
(87)国際公開日	平成17年3月17日 (2005.3.17)
審査請求日	平成18年12月6日 (2006.12.6)
(31)優先権主張番号	0320854.3
(32)優先日	平成15年9月5日 (2003.9.5)
(33)優先権主張国	英国 (GB)
(31)優先権主張番号	0403373.4
(32)優先日	平成16年2月16日 (2004.2.16)
(33)優先権主張国	英国 (GB)

前置審査

(73)特許権者　506074635
アロー・ナンバー７・リミテッド
イギリス国ロンドン　ダブリュー１ジー・Ｏピーイー，カベンディッシュ・スクエア　７，フォース・フロア
(74)代理人　100163647
弁理士　進藤　卓也
(72)発明者　ダム，アンダース
デンマーク国デーコー－２９７０　ホエルショルム，リングソエ・アレ　３，ゲルメディック・ホールディング・アーペーエス
(72)発明者　マヨール，ヤノス
デンマーク国デーコー－２９７０　ホエルショルム，リングソエ・アレ　３，ゲルメディック・ホールディング・アーペーエス

最終頁に続く

(54)【発明の名称】口腔内ドラッグ・デリバリー

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

口腔内ドラッグ・デリバリー用のガラス状ロゼンジであって、

（ａ）マトリックス；

（ｂ）活性物質；および

（ｃ）水

を含み、ここにおいて、該マトリックスが、（ｉ）少なくとも一つのガムおよび（ii）少なくとも一つの非結晶性糖または非結晶性糖アルコールを含み、該マトリックスが、４０ｗｔ％～９０ｗｔ％のガム成分（ｉ）および６０ｗｔ％～１０ｗｔ％の非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分（ｉｉ）を含み、該非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分が、ソルビトールを含み、そして該ロゼンジが、１０ｗｔ％未満のスクロースおよび５重量％～２０重量％の水を含むロゼンジ。

【請求項２】

（ｄ）着香剤、風味マスキング剤、着色剤、緩衝剤成分、ｐＨ調整剤、賦形剤、安定化剤および甘味料より選択される一つ以上の成分をさらに含む、請求項１に記載のロゼンジ。

【請求項３】

前記マトリックスが、

（ｉ）少なくとも一つのガム、および

（ii）少なくとも一つの糖および／または少なくとも一つの糖アルコールであって、成

分（ii）の大部分が、
Ａ．非結晶性ソルビトール、あるいは
Ｂ．非結晶性ソルビトールと一つ以上の非結晶性糖または非結晶性糖アルコールとの混合物から成ることを特徴とするもの
を含む、請求項１または２に記載のロゼンジ。
【請求項４】
成分（ii）の５０ｗｔ％～９０ｗｔ％が、
Ａ．非結晶性ソルビトール、あるいは
Ｂ．非結晶性ソルビトールと一つ以上の非結晶性糖または非結晶性糖アルコールとの混合物
から成ることを特徴とする、請求項３に記載のロゼンジ。
【請求項５】
成分（ii）の５５ｗｔ％～８５ｗｔ％が、
Ａ．非結晶性ソルビトール、あるいは
Ｂ．非結晶性ソルビトールと一つ以上の非結晶性糖または非結晶性糖アルコールとの混合物
から成ることを特徴とする、請求項３に記載のロゼンジ。
【請求項６】
成分（ii）の６０ｗｔ％～８０ｗｔ％が、
Ａ．非結晶性ソルビトール、あるいは
Ｂ．非結晶性ソルビトールと一つ以上の非結晶性糖または非結晶性糖アルコールとの混合物
から成ることを特徴とする、請求項３に記載のロゼンジ。
【請求項７】
（ｉ）少なくとも一つのガム、および
（ii－ａ）少なくとも一つの糖および／または少なくとも一つの糖アルコールであって、成分（ii－ａ）の大部分が、ソルビトールと他の糖および／または糖アルコールとの非結晶性混合物から成ることを特徴とするものを含む、請求項１または２に記載のロゼンジ。
【請求項８】
成分（ii－ａ）の少なくとも５０ｗｔ％が、ソルビトールと他の糖および／または糖アルコールとの非結晶性混合物から成ることを特徴とする、請求項７に記載のロゼンジ。
【請求項９】
成分（ii－ａ）の少なくとも５５ｗｔ％が、ソルビトールと他の糖および／または糖アルコールとの非結晶性混合物から成ることを特徴とする、請求項７に記載のロゼンジ。
【請求項１０】
成分（ii－ａ）の少なくとも６０ｗｔ％が、ソルビトールと他の糖および／または糖アルコールとの非結晶性混合物から成ることを特徴とする、請求項７に記載のロゼンジ。
【請求項１１】
５ｗｔ％未満のスクロースを含有する、請求項１～１０のいずれかに記載のロゼンジ。
【請求項１２】
２ｗｔ％未満のスクロースを含有する、請求項１１に記載のロゼンジ。
【請求項１３】
１ｗｔ％未満のスクロースを含有する、請求項１１に記載のロゼンジ。
【請求項１４】
甘味料としてスクロースが不存在である、請求項１～１３のいずれかに記載のロゼンジ。
【請求項１５】
前記ガム成分（ｉ）が、アカシアガム、アラビアガム、カロブガム（carob gum）、カラゲナン、ガティガム、グアーガム、カラヤガム、ペクチン、トラガカントガム、ローカ

ストビーンガムまたはキサンタンガムの内の一つ以上より選択される、請求項１～１４のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項１６】

前記非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分（ii）が、キシリトール、マルチトール、マンニトールおよびイソマルト（isomalt）の内のいずれか一つ以上の非結晶性形をさらに含む、請求項１～１５のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項１７】

前記非結晶性糖または非結晶性糖アルコールが、非結晶性キシリトール、または非結晶性ソルビトールおよび非結晶性キシリトールの混合物である、請求項１６に記載のロゼンジ。

【請求項１８】

成分（ii）の少なくとも５０％が、非結晶性形のソルビトールから成る、請求項１～１７のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項１９】

成分（ii）の少なくとも６０％が、非結晶性形のソルビトールから成る、請求項１８に記載のロゼンジ。

【請求項２０】

成分（ii）の少なくとも７０％が、非結晶性形のソルビトールから成る、請求項１～１９のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項２１】

成分（ii）の少なくとも７５％が、非結晶性形のソルビトールから成る、請求項１～２０のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項２２】

一つ以上の緩衝剤を含む、請求項１～２１のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項２３】

アルカリおよび緩衝塩を含めた、請求項２２に記載のロゼンジ。

【請求項２４】

前記緩衝剤が、一つ以上のリン酸塩を含む、請求項２２に記載のロゼンジ。

【請求項２５】

少なくとも一つのアルカリ金属リン酸塩を緩衝剤として含む、請求項１～２４のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項２６】

前記アルカリ金属リン酸塩が、リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸水素二ナトリウムより選択される、請求項２５に記載のロゼンジ。

【請求項２７】

前記緩衝剤が、７．５～９．０の範囲内の最終ロゼンジｐＨを与える、請求項２２～２６に記載のロゼンジ。

【請求項２８】

前記ロゼンジが、塩基性ｐＨ調整剤を含む、請求項２２～２７のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項２９】

溶解プロフィールであって、

２０分後に、３５％～６５％のロゼンジが溶解している；

４０分後に、６０％～９０％のロゼンジが溶解している；および

６０分後に、７０％を超えるロゼンジが溶解している、という溶解プロフィールを有する、請求項１～２８のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項３０】

前記活性物質が、ニコチン、鎮吐薬、片頭痛処置薬および鎮痛薬より選択される、請求項１～２９のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項３１】

前記鎮吐薬が、オンダンセトロンである、請求項３０に記載のロゼンジ。
【請求項３２】
前記片頭痛処置薬が、スマトリプタンである、請求項３０に記載のロゼンジ。
【請求項３３】
前記鎮痛薬が、Δ９－ＴＨＣである、請求項３０に記載のロゼンジ。
【請求項３４】
甘味料を含み、ここにおいて、該甘味料が、非結晶性糖、非結晶性糖アルコール、または非結晶性であるように処置された糖または糖アルコールである、請求項１～３３のいずれかに記載のロゼンジ。
【請求項３５】
活性物質、マトリックスおよびリン酸緩衝剤を含み、ここにおいて、該マトリックスが、（ｉ）ガム、および（ii）非結晶性糖または非結晶性糖アルコールを含み、該マトリックスが、４０ｗｔ％～９０ｗｔ％のガム成分（ｉ）および６０ｗｔ％～１０ｗｔ％の非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分（ｉｉ）を含み、該非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分が、ソルビトールを含み、そして該ロゼンジが、１０ｗｔ％未満のスクロースおよび５重量％～２０重量％の水を含む、口腔内ドラッグ・デリバリー用のガラス状ロゼンジ。
【請求項３６】
次のマトリックス成分：
アカシアガム ５５～６２
ソルビトール ２７～３４
キシリトール ７～１１
リン酸Ｎａ １～１３
を、水を除外した規定の相対重量部で含む、請求項１～３５のいずれかに記載のガラス状ロゼンジ。
【請求項３７】
次のマトリックス成分：
アカシアガム ５６～５８
ソルビトール ２９～３１
キシリトール ８～１０
リン酸Ｎａ １．５～２．０
を、水を除外した規定の相対重量部で含む、請求項３６に記載のガラス状ロゼンジ。
【請求項３８】
ニコチンを活性成分として１ｍｇ／ロゼンジ～５ｍｇ／ロゼンジの量で含有する、請求項３６または請求項３７に記載のガラス状ロゼンジ。
【請求項３９】
２グラム～３グラムの重量を有する、請求項３８に記載のガラス状ロゼンジ。
【請求項４０】
マトリックス、活性物質および水を含む口腔内ドラッグ・デリバリー用のガラス状ロゼンジを製造する方法であって、該方法が、
（ａ）ガム、一つ以上の非結晶性糖または非結晶性糖アルコールおよび水を混合し、該一つ以上の非結晶性糖または非結晶性糖アルコールが、ソルビトールを含み；
（ｂ）該混合物を混合しながら加熱し；
（ｃ）活性物質を加え且つ混合し；そして
（ｄ）該混合物を成形してロゼンジを成形する工程であって、該ロゼンジが、１０ｗｔ％未満のスクロースおよび５重量％～２０重量％の水を含む工程
を含み、該マトリックスが、４０ｗｔ％～９０ｗｔ％のガム成分（ｉ）および６０ｗｔ％～１０ｗｔ％の非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分（ｉｉ）を含む方法。
【請求項４１】
前記混合物を、１１０℃～１２０℃に加熱する、請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】
（ｂ１）一つ以上の緩衝剤を加え；そして
（ｂ２）ｐＨ調整剤を加えて、ｐＨを７．５～９．０に調整する追加の工程を含む、請求項４０または請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記混合物を静止させる追加の工程を含む、請求項４０～４２のいずれかに記載の方法。
【請求項４４】
工程（ｄ）が、
（ｄ１）前記混合物を成形用装置に移し；そして
（ｄ２）該混合物を成形してロゼンジを成形する部分工程を含む、請求項４０～４３のいずれかに記載の方法。
【請求項４５】
前記ロゼンジを乾燥させることを更に含む、請求項４０～４４のいずれかに記載の方法。
【請求項４６】
前記活性物質を、超微粉の形、エタノール性溶液の形または水溶液の形で加える、請求項４０～４５のいずれかに記載の方法。
【請求項４７】
生成したガラス状ロゼンジが、請求項１～３８のいずれかに定義の通りである、請求項４０～４６のいずれかに記載の方法。
【請求項４８】
マトリックス、活性物質および水を含む口腔内デリバリー用のガラス状ロゼンジを製造する方法であって、
（ａ）ガム、一つ以上の非結晶性糖または非結晶性糖アルコールを混合し、該一つ以上の非結晶性糖または非結晶性糖アルコールが、ソルビトールを含み；
（ｂ）活性物質を加え且つ混合し；そして
（ｃ）該混合物を成形してロゼンジを成形する工程であって、該ロゼンジが、１０ｗｔ％未満のスクロースおよび５重量％～２０重量％の水を含む工程
を含み、該マトリックスが、４０ｗｔ％～９０ｗｔ％のガム成分（ｉ）および６０ｗｔ％～１０ｗｔ％の非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分（ｉｉ）を含む方法。
【請求項４９】
口腔内ドラッグ・デリバリー用のガラス状ロゼンジであって、
（ａ）マトリックス；
（ｂ）活性物質；および
（ｃ）水
を含み、該マトリックスが、（ｉ）少なくとも一つのガムおよび（ii）少なくとも一つの非結晶性糖アルコールを含み、該非結晶性糖アルコールが、ソルビトールを含み、該マトリックスが、水中のガムおよび糖成分の組合せを加熱し且つ混合する工程を含む方法によって調製され、そして該マトリックスが、４０ｗｔ％～９０ｗｔ％のガム成分（ｉ）および６０ｗｔ％～１０ｗｔ％の非結晶性糖アルコール成分（ｉｉ）を含み、そして該ロゼンジが、１０ｗｔ％未満のスクロースおよび５重量％～２０重量％の水を含むロゼンジ。
【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、口腔内ドラッグ・デリバリー用のロゼンジ、および口腔内ドラッグ・デリバリー用のロゼンジを製造する方法に関する。
既知の形の口腔内ドラッグ・デリバリーは、急速溶融技術を利用していて、それは、速やかな薬物放出を特徴としている。既知の急速溶融製品は、きわめて低い密度および最小量の賦形剤を有するウェファーとして製剤化されているZydis（ザイディス）である。し

たがって、例えば、ＵＳ５，９３９，０９１号は、Sorbitol Instant を含む急速溶融錠剤を製造する方法を記載している。同様に、ＷＯ０２／０８５１１９号は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース薄膜を含む、ニコチンの口内デリバリー用剤形を記載している。このデリバリー・システムは、ニコチンのほぼ瞬間的なデリバリーを与える急速溶解を特徴としている。

【０００２】

他の形の場合、錠剤の構造は、所望のデリバリー・プロフィールを与えるように改変されている。したがって、ＷＯ０３／０３９５１８号は、二つの層、すなわち、口腔内ドラッグ・デリバリーを与える第一層と、胃または腸を経由するデリバリーを与える第二層を含む、ニコチンのデリバリー用の経口用量製剤を記載している。この製剤は、口内でのニコチンの初期急速放出の後、胃内でのニコチンの緩速徐放を提供する。

【０００３】

更に、このカテゴリーには、ＷＯ０１／３７８１４号があるが、それは、ニコチンを含む二重層口腔錠剤を記載している。これら錠剤は、改変されたラクトースおよびステアリン酸マグネシウム含有錠剤からのニコチンの二相性放出を提供する。

【０００４】

ニコチンを投与するための若干の既知の製剤は、ガムを含有している。例えば、ＷＯ０２／０７６２１１号は、ニコチンを含む経口用量製剤を記載している。ある製剤は、ガラス状、すなわち、非晶質の物理的状態であるマトリックスを有する硬質ロゼンジであると記載されている。これらロゼンジは、高温（例えば、１２０℃）で作られ且つ沈積され（deposited）、しかも炭酸ナトリウム緩衝剤を含んでいる。

【０００５】

他には、ＥＰ０５００６５８号であって、ガム成分と、甘味料としての糖成分を含むことができる口腔内ドラッグ・デリバリー用のニコチン含有刺激薬ユニット（stimulant unit）を記載しているものと、ＵＳ６，１８３，７７５号であって、可溶性充填剤、不溶性薄膜形成剤および膨潤性ポリマーを含む制御放出ロゼンジを記載しているものが含まれる。それらロゼンジは、乾燥粒状物の圧縮によって製造される。

【０００６】

他の既知の剤形には、次が含まれる。

－　ＵＳ３，５９０，１１１号であって、湿式および乾式造粒法によるトローチの製造を記載しているもの。成分には、グアーガム、二糖類および六価の飽和脂肪族アルコールが含まれる。

【０００７】

－　ＵＳ４，８２９，０５６号であって、活性成分としてのエトルフィンと、少なくとも一つの単糖または二糖およびローカストビーンガムを含めた賦形剤とを含有する口腔錠剤を開示しているもの。

【０００８】

－　ＵＳ５，４７０，５６６号であって、ガム基剤、風味増強剤、および歯垢を中和する尿素を含む、抗う蝕性チューインガムを開示しているもの。

－　ＧＢ２０４９４１７号であって、マンニトールおよびキサンタンガムを含むことができる、ロゼンジへと圧縮された制酸薬組成物を開示しているもの。

【０００９】

－　ＵＳ５，１５６，８４５号は、ソルビトールのような非う蝕性甘味料、ガム基剤およびフッ化物を含む口渇用ロゼンジを記載している。そして、

－　ＷＯ９６／０００７０号であって、カフェインを更に含有するニコチン含有組成物を開示しているもの。剤形の例には、ガムを含めた接着物質および糖類を含有するロゼンジが含まれる。

【００１０】

それら既知のデリバリー・システムは、口内での薬物の急速放出を生じる傾向があるし、または制御された放出速度を与えることがない。ニコチンを投与するための既知のデリ

バリー・システムのもう一つの欠点は、ニコチンが、揮発または化学的不安定性のために、製造または貯蔵中に失われることがありうるということである。

【００１１】

炭酸ナトリウムを含有する既知の硬質ロゼンジの別の欠点は、炭酸ナトリウム緩衝剤が、製造に必要な温度で分解することがありうるということである。このようなロゼンジは、ロゼンジを止めて置いて且つ溶解させるよりもむしろ、噛むまたはしゃぶることを促すような口当たりを有するので、変化しやすいまたは速過ぎる薬物放出をすることもありうる。

【００１２】

したがって、安定していて且つ薬物の制御された口腔内デリバリーを与える改善されたドラッグ・デリバリー・システムが要求されている。

本発明の第一の側面により、口腔内ドラッグ・デリバリー用のガラス状ロゼンジであって、

（ａ）マトリックス；

（ｂ）活性物質；

（ｃ）水；および

（ｄ）場合により、着香剤、風味マスキング剤、着色剤、緩衝剤成分、ｐＨ調整剤、賦形剤、安定化剤および甘味料より選択される一つまたはそれを超える成分

を含み、ここにおいて、マトリックスが、（ｉ）少なくとも一つのガムおよび（ii）少なくとも一つの非結晶性糖または非結晶性糖アルコールを含むロゼンジを提供する。

【００１３】

本発明によるロゼンジのマトリックスは、

（ｉ）少なくとも一つのガム、および

（ii）少なくとも一つの糖および／または少なくとも一つの糖アルコールであって、成分（ii）の大部分が、

Ａ．少なくとも一つの非結晶性糖、

Ｂ．少なくとも一つの非結晶性糖アルコール、または

Ｃ．少なくとも一つの非結晶性糖および少なくとも一つの非結晶性糖アルコールの混合物から成ることを特徴とするもの

を含むことが、特に好適である。

【００１４】

好ましくは、このようなロゼンジは、成分（ii）の５０～９０ｗｔ％、より好ましくは、５５～８５ｗｔ％、そして最も好ましくは、６０～８０ｗｔ％が、

Ａ．少なくとも一つの非結晶性糖、

Ｂ．少なくとも一つの非結晶性糖アルコール、または

Ｃ．少なくとも一つの非結晶性糖および少なくとも一つの非結晶性糖アルコールの混合物

から成ることを特徴とする。

【００１５】

好ましくは、Ａ、ＢおよびＣの成分は、既存の非結晶性形で組成物中に包含される。

本発明によるロゼンジの別の定義によれば、本発明によるロゼンジのマトリックスは、

（ｉ）少なくとも一つのガム、および

（ii－ａ）少なくとも一つの糖および／または少なくとも一つの糖アルコールであって、成分（ii－ａ）の大部分が、糖および／または糖アルコールの非結晶性混合物から成ることを特徴とするもの

を含むことが、特に好適である。

【００１６】

この別の定義にしたがってロゼンジを製造する場合、Ａ、ＢおよびＣの成分が、既存の非結晶性形で組成物中に包含されるということは必須ではない。

言い換えると、成分（ii－ａ）中の糖および／または糖アルコールは、最初は、結晶形

であってよい。したがって、本発明のロゼンジは、混合物を形成すること（または加熱または水の蒸発のような、引き続きそこで行なわれる処理工程）が全体として非結晶性である混合物を生じるように、少なくとも一つの結晶性糖および／または少なくとも一つの結晶性糖アルコールを含む混合物を形成することによって製造することができる。したがって、一つの態様において、混合物は、（Ａ）非結晶性ソルビトールおよび（Ｂ）結晶等級のキシリトールから形成される、全体として非結晶性である混合物である。

【００１７】

非結晶性糖および／または糖アルコールは、甘味があるので、追加の甘味料（スクロースなど）を用いる必要はない。実際上、驚くべきことに、本発明によるロゼンジの好都合な薬理学的性質は、それらロゼンジが、実質的にスクロース不含である場合に、最も顕著であるということが判明した。「実質的にスクロース不含」により、それらロゼンジが、１０ｗｔ％未満のスクロース、好ましくは、５ｗｔ％未満、そして最も好ましくは、２％未満のスクロースを含有するということを意味する。それらロゼンジは、１ｗｔ％未満のスクロースを含有することが、特に望ましい。

【００１８】

本発明による典型的なガラス状ロゼンジは、次のマトリックス成分

【００１９】

【表１】

アカシアガム	５５～６２
ソルビトール	２７～３４
キシリトール	７～１１
アルカリ金属（例えば、Ｎａ）リン酸塩	１～１３

【００２０】

特に、

【００２１】

【表２】

アカシアガム	５６～５８
ソルビトール	２９～３１
キシリトール	８～１０
アルカリ金属（例えば、Ｎａ）リン酸塩	１．５～２．０

【００２２】

を、規定の（水を除外した）相対重量部で含む。

それらロゼンジの典型的な水分は、５～２０ｗｔ％、特に、１０～１５ｗｔ％である。

本発明のロゼンジは、時間経過中の改善されたｐＨ安定性および活性物質安定性を示すこと、および制御された薬物放出プロフィールを与えることが判明した。

【００２３】

本発明の態様により、ロゼンジは、活性物質の制御放出を提供する。この態様により、ロゼンジは、徐々に溶解するまたは崩壊し、したがって、口腔粘膜を越える吸収のための制御用量の薬物を放出する。この制御された薬物放出は、薬物の初期の急激なデリバリーを防ぎそしてある場合には、与えられる薬物の量を患者が調整（ｔｉｔｒａｔｅ）することを可能にする。したがって、例えば、患者は、活性物質が投与される症状が、いったん許容しうるレベルに減少したまたは消失したならば、その口からロゼンジを取り除くことができる。

【００２４】

活性物質の放出プロフィールまたはロゼンジの溶解プロフィールは、マトリックス組成およびロゼンジサイズによって支配されるので、活性物質の性状および所望の作用にした

がって異なることがありうる。したがって、その溶解プロフィールは、同量の活性物質を保持しながら、ロゼンジサイズおよび／またはロゼンジ中のガムの割合を変えることにより、変更することができる。より小さい全体のロゼンジサイズは、より速い溶解を引き起こすであろう。同様に、減少したガム含有量は、より速いロゼンジ溶解を引き起こすであろう。

【００２５】

本発明のロゼンジに適する溶解プロフィールは、２０分後に、約３５～６５％のロゼンジが溶解している；４０分後に、約６０～９０％のロゼンジが溶解している；および６０分後に、７０％を超えるロゼンジが溶解している、ということである。好ましいロゼンジサイズは、３００ｍｇ～２ｇの範囲内である。典型的には、ロゼンジは、３００～４００ｍｇより小さくなく、約１．５ｇ、約１．７５ｇまたは約２ｇより大きくはない。概して、ロゼンジサイズ（寸法および形状に関して）は、口腔内にロゼンジを止めて置くのに適しているべきである。

【００２６】

マトリックス成分の比率は、溶解プロフィールを変更するように変えることができる。典型的には、マトリックスは、４０～９０％のガム成分と、６０～１０％の非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分を含む。本発明の追加の態様において、マトリックスは、５０～８０％または好ましくは、５５～７５％のガム成分と、２０～５０％または好ましくは、２５～４５％の非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分を含む。

【００２７】

各々の成分の寄与百分率を計算するには、最終ロゼンジが、概して、約５～２０重量％、典型的には、約１０～１５重量％の水分率を有するであろうと理解されるべきである。アラビアガムは、用いられる場合、典型的には、約１０％の水分を有する。これは、成分の割合が、無水均等物に関して定義されているのでなければ、考慮されるべきである。

【００２８】

いずれか適するガムを、本発明のロゼンジ中に用いることができる。適するガムには、アカシアガム、アラビアガム、カロブガム（carob gum）、カラゲナン、ガティガム、グアーガム、カラヤガム、ペクチン、トラガカントガム、ローカストビーンガムおよびキサンタンガムが含まれる。好ましいガム成分は、特に、ロゼンジの製造用の噴霧乾燥された形で供給されるアカシアガムである。

【００２９】

ガムに加えて、マトリックスは、一つまたはそれを超える非結晶性糖および／または一つまたはそれを超える非結晶性糖アルコールも含む。非結晶性形の糖または糖アルコールは、商業的に入手可能であるし、好都合に用いることができる。或いは、糖または糖アルコールは、加熱処理して、非結晶性にすることができる。例えば、糖または糖アルコールは、約１１０～１２０℃、好ましくは、１１３～１１７℃、例えば、約１１４℃に、非結晶性形に変換されるまで加熱することができる。本発明による使用に適する糖および糖アルコールには、デキストロース、マルトース、スクロース、フルクトース、グルコースシロップ、転化糖シロップ、蜂蜜、レブロース、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マンニトールおよびイソマルト（isomalt）の非結晶性形または被処理形が含まれる。好ましい非結晶性糖または非結晶性糖アルコールには、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マンニトールおよびイソマルトの非結晶性形（または混合物）が含まれる。本発明の具体的な態様により、非結晶性糖または非結晶性糖アルコールは、非結晶性形のソルビトール、または非結晶性ソルビトールと４５％までの少量のキシリトールの混合物である。そのキシリトールは、好ましくは、ソルビトール／キシリトール混合物中に非結晶性形で包含される。しかしながら、結晶等級のキシリトールが非結晶性ソルビトールと混合される場合、結果として生じた非結晶性混合物を得ることがありうるということが判明した。したがって、概して、各々のロゼンジ成分は、非結晶性形で与えられた後に、他の成分と混合することが好適である。しかしながら、二つ以上の糖または糖アルコールを用いる場合、成分（iii）の全体としての非結晶性は、複数の糖／糖アルコールの一つ

が、最初は結晶形で与えられたという事実とは無関係に、混合物が用いられているという事実に由来することがありうる。

【００３０】

マトリックスの非結晶性状は、概して、半透明で且つ柔軟であるガラス状の非晶質ロゼンジを生じる。実施例において一層詳細に記載される本発明の具体的な態様で製造されたロゼンジは、長期の活性物質安定性を示した。本発明のロゼンジ中の活性物質の効力および／または完全性は、例えば、３ヶ月、６ヶ月、９ヶ月、１２ヶ月または１８ヶ月の貯蔵期間後に、実質的に不変であることが判明した。

【００３１】

マトリックスのガラス状の非結晶性状は、活性物質の加水分解を有意に減少させるし、加水分解を引き起こさないこともありうる。理論によって拘束されることはないが、マトリックスの構造（例えば、ヒドロゲル）は、そこでは、加水分解を開始する水も遊離イオン（具体的には、ヒドロキシルイオン）も僅かしか生じないと考えられる。更に、活性物質は、マトリックス中に拘束されているので、ロゼンジからの蒸発によって失われることは、ほとんどまたは全くない。対照的に、活性物質は、既知の非ゲルロゼンジの場合のような結晶性マトリックスでは、加水分解に一層感受性であり、そして蒸発に一層感受性である。したがって、本発明のロゼンジは、改善された貯蔵安定性を示す。

【００３２】

マトリックスの非結晶性状は、本発明のロゼンジの水分含量の長期安定性にも寄与することがありうる。本発明のロゼンジは、例えば、３ヶ月、６ヶ月、９ヶ月、１２ヶ月または１８ヶ月間の貯蔵後に、実質的に不変の水分を有することが判明した。

【００３３】

非結晶性糖または非結晶性糖アルコールは、特に、本明細書中に記載の好ましい割合で用いられる場合、本発明のロゼンジのガラス状構造に寄与していると考えられる。したがって、非結晶性糖または非結晶性糖アルコールは、単に甘味料ではなく、ロゼンジの構造成分であり、ロゼンジの改善された安定性に寄与している。

【００３４】

本発明によるロゼンジは、通常は、水を含有するであろう。したがって、本発明の態様により、それらロゼンジは、約５～２０重量％の最終水分を有する。本発明によるロゼンジは、例えば、約９～１５重量％の水、好ましくは、約１０～１３重量％の水を含んでいてよい。

【００３５】

本発明によるロゼンジは、更に、緩衝剤成分を含む緩衝系を含んでいてよい。例えば、その緩衝系は、一つまたはそれを超えるアルカリ性金属塩および該当する弱酸または弱塩基を含んでいてよい。いずれか適する生理学的に適合しうる緩衝系を用いることができるが、それは、所望のロゼンジｐＨで緩衝能を与えるものである。例えば、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤および炭酸緩衝剤が含まれてよいが、本発明による使用に好ましい緩衝剤は、リン酸緩衝系である。リン酸緩衝系は、例えば、リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸三ナトリウムを含んでよく、追加のリン酸緩衝剤の詳細は、実施例に示されている。最も好ましくは、クエン酸緩衝剤および炭酸緩衝剤は除外され、独占的緩衝剤はリン酸塩である。

【００３６】

ロゼンジ中の緩衝系は、口内で、活性物質の口腔内吸収に適するｐＨを与えるということが好適である。緩衝剤は、活性物質によって異なることがありうるが、概して、活性物質がイオン化していない形であるｐＨを与えるように異なる。ニコチン含有ロゼンジについて、そのｐＨは、好ましくは、７．５～９．０、より好ましくは、８．０～８．４の範囲内である。ロゼンジは、ｐＨを所望の範囲内にするのに適するｐＨ調整剤を含有してもよい。このようなｐＨ調整剤は、概して、塩基性ｐＨ調整剤、例えば、水溶性アルカリ塩であるが、いずれか適する薬剤を用いることができる。適するｐＨ調整剤の例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が含まれる。

【００３７】
本発明のロゼンジ中の緩衝剤（具体的には、リン酸緩衝剤）の存在は、ロゼンジのｐＨ値に改善された長期安定性をもたらす。例えば、ロゼンジｐＨ値は、３ヶ月、６ヶ月、９ヶ月、１２ヶ月または１８ヶ月間までの貯蔵中に、実質的に安定でありうる。リン酸緩衝系の使用は、ロゼンジｐＨの長期安定性を与える場合に特に有効であることが判明した。
【００３８】
更に、緩衝剤、具体的には、リン酸緩衝剤の存在は、貯蔵中の活性物質の長期安定性に寄与していることが判明した。これは、一部分は、安定なｐＨの維持に依ることがありうる。本発明のロゼンジ中の活性物質は、３ヶ月間まで、６ヶ月間まで、９ヶ月間まで、１２ヶ月間までまたは１８ヶ月間まで安定でありうる。理論によって拘束されることはないが、好ましいリン酸緩衝剤と他の成分（特に、非結晶性ソルビトール）との間の共力作用は、記載の利点に寄与していると考えられる。
【００３９】
更に、イオン化していない形などの特定の形でロゼンジ中に存在する活性物質を有することは望ましいことがありうる。ロゼンジｐＨは、緩衝剤および／またはｐＨ調整剤の性状または量を変更することにより、ある与えられた活性物質に適する具体的な値または値の範囲へと設定することができる。
【００４０】
ロゼンジｐＨの制御、具体的には、リン酸緩衝剤の使用は、改善された風味または「口当たり」を与える場合に好都合であると考えられる。リン酸緩衝剤の使用は、例えば、他の緩衝剤（例えば、炭酸緩衝剤）に時々関連した「石鹸のような」風味または質感の存在を免れる。これは、いやがる患者に必要な薬剤を摂取するよう促す場合に有用でありうる。
【００４１】
炭酸緩衝剤は、高温で分解する傾向があり、マトリックス中で気泡を形成させるので、好適ではない。クエン酸緩衝剤は、塩基性緩衝ロゼンジ、例えば、活性物質としてニコチンを有するロゼンジについて、最適ｐＨを与えないので、好適ではない。
【００４２】
本発明によるロゼンジは、着香剤、ビタミン類、酸化防止剤、抗真菌薬、抗細菌薬、風味マスキング剤、着色剤、賦形剤、安定化剤および甘味料を含んでいてもよい。適する成分は、当該技術分野において知られているものより選択することができる。着香剤には、タフィー着香ＱＬ１７１９２、レモン油、オレンジ油およびスペアミントフレーバー７９０２０が含まれうる。着色剤には、食品または医薬品使用に認可されたいずれかの着剤が含まれてよい。賦形剤には、タルク、トウモロコシデンプンおよび Capol ４３４８Ｆが含まれてよい。本発明の若干の態様によれば、それら賦形剤は、ロゼンジの表面上にコーティングを形成し、ロゼンジ自体の中に包含されていない。甘味料には、アスパルテームおよびサッカリン・ナトリウムなどの人工甘味料、前に挙げられたような糖および糖アルコールが含まれてよい。甘味料として用いられる糖または糖アルコールは、非結晶性であるまたは非結晶性を与えるように処理されるということ、およびスクロースは不存在であるということが好適である。
【００４３】
本発明のもう一つの側面により、口腔内ドラッグ・デリバリー用のロゼンジであって、マトリックスおよびリン酸緩衝剤を含み、ここにおいて、このマトリックスが、（ｉ）ガム、および（ii）糖または糖アルコールを含むものを提供する。
【００４４】
本発明のこの側面のロゼンジの場合、リン酸緩衝剤は、好ましくは、ｐＨ調整剤および一つまたはそれを超えるリン酸緩衝塩を含む。概して、緩衝剤およびその成分は、本発明の他のロゼンジについて記載の通りである。更に、この側面のロゼンジの残りの成分は、マトリックスは別として、本発明の他のロゼンジに関して記載の通りである。マトリックスの糖成分は、必ずしも非結晶性ではないので、本発明のこの側面は、口腔内ロゼンジ用

のマトリックスの製造におけるリン酸基剤緩衝系の使用に関する。リン酸基剤緩衝剤の使用は、本明細書中に与えられる実施例で示されるように、風味および安定性の利点を与えることが判明した。

【００４５】

概して、および本発明の全てのロゼンジに関して、活性物質は、口腔内に送達される、すなわち、口腔粘膜を越えて吸収されることが望まれるいずれかの活性物質、薬物、医薬品または類似のものより選択することができる。

【００４６】

本発明のロゼンジを用いたデリバリーに特に適する薬物には、アルカロイド類、例えば、ニコチン、アルカロイド系薬物、鎮吐薬（例えば、５－ＨＴアンタゴニスト）、片頭痛処置薬（例えば、５－ＨＴアゴニスト）、鎮痛薬（例えば、大麻、Δ９－ＴＨＣおよびアルカロイド類）、迅速吸収により利益を与える薬物、急性病の治療で用いられる薬物、横臥して摂取することを必要とするまたは選択的に行う薬物、嚥下不能または困難な患者に摂取する薬物、または大量の水を用いることが望ましくない場合に摂取する薬物が含まれる。薬物は、好ましくは、口腔粘膜を越えて容易に吸収可能である。本発明のロゼンジによるデリバリーに特に適する薬物は、初回通過効果が有益でない薬物、すなわち、肝内代謝の結果として効力が減少する薬物である。粘膜用デリバリーは、肝を介して初回通過することなく、血流中に直接的に吸収されるので、このような薬物にとって理想である。

【００４７】

本発明のロゼンジを用いたデリバリーに特に好ましい薬物には、ニコチン、鎮痛性Δ９－ＴＨＣ、鎮吐性オンダンセトロン（５－HT_3アンタゴニスト）および片頭痛処置薬スマトリプタン（sumatriptan）（５－HT_1アゴニスト）が含まれる。本発明のロゼンジを用いたデリバリー用の薬物は、薬学的に許容しうる塩の形であってもよい。

【００４８】

活性物質がニコチンであるロゼンジについて、これは、合成ニコチンとして、またはタバコ植物、すなわち、タバコ（Nicotiana）属からのニコチン抽出物として提供することができる。そのニコチンは、遊離塩基、薬学的に許容しうる酸付加塩、またはニコチン－１’－Ｎ－オキシドのような酸化生成物の形でありうる。本発明によるロゼンジは、更に、ノルニコチンおよびロベリン（例えば、ミゾカクシ科（Lobeliaceae）種およびロベリア（Lobelia）種由来の）、メチルアナバシンおよびアナバシンを含めた、ニコチンと同方向の活性を有するアルカロイド類を含んでよい。

【００４９】

本発明のドラッグ・デリバリー・システムは、いずれか適する用量の活性物質を投与するのに用いることができる。典型的な用量は、０．５～１０ｍｇの範囲内でありうるが、約２００ｍｇまでの用量を、本発明のロゼンジによって送達することができる。典型的には、ある与えられた薬物のいろいろな用量を、同じサイズを有するが、薬物濃度が異なっているロゼンジによって与える。

【００５０】

本発明のロゼンジによって与えられるデリバリー・システムは、薬剤への患者暴露を制限することが望まれる場合の活性物質に特に適している。それらロゼンジの制御放出特性は、患者による薬物投与量の自己調整（ｓｅｌｆ－ｔｉｔｒａｔｉｏｎ）を可能にする。これは、例えば、ロゼンジを用いて、片頭痛処置薬または鎮痛薬を送達する場合に有用である。十分な活性物質が吸収されて、その薬剤が投与された症状をいったん克服したら、ロゼンジの残部を患者の口から取り除くことができる。

【００５１】

第二の側面により、本発明は、マトリックス、活性物質および水を含む口腔内ドラッグ・デリバリー用のロゼンジを製造する方法であって、

（ａ）ガム、少なくとも一つの非結晶性糖または糖アルコールおよび水を混合し；

（ｂ）活性物質を加え且つ混合し；

（ｃ）その混合物を成形してロゼンジを成形する工程を含む方法を提供する。

【００５２】
本発明の方法は、好ましくは、工程（ａ）と（ｂ）との間に通常行われる少なくとも一つの加熱工程（ｄ）、およびロゼンジの水分を減少させる最終状態調節工程を含む。
もう一つの側面により、本発明は、マトリックス、活性物質および水を含む口腔内ドラッグ・デリバリー用のロゼンジを製造する方法であって、
（ａ）ガム、一つまたはそれを超える非結晶性糖または非結晶性糖アルコールおよび水を混合し；
（ｂ）その混合物を混合しながら加熱し；
（ｃ）活性物質を加え且つ混合し；そして
（ｄ）混合物を成形してロゼンジを成形する工程を含む方法を提供する。
【００５３】
その方法は、水中のガムおよび糖成分の組合せを加熱し且つ混合する工程を含んで、十分に混合された均一素材を得ることを確実にしている。既知の方法は、これら成分を一緒に加熱し且つ混合することはないので、ロゼンジ中に一貫性のない組成を有するロゼンジを生じることがあり、一貫性のない質感または外観をもたらす。本発明の方法によって製造されたロゼンジは、均一の組成を有し、しかも改善された外観および改善された貯蔵中安定性を示す。
【００５４】
好ましくは、その混合物を、工程（ｂ）において、少なくとも９０℃、概して、約１１０～１２０℃、より好ましくは、１１３～１１７℃に加熱する。これは、成分が十分に溶解することを確実にし、マトリックス成分が非結晶性形であることを確実にし、そして均一素材の製造を容易にする。
【００５５】
本発明の方法および成分は、好都合には、比較的低い温度での加熱素材（ｃｏｏｋｅｄ　ｍａｓｓ）の製造および活性成分の包含を可能にする。糖含有ロゼンジおよび／または糖菓剤を製造する既知の方法は、典型的には、１００℃を十分に超える、しばしば、１３０℃を超える温度を用いる。本発明者は、これら高温を免れることができるが、それでもなお、均一な性質を有し且つ貯蔵に安定なロゼンジを生じるマトリックスを生じることができるということを発見した。本発明の方法は、ガムおよび糖成分を、用いられた温度で十分に溶解させることを確実にする十分な水を用い、そしてそれら方法で用いられる水の量は、先行技術方法で用いられるよりも多量でありうる。結果として、本発明の方法は、概して、ロゼンジが成形された後、それらを乾燥する工程を含み、そしてそれら方法は、概して、成形する前の素材から水が実質的に除去されるような温度でまたは条件下で混合および／または加熱を行う工程を含んでいない。更に、マトリックスがいったん製造されたら、熱による活性物質の分解または揮発による損失を免れる十分に低い温度で、その素材に活性物質を加える。活性物質の添加は、好ましくは、１００℃またはそれより低い温度、より好ましくは、９０℃またはそれより低い温度、具体的には、８０℃またはそれより低い温度で行われる。成形工程のような引き続きの加工工程も、好ましくは、１００℃またはそれより低い温度、より好ましくは、９０℃またはそれより低い温度、具体的には、８０℃またはそれより低い温度で行われる。結果としての利点は、ロゼンジの製造中および成形中および成形後に、活性物質の損失または分解を最小限にするということである。したがって、本発明による方法は、ロゼンジ間に活性物質含有量の改善された均等性を有するロゼンジを提供する。
【００５６】
加熱素材に加えられる活性物質は、活性物質の性状にしたがって、いろいろな方法で配合することができる。例えば、活性物質は、超微粉、エタノール性溶液または水溶液の形で加えることができる。
【００５７】
場合により、その方法は、一つまたはそれを超える緩衝剤を加える工程およびｐＨ調整剤を加えて、ｐＨを約７．５～９．０に調整する工程を更に含む。その混合物を、全成分

の添加後であるが、成形する前に静止させて、素材から空気を逃がすことができる。加工工程中の一層低い温度の使用は、ロゼンジ成分の減少した分解、例えば、混合物中に気泡を形成すると考えられる二酸化炭素を放出する炭酸含有成分の減少した分解をもたらす。双方とも、改善されたロゼンジ組成および外観を生じる。

【００５８】

典型的には、上の成形工程（ｄ）は、（ｄ１）混合物を成形用装置に移し、そして（ｄ２）混合物を成形してロゼンジを成形する部分工程を含む。成形後、ロゼンジを乾燥させることを含む追加の工程を行うことができる。

【００５９】

したがって、本発明による具体的なロゼンジは、例えば、非結晶性ソルビトール、キシリトールおよびアカシアガムの７０％溶液を混合し、水中に溶解させ、そして約１１３～１１７℃、例えば、１１４℃の温度に加熱することによって製造することができる。加熱は、直接熱伝達によって、例えば、ジェットヒーターを用いて、または熱交換表面を用いた間接加熱によって行うことができる。この温度への加熱は、非結晶性を有するキシリトールを与える。

【００６０】

加熱後、パイプ内材料（pipework）を追加の水で追い出し（chased）、緩衝剤および任意の着香剤を加熱素材に加え、そして素材のｐＨを、例えば、水酸化ナトリウムで調整する。

【００６１】

ニコチン含有ロゼンジについて、素材のｐＨは、好ましくは、ロゼンジの最終ｐＨより約０．５～１．５ｐＨ単位低いところである。加熱素材の好ましいｐＨ値は、ｐＨ６．９～７．１の範囲内であり、ニコチン添加後のロゼンジの好ましい最終ｐＨ値は、８．０～８．５の範囲内である。ニコチンは、７０％アルコールまたは水溶液中に溶解した加熱素材に加えられる。好ましくは、７０％アルコール中の１０％ニコチン溶液を用いる。その混合物を、好ましくは、少なくとも１０分間撹拌後、約３０分静止させて、素材から空気を逃がした後、成形を行う。静止時間中、素材は、好ましくは、約７０℃で維持される。

【００６２】

ニコチンを素材に加えた後、ロゼンジの成形は、過度に延期されないことが好適である。素材を静止温度で長期間維持することは、低蒸気圧を有するニコチンの揮発のために、効力の損失を引き起こすことがありうる。

【００６３】

ロゼンジは、既知の技法を用いて成形することができる。このような方法では、素材を、沈積用漏斗（ｄｅｐｏｓｉｔｉｎｇ　ｆｕｎｎｅｌ）の上に置かれた熱漏斗に移すことができる。次に、その素材を、予備成形されたデンプン鋳型のトレー中にノズルを介して沈積させることができる。好ましくは、そのデンプン鋳型は、成形加工を数回、例えば、７～８回または１０回行うことによって状態調節される。この状態調節は、反復圧縮および水を除去する加熱を与え、デンプン鋳型による増強された形状保持をもたらす。素材を鋳型内に沈積させた後、それら鋳型を積み重ね、乾燥オーブン中に移す。ロゼンジは、いずれか適する温度、例えば、６３～６７℃で約３０～３４時間加熱することができる。好ましくは、ロゼンジの最終水分は、約１０％である。

【００６４】

このようにして、約２．２５ｇの重量を有するロゼンジは、約１．５０ｇの最終重量を有することができる。乾燥後、ロゼンジをデンプン鋳型から出し、そしてエアジェットまたはエアブラシを用いてロゼンジの表面からデンプンを除去する。次に、ロゼンジを、Capol などの艶出剤または粘着防止剤で被覆することができる。この艶出は、光沢のあるまたはロウ質の仕上がりをロゼンジに与え、粘着を防止し、そしてロゼンジ表面に付いた残留デンプンを全て除去する。

【００６５】

本ロゼンジの製造方法は、乾燥したまたは造粒された成分を圧縮することによって成形

される錠剤の製造に一般的に用いられる加工とは異なる。

もう一つの側面により、本発明は、口腔内ロゼンジのためのマトリックスの製造における、（ｉ）ガム成分および（ii）非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分の使用を提供する。そのマトリックスは、好ましくは、ガラス状で且つ非結晶性の性質である。いずれか適するガム成分および非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分、例えば、それら成分の態様を用いることができる。それら成分は、第二態様の方法の工程（ａ）および（ｂ）を行うことによってマトリックスを製造するのに用いることができる。

【００６６】

概して、水、アカシアガム、非結晶性ソルビトール、非結晶性キシリトール、非結晶性マルチトール、非結晶性イソマルトまたは他の非結晶性糖アルコール誘導体、同族または関連の糖、およびリン酸緩衝剤、水酸化ナトリウムまたはカリウムおよび着香剤などの任意の成分を含有する本発明の好ましいロゼンジは、次の配合の範囲内である。

【００６７】

【表３】

賦形剤または活性成分	ロゼンジ
薬物物質	０．０１～２００ｍｇ
噴霧乾燥アカシア（無水均等物）	６００～１０００ｍｇ
ソルビトール、糖アルコール、誘導体または同族体	２００～５００ｍｇ
非結晶性キシリトール	１００～２００ｍｇ
リン酸塩（１）	０～５０ｍｇ
リン酸塩（２）	０～５０ｍｇ
ｐＨ調整剤	所望のｐＨまで
精製水	全重量の９～１５％
着香剤	０～１０ｍｇ
全量	１０００～２０００

【００６８】

ここで、本発明を、次の非制限実施例で詳しく説明する。

実施例

実施例１－ロゼンジの製造（一般的な手順および装置）

装置

次の装置品目を用いた。

計量分配用スコップ、試料採取用スコップ、バケットおよびカバー；バッチ混合容器；シロップポンプ；素材ポンプ；ｊｅｔ　ｃｏｏｋｅｒ（ジェット加熱器）；保持用タンク；混合用タンク；デンプン成形機；デンプン成形用トレー；乾燥室；製品トレーおよびカバー；磨き用ドラム。

【００６９】

初期試料採取

計量分配用区域の貯槽から２５０ｍＬの精製水を試料採取する。大腸菌（Ｅ．coli）および全好気性生菌数（total viable aerobic count）を調べるために、実験室に送る。伝導度を記録する。

【００７０】

緩衝溶液の調製

風袋計量済みのバケット中に、３０ｋｇの精製水を７０℃で計量分配する。緩衝剤を加え、溶解させ、撹拌する。緩衝剤添加工程用に保持する。

３０％水酸化ナトリウム溶液を調製する。風袋計量済みのバケット中に、１４ｋｇの精製水を計量分配し、水酸化ナトリウムを絶えず撹拌しながら注意深く加える。水酸化ナトリウムが全て溶解した時点で、撹拌し、その後の工程での添加用に保持する。

【００７１】
ニコチン溶液の調製
約７０％エタノール溶液を、１４リットルの９６％エタノールと６リットルの精製水とを混合することによって調製する。
１ｍｇ－１０％ニコチン溶液については、風袋計量済みバケット中にニコチンを計量分配する。５ｋｇの７０％エタノール溶液混合物を加え、カバーする。その後の工程での添加用に保持する。
２ｍｇ－１０％ニコチン溶液については、風袋計量済みバケット中にニコチンを計量分配する。１０ｋｇの７０％エタノール溶液混合物を加え、カバーする。その後の工程での添加用に保持する。
４ｍｇ－１０％ニコチン溶液については、風袋計量済みバケット中にニコチンを計量分配する。２０ｋｇの７０％エタノール溶液混合物を加え、カバーする。その後の工程での添加用に保持する。
【００７２】
未加熱素材の調製
バッチ混合容器中に２７６ｋｇの精製水を計量分配する。７０℃に加熱し、サーモスタットで温度を維持する。ソルビトール液（非結晶性）、アカシア（噴霧乾燥）およびキシリトールを加える。プレミックススラリーを、６８℃～７２℃の温度を維持して撹拌しながら３０～４０分間加熱する。
その素材を保持用タンクへとポンプ輸送する。バッチ混合容器が空になるまでポンプを運転し、水で移送を完了させる。
素材の温度を７０℃～７４℃に上昇させ、Jet Cookerを開始させる。素材を、保持用タンクからJet Cookerを介して混合用タンク中へと、１１３℃～１１７℃の温度および－０．４～－０．８ＢＡＲの真空を維持してポンプ輸送する。素材が全て、Jet Cookerを介して混合用タンク中に通過するまで、加熱加工を続ける。水で移送を完了させる。最後の素材を、Jet Cookerを介して混合用タンク中へと真空力によって吸引する。１１３℃～１１７℃の加熱温度を維持する。
【００７３】
着香
古典的フレーバーについては、加熱素材を撹拌することなく約２０分間放置する。撹拌機を緩速で開始させ、２．２ｋｇのタフィーフレーバー（Toffee Flavour）ＱＬ１７１９２を加える。
カンキツ類フレーバーについては、加熱素材を撹拌することなく約２０分間放置する。撹拌機を緩速で開始させ、２．１ｋｇのオレンジ油（英国薬局方（Orange Oil ＢＰ））および０．５ｋｇのレモン油（ヨーロッパ薬局方）を加える。
スペアミントフレーバーについては、煮沸素材を撹拌することなく約２０分間放置する。撹拌機を緩速で開始させ、２．０ｋｇのスペアミント（Spearmint）フレーバーを加える。
【００７４】
緩衝剤およびニコチンの添加
撹拌し続けながら、初期工程で調製された緩衝溶液を加える。８．５ｋｇの３０％水酸化ナトリウム溶液を加え、そして必要ならば、６．７～７．１のｐＨが得られるまで、３０％水酸化ナトリウム溶液を更に加える。素材を混合し続けながら、１０％ニコチン溶液を加えて、１リットルの精製水で移送を完了させる。最終バッチ重量を、精製水を用いて１１９０．０ｋｇに調整する。タンクを密閉し、５分間混合する。温度を６８℃～７０℃で維持する。
【００７５】
成形および加工
（注記：成形は、予め状態調節されたデンプンを用いる場合、バッチ配合と同時に行うことができる。）

成形機および鋳型の調製。適当な鋳型およびタルク含有微粉を選択する。成形機に取り付ける。新しい成形用デンプンを用いる場合、モーグルホッパー（mogul hopper）にデンプンを充填し、成形機を再循環で操作して、充填およびトレーからの取出しを、１０サイクルが完了するまで行う。各サイクルの後、ホッパーに２５ｋｇのデンプンを加える。予め使用された（状態調節された）成形用デンプンを用いる場合、モーグルホッパーに充填し、そして予め充填されたトレーを、取出し、再充填および積み重ねのために、モーグルへと向ける。

素材を２０分間静止させる。

成形用漏斗温度を７０℃で設定する。配合済み素材を、混合用タンクからモーグル機の成形用漏斗中へとポンプ輸送する。移送が完了した後、最初に移送された配合済み素材を２０分間静止させる。成形機を開始させ、４８マウスピースを介してデンプン鋳型中に沈積させて、成形重量を２．２５ｇに調整する。モーグルタンクは、全部の配合済み製品が混合用タンクから移送されるまで、自動的に一定充填レベルで保持されている。

成形機を６～１１トレー／分の速度で、配合済み素材が全て沈積されるまで操作する。成形がいったん完了したら、積み重ねられたトレーを乾燥室に移す。ロゼンジを６３℃～６７℃で３０～３４時間乾燥させる。温度、時間および乾燥雰囲気（％ＲＨ）を記録する。乾燥室中での加熱を止め、ロゼンジを２４時間冷却させる。空気温度は、続行する前に３０℃に下がっているべきである。トレーを成形機に戻す。ロゼンジをデンプンから出し且つ篩にかけて、標識された製品トレー中にロゼンジを集める。充満したら、標識トレーをトレーカバーで覆う。

【００７６】

仕上

化学的および微生物学的検査用に試料採取する。ロゼンジを仕分けラインへと移送し、損傷したまたは歪んだロゼンジを全て除去する。仕分けされたロゼンジを磨き用ドラムへと移送し、Capol ４３４８Ｆを、１キロのロゼンジにつき約１ｇの比率で用いる（用いられた Capol ４３４８Ｆの約３分の２だけが、ロゼンジ上に沈着される）。試料を磨き中に３０分毎に、それら試料を一緒にする。この試料を、品質管理放出試験で用いるために保持する。得られた試料各々について、重量および時間を記録する。標識された二重包装ポリエチレンバッグ中にロゼンジを包装する。各々のバッグ重量を記録し、ばら包装されたロゼンジを、包装用の Inpac へと送る。

【００７７】

包装

バルクコンテナを検査して、その内容物の同一性を確認する。ロゼンジを集め、それらを密封包装し、標識を付ける。包装処理中に、「最終包装試料」を規則的な間隔で得、検査ロゼンジ計数を作成する。

【００７８】

注記

新しい成形用デンプンを用いる場合、成形を完了した後、バッチ配合を開始する。再循環されたデンプンの品質を確かめるために、全生菌数試験を、各々の成形作業の前に行う。

【００７９】

ロゼンジ用材料

ニコチン（塩基）ヨーロッパ薬局方－Siegfried CMS, Zofingen Switzerland

タルク粉末、ヨーロッパ薬局方－ｍｆｓ

タフィーフレーバーＱＬ１７１９２－Quest International PO Box 2 1400 CA Bussum Holland

リン酸三ナトリウム十二水和物extra pure Ｅ３３９－Merck KGaA, 64271 Darmstadt Germany

キシリトールＣＸヨーロッパ薬局方－Danisco Sweeteners, Redhill Surrey, UK

Ｃ＊ Sorbidex ＮＣ１６２０５／７（非結晶性ソルビトール、ヨーロッパ薬局方）－Ce

restar Krefeld Germany
Instantgum ＡＳ－（アカシアガム、ヨーロッパ薬局方）－Colloides Natuerels International, Rouen, France
Meritena １００－（トウモロコシデンプン、ヨーロッパ薬局方）, Amylum Group, Vaexjoe, Sweden
Capol ４３４８Ｆ－Kaul GMBH, Elmsholm Germany（艶出粘着防止剤）
９６％エタノール、ヨーロッパ薬局方－Kemetyl, Haninge Sweden
リン酸二水素ナトリウム二水和物、ヨーロッパ薬局方－Merck KGaA Darmstadt, Germany
水酸化ナトリウム、ヨーロッパ薬局方－Merck KGaA Darmstadt, Germany
レモン油、ヨーロッパ薬局方
オレンジ油、英国薬局方－R.C Treat and Co Ltd, Suffolk UK
スペアミントフレーバー７９０２０－Givaudan, Dortmund Germany

【００８０】

実施例２

次の構成成分を有するロゼンジを、実施例１の方法を用いて製造した。
古典的フレーバー

【００８１】

【表４】

		製剤（ｋｇ）		
活性成分	等級	１ｍｇ	２ｍｇ	４ｍｇ
ニコチン	ヨーロッパ薬局方	0.53	1.06	2.12
賦形剤				
噴霧乾燥アカシア	ヨーロッパ薬局方	475	475	475
ソルビトール液（非結晶性）	ヨーロッパ薬局方	253	253	253
キシリトール	ヨーロッパ薬局方	75.9	75.9	75.9
リン酸二水素ナトリウム二水和物	ヨーロッパ薬局方	16.0	16.0	16.0
リン酸三ナトリウム十二水和物	施設内（In-House）	7.2	7.2	7.2
水酸化ナトリウム	ヨーロッパ薬局方	5.7	5.7	5.7
精製水	ヨーロッパ薬局方	354.5	353.9	352.9
エタノール（９６％）*	ヨーロッパ薬局方	3.5	7	14
タフィーフレーバーＱＬ１７１９２	施設内	2.2	2.2	2.2
全重量（５３０，０００個のロゼンジについて）		1190	1190	1190

＊ ＝製造加工中に蒸発

【００８２】

ロゼンジ製剤中に含まれない賦形剤。

【００８３】

【表５】

		製剤（ｋｇ）		
賦形剤	等級	１ｍｇ	２ｍｇ	４ｍｇ
タルク**	ヨーロッパ薬局方	0.1	0.1	0.1
トウモロコシデンプン**	ヨーロッパ薬局方	0.7	0.7	0.7
Capol ４３４８Ｆ**	施設内	0.5	0.5	0.5

**＝表面上のみで、ロゼンジ中に包含されない

【００８４】
実施例３
次の構成成分を有するロゼンジを、実施例１の方法を用いて製造した。
カンキツ類フレーバー
【００８５】
【表６】

		製剤（ｋｇ）		
活性成分	等級	１ｍｇ	２ｍｇ	４ｍｇ
ニコチン	ヨーロッパ薬局方	0.53	1.06	2.12
賦形剤				
噴霧乾燥アカシア	ヨーロッパ薬局方	475	475	475
ソルビトール液（非結晶性）	ヨーロッパ薬局方	253	253	253
キシリトール	ヨーロッパ薬局方	75.9	75.9	75.9
リン酸二水素ナトリウム二水和物	ヨーロッパ薬局方	16.0	16.0	16.0
リン酸三ナトリウム十二水和物	施設内	7.2	7.2	7.2
水酸化ナトリウム	ヨーロッパ薬局方	5.7	5.7	5.7
精製水	ヨーロッパ薬局方	354.6	354.0	353.0
エタノール（９６％）*	ヨーロッパ薬局方	3.5	7.0	14
オレンジ油	英国薬局方	2.1	2.1	2.1
レモン油	ヨーロッパ薬局方	0.5	0.5	0.5
全重量（５３０，０００個のロゼンジについて）		1190	1190	1190

* ＝製造加工中に蒸発
【００８６】
ロゼンジ製剤中に含まれない賦形剤。
【００８７】
【表７】

		製剤（ｋｇ）		
賦形剤	等級	１ｍｇ	２ｍｇ	４ｍｇ
タルク**	ヨーロッパ薬局方	0.1	0.1	0.1
トウモロコシデンプン**	ヨーロッパ薬局方	0.7	0.7	0.7
Capol ４３４８Ｆ**	施設内	0.5	0.5	0.5

**＝表面上のみで、ロゼンジ中に包含されない

【００８８】
実施例４
次の構成成分を有するロゼンジを、実施例１の方法を用いて製造した。
スペアミントフレーバー
【００８９】

【表８】

		製剤（ｋｇ）		
活性成分	等級	１ｍｇ	２ｍｇ	４ｍｇ
ニコチン	ヨーロッパ薬局方	0.53	1.06	2.12
賦形剤				
噴霧乾燥アカシア	ヨーロッパ薬局方	475	475	475
ソルビトール液（非結晶性）	ヨーロッパ薬局方	253	253	253
キシリトール	ヨーロッパ薬局方	75.9	75.9	75.9
リン酸二水素ナトリウム二水和物	ヨーロッパ薬局方	16.0	16.0	16.0
リン酸三ナトリウム十二水和物	施設内	7.2	7.2	7.2
水酸化ナトリウム	ヨーロッパ薬局方	5.7	5.7	5.7
精製水	ヨーロッパ薬局方	354.7	354.1	353.1
エタノール（９６％）*	ヨーロッパ薬局方	3.5	7.0	14
スペアミントフレーバー	施設内	2.0	2.0	2.0
Nycomed 1043417				
全重量（５３０，０００個のロゼンジについて）		1190	1190	1190

* ＝製造加工中に蒸発

【００９０】

ロゼンジ製剤中に含まれない賦形剤。

【００９１】

【表９】

		製剤（ｋｇ）		
賦形剤	等級	１ｍｇ	２ｍｇ	４ｍｇ
タルク**	ヨーロッパ薬局方	0.1	0.1	0.1
トウモロコシデンプン**	ヨーロッパ薬局方	0.7	0.7	0.7
Capol ４３４８Ｆ**	施設内	0.5	0.5	0.5

**＝表面上のみで、ロゼンジ中に包含されない

【００９２】

実施例５

次の構成成分を有するロゼンジを、ロゼンジＢの場合、ソルビトールの代わりにマルチトールを置き換えて、実施例１の方法を用いて製造した。

タフィーフレーバー

【００９３】

【表１０】

賦形剤または活性成分	ロゼンジＡ	ロゼンジＢ
ニコチン（ｍｇ）	2.0	2.0
噴霧乾燥アカシア（無水均等物）	815.5+	800.5+
ソルビトールまたはマルチトール液（無水均等物）	334.9（ソルビトール）	328.9（マルチトール）
キシリトール	143.5	139.8
リン酸二水素ナトリウム（無水均等物）	23.3	23.5
リン酸三ナトリウム（無水均等物）	5.9	6.0
水酸化ナトリウム	10.8	11.0
精製水	ＱＳ～1500	ＱＳ～1500
９６％エタノール	0	0
タフィーフレーバーＱＬ１７１９２	4.2	4.1
全量	1500	1500

+ パイロットバッチ製造で用いられた９．２％水分に基づく

【００９４】

塩は全て、水の添加および沈積したロゼンジの乾燥のために、無水均等物として与えられている。

【００９５】

実施例６－ロゼンジの場合のｐＨ測定

本発明によって製造されたロゼンジのｐＨの測定、そして更に、既知のロゼンジとの比較について、２０ｍＬの脱イオン水中に１ｇの微粉砕ロゼンジを溶解することによって調製された溶液のｐＨを調べることによって行った。

【００９６】

実施例７－ロゼンジの溶解

ロゼンジを、２０分において３５％～６５％の平均、４０分において６０％～９０％の平均、そして６０分において７０％より大の溶解プロフィールを与えることを目標として、およびこのプロフィールの長期にわたる貯蔵安定性を与えることを目標として製造した。

第一バッチのロゼンジを、製造後０および１２ヶ月に試験して、次の結果を得た（数値は、溶解パーセントを示している）。

【００９７】

【表１１】

表１

	個々のデータ					平均		
	20分	40分	60分			20分	40分	60分
平均	45.1	73.3	83.7		平均	45.1	73.3	83.7
最小	34.6	50.2	72.8	０Ｍ	最小	39.0	67.3	77.4
最大	64.9	91.6	91.6		最大	60.1	87.4	88.9
平均	42.2	72.1	87.3		平均	42.2	72.1	87.3
最小	34.4	60.0	77.7	12M	最小	37.4	62.4	81.8
最大	54.4	84.1	97.9		最大	50.8	79.9	96.7

【００９８】
第二試験を、ニコチン含有タフィーフレーバーロゼンジで行って、次の結果を得た。
【００９９】
【表１２】
表2

バッチ	強度	0分	２０分	４０分	６０分
１Ａ	2mg	0	４０	７３	８９
１Ｂ	2mg	0	４４	７５	８８
３Ａ	4mg	0	４３	６８	８０
３Ｂ	4mg	0	４３	７３	８０

【０１００】
溶解は、ｐＨ６．８の混合リン酸緩衝液（５．７６ｇ／リットルのオルトリン酸水素二ナトリウム、２．２９ｇ／リットルのオルトリン酸二水素カリウム、１０００ｍＬ）中において、Basket Method（Ph. Eur.，２．９．３，「固体剤形溶解試験（Dissolution test for solid dosage forms）」）を１００ｒｐｍで用いて測定した。
【０１０１】
実施例８－ロゼンジの性質
本発明によるロゼンジを、安定性について調べ、そして異なった配合を有する本発明のロゼンジおよび既知のロゼンジと比較した。
【０１０２】
活性成分の安定性
ロゼンジの活性成分の長期安定性を調べ、そのデータを表３に示す。これらは、ロゼンジの増強された安定特性を示している。リン酸緩衝系の導入は、アルカロイドニコチンの化学的安定性を補完することが分かった。これは、参考文献、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients（Arthur H. Kibbe, Ph.D Pharmaceutical Press 2000）に詳述された不適合性とは逆である。
【０１０３】
【表１３】
表3
２５℃／６０％ＲＨで貯蔵されたリン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジの長期安定性試験

バッチ	強度	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	１２ヶ月	１８ヶ月
５Ａ	1mg	９６	１０２	１０１	９５	９７	－
５Ｂ	1mg	９５	１０２	９９	１０４	９８	－
１Ａ	2mg	１０３	９８	９９	９７	９８	１００
１Ｂ	2mg	１０３	９９	１０１	９７	９７	１００
３Ａ	4mg	９８	９５	９８	９５	９７	９７
３Ｂ	4mg	９８	９６	９６	９５	９５	９６

【０１０４】
比較データ
二つの既知のニコチン含有製品の安定性を調べた。そのデータを下に示す。
【０１０５】

【表１４】

表4

２５℃／６０％ＲＨ

	バッチ番号	０ヶ月	３ヶ月	６ヶ月
Niquitin ＣＱロゼンジ２ｍｇ	０３１７５７	98.7%	95.2%	96.3%
Niquitin ＣＱロゼンジ２ｍｇ	０３２８７１	95.7%	95.8%	97.5%
Niquitin ＣＱロゼンジ４ｍｇ	０３２１６６	103.6%	96.9%	96.9%
Nicorette Gum ２ｍｇ	０７２５４６Ａ	97.1%	104.0%	103.1%

【０１０６】

【表１５】

表5

４０℃／７５％ＲＨ

	バッチ番号	０ヶ月	３ヶ月	６ヶ月
Niquitin ＣＱロゼンジ２ｍｇ	０３１７５７	98.7%	95.2%	93.9%
Niquitin ＣＱロゼンジ２ｍｇ	０３２８７１	95.7%	95.8%	97.5%
Niquitin ＣＱロゼンジ４ｍｇ	０３２１６６	103.6%	95.3%	95.2%
Nicorette Gum ２ｍｇ	０７２５４６Ａ	97.1%	93.8%	100.3%

【０１０７】

ｐＨ安定性

リン酸塩で緩衝化されたロゼンジより調製された水溶液（５％）のｐＨを測定した。これらは、長期間にわたって優れたｐＨ安定性を示すということが判明した。得られた結果を、表６ａおよび６ｂに示す。そのデータは、表７ａおよび７ｂに示されるクエン酸緩衝系の場合より良好な安定性を示している。

用いられたリン酸緩衝剤は、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三ナトリウムおよび他のアルカリ土類金属リン酸塩およびそれらの水和塩、の内の一つ、または二つまたはそれを超える組合せであった。

【０１０８】

【表１６】

表6ａ

２５℃／６０％ＲＨで貯蔵されたリン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジのｐＨ安定性。

バッチ	強度	０ヶ月	３ヶ月	６ヶ月	９ヶ月	１２ヶ月	１８ヶ月
５Ａ	１ｍｇ	８．１	８．０	８．２	８．０	８．３	－
５Ｂ	１ｍｇ	８．２	８．１	８．２	８．１	８．５	－
１Ａ	２ｍｇ	８．０	８．２	８．０	８．０	８．０	８．２
１Ｂ	２ｍｇ	８．４	８．５	８．０	８．５	８．５	８．３
３Ａ	４ｍｇ	８．３	８．２	８．０	８．１	８．４	８．１
３Ｂ	４ｍｇ	８．４	８．４	８．４	８．３	８．５	８．４

【０１０９】

【表１７】

表6ｂ

２５℃／６０％ＲＨで貯蔵されたクエン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジのｐＨ安定性。

バッチ	強度	０ヶ月	２ヶ月	３ヶ月
ＬＦ６	２ｍｇ	７．１	６．９	６．７

【０１１０】

【表１８】

表7ａ

４０℃／７５％ＲＨで貯蔵されたリン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジのｐＨ安定性。

バッチ	強度	０ヶ月	１ヶ月	２ヶ月	３ヶ月	６ヶ月
５Ａ	１ｍｇ	８．１	８．０	８．１	８．０	８．０
５Ｂ	１ｍｇ	８．２	８．２	７．９	８．０	８．１
１Ａ	２ｍｇ	８．０	８．２	８．３	８．２	８．０
１Ｂ	２ｍｇ	８．４	８．６	８．３	８．５	８．２
３Ａ	４ｍｇ	８．３	８．４	８．２	８．２	８．０
３Ｂ	４ｍｇ	８．４	８．５	８．３	８．４	８．２

【０１１１】

【表１９】

表7ｂ

４０℃／７５％ＲＨで貯蔵されたクエン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジのｐＨ安定性。

バッチ	強度	０ヶ月	１ヶ月	２ヶ月	３ヶ月
ＬＦ６	２ｍｇ	７．１	６．７	６．５	６．２

【０１１２】

水分含量

ロゼンジの水分含量を、安定性研究中に評価した。リン酸緩衝化アルカロイド（ニコチン）ロゼンジおよびクエン酸緩衝化アルカロイドロゼンジの水分含量について得られたデータを、表８ａおよび８ｂに示す。

ロゼンジは、１０５℃で２４時間後の乾燥減量によって決定される全ロゼンジ重量の９～１５％の水分含量であって、貯蔵中に安定であるこの水分含量を目標として製造した。

【０１１３】

【表２０】

表８ａ

２５℃／６０％ＲＨで貯蔵されたリン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジの水分含量

バッチ	強度	０ヶ月	３ヶ月	６ヶ月	９ヶ月	１２ヶ月	１８ヶ月
５Ａ	１ｍｇ	10.5%	11.4%	10.0%	9.5%	12.2%	－
５Ｂ	１ｍｇ	12.7%	12.5%	10.8%	9.9%	12.9%	－
１Ａ	２ｍｇ	11.5%	10.1%	10.0%	11.6%	11.8%	10.7%
１Ｂ	２ｍｇ	11.3%	13.9%	9.9%	13.4%	14.2%	10.5%
３Ａ	４ｍｇ	11.3%	11.6%	10.4%	11.7%	12.1%	10.6%
３Ｂ	４ｍｇ	10.8%	10.9%	10.0%	11.4%	11.3%	10.8%

【０１１４】

【表２１】

表８ｂ

２５℃／６０％ＲＨで貯蔵されたクエン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジの水分含量

バッチ	強度	０	１ヶ月	３ヶ月	６ヶ月	９ヶ月	１２ヶ月
Prov ２	２ｍｇ	9.4%	10.6%	10.4%	9.8%	15.0%	15.9%
Prov ４	２ｍｇ	12.9%	13.7%	12.8%	12.2%	16.0%	16.1%
Prov ６	４ｍｇ	13.0%	14.1%	12.2%	12.5%	14.9%	15.9%
Prov ８	４ｍｇ	14.7%	14.6%	11.7%	14.5%	14.0%	15.9%

【０１１５】

実施例９～１４

ロゼンジを、実施例１の変法を用いて製造したが、この場合、活性物質を、超微粉かまたは、エタノール性溶液または水溶液として配合物に加えた。実施例９～１１の場合、薬物はオンダンセトロンであったが、その薬物を、粉末またはエタノール性溶液として加えた。実施例１２～１４の場合、薬物はコハク酸スマトリプタンであったが、その薬物を、粉末または水溶液として加えた。

それらロゼンジは、マトリックスについて生理学的なまたは安定性を増強するｐＨ値に達するように、緩衝剤を含んでおよび含むことなく製造した。

【０１１６】

実施例９

次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。

【０１１７】

【表２２】

オンダンセトロン	４ｍｇ／８ｍｇ（塩酸塩として）
アカシアガム	２５０ｍｇ～４００ｍｇ
キシリトール	５０～２００ｍｇ
ソルビトール	８０～２５０ｍｇ
水	４０～８０ｍｇ
フレーバー	５～１５ｍｇ
着色剤	３～５ｍｇ
苦味減少剤（０．１～２０ｍｇ）を含有または不含	

【０１１８】
実施例１０
次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。
【０１１９】
【表２３】

オンダンセトロン	４ｍｇ／８ｍｇ（塩酸塩として）
アカシアガム	２５０ｍｇ～４００ｍｇ
キシリトール	５０～２００ｍｇ
イソマルト	８０～２５０ｍｇ
水	４０～８０ｍｇ
フレーバー	５～１５ｍｇ
着色剤	３～５ｍｇ

苦味減少剤（０．１～２０ｍｇ）を含有または不含
【０１２０】
実施例１１
次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。
【０１２１】
【表２４】

オンダンセトロン	４ｍｇ／８ｍｇ（塩酸塩として）
アカシアガム	２５０ｍｇ～４００ｍｇ
キシリトール	５０～２００ｍｇ
マルチトール	８０～２５０ｍｇ
水	４０～８０ｍｇ
フレーバー	５～１５ｍｇ
着色剤	３～５ｍｇ

苦味減少剤（０．１～２０ｍｇ）を含有または不含
【０１２２】
実施例１２
次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。
【０１２３】
【表２５】

スマトリプタン（コハク酸塩として）	５０ｍｇ／１００ｍｇ
アカシアガム	３００ｍｇ～５００ｍｇ
キシリトール	１００～２００ｍｇ
ソルビトール	１００～３００ｍｇ
水	５０～１００ｍｇ
フレーバー	５～１５ｍｇ
着色剤	３～５ｍｇ

苦味減少剤（０．１～２０ｍｇ）を含有または不含
【０１２４】
実施例１３
次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。
【０１２５】

【表２６】

スマトリプタン（コハク酸塩として）	５０ｍｇ／１００ｍｇ
アカシアガム	３００ｍｇ～５００ｍｇ
キシリトール	１００～２００ｍｇ
イソマルト	１００～３００ｍｇ
水	５０～１００ｍｇ
フレーバー	５～１５ｍｇ
着色剤	３～５ｍｇ

苦味減少剤（０．１～２０ｍｇ）を含有または不含

【０１２６】

実施例１４

次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。

【０１２７】

【表２７】

スマトリプタン（コハク酸塩として）	５０ｍｇ／１００ｍｇ
アカシアガム	３００ｍｇ～５００ｍｇ
キシリトール	１００～２００ｍｇ
マルチトール	１００～３００ｍｇ
水	５０～１００ｍｇ
フレーバー	５～１５ｍｇ
着色剤	３～５ｍｇ

苦味減少剤（０．１～２０ｍｇ）を含有または不含

【０１２８】

本発明は、したがって、薬物の制御された口腔内放出およびデリバリー用のロゼンジおよびそれらの製造方法を提供する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61K	***31/465***	***(2006.01)***	A61K	31/465
A61K	***31/4178***	***(2006.01)***	A61K	31/4178
A61K	***31/4045***	***(2006.01)***	A61K	31/4045
A61K	***31/352***	***(2006.01)***	A61K	31/352
A61P	***1/08***	***(2006.01)***	A61P	1/08
A61P	***25/06***	***(2006.01)***	A61P	25/06
A61P	***25/04***	***(2006.01)***	A61P	25/04

(72)発明者　タスコ，ピーター
イギリス国ハートフォードシャー　エスジー１・４キューティー，スティーブネージ，ウェッジウッド・ウェイ，レゾリューション・ケミカルズ・リミテッド

審査官　福井　悟

(56)参考文献　特表平０５－５０１８８０（ＪＰ，Ａ）
特表２０００－５０８６４９（ＪＰ，Ａ）
特表２０００－５０５４２９（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０６１８３７７５（ＵＳ，Ｂ１）
特表２０００－５０４０２８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９５／０１７８２９（WO，Ａ１）
米国特許第０４６１４６５４（ＵＳ，Ａ）
特表２０００－５０３５４３（ＪＰ，Ａ）
特表昭６３－５０３２２５（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５０３０４６（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　　９／００－９／７２
Ａ６１Ｋ　４７／００－４７／４８