

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-79060

(P2009-79060A)

(43) 公開日 平成21年4月16日(2009.4.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	4 C 0 7 6
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)	A 6 1 K 31/7072	

審査請求 有 請求項の数 34 O L (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-266598 (P2008-266598)	(71) 出願人	500155844
(22) 出願日	平成20年10月15日 (2008.10.15)		ノバデル ファーマ インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2000-513555 (P2000-513555) の分割		アメリカ合衆国, ニュージャージー州 O 8 8 2 2, フレミントン, エメリー アベ ニュー 4 3
原出願日	平成9年10月1日 (1997.10.1)	(74) 代理人	100072349 弁理士 八田 幹雄
		(74) 代理人	100110995 弁理士 奈良 泰男
		(74) 代理人	100114649 弁理士 宇谷 勝幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 極性または非極性の、バツカルスプレーまたはカプセル

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】ある種の生物学的な活性化合物は、胃または腸を経由するような投与経路より、口腔粘膜を経由してよく吸収されることが知られており、該生物学的な活性化合物と噴射剤、溶媒等の他の組成物成分との相溶性を有した組成物を提供。

【解決手段】30～99.89%の極性溶媒、0.001～60%の活性化合物、任意に0.1～10%の着香剤を含む配合物Iまたは20～85%の非極性溶媒、0.005～50%の活性化合物、ならびに、任意に0.1～10%の着香剤を含む配合物IIであるカプセルおよび更に50～80%の噴射剤を含むバツカルエアロゾルスプレー。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬理的な活性化合物を粘膜経由で投与するためのバツカルエアロゾルスプレー組成物であって、

前記活性化合物が医薬的に許容される極性溶媒に溶解する場合、前記組成物は、組成物の総量に対して、水性極性溶媒 30 ~ 99.69 質量%、および活性化合物 0.001 ~ 60 質量%を含み、ならびに

前記活性化合物が医薬的に許容される非極性溶媒に溶解する場合、前記組成物は、組成物の総量に対して、直鎖状または分岐鎖状の炭素数 3 ~ 8 の炭化水素からなる群より選択される医薬的に許容される噴射剤 5 ~ 80 質量%、非極性溶媒 20 ~ 85 質量%、活性化合物 0.05 ~ 50 質量%を含み、

10

該活性化合物は、生物学的に活性なペプチド、中枢神経系活性アミン、スルホニル尿素、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、睡眠誘導剤、抗喘息薬、気管支拡張薬、制吐剤、ヒスタミン H-2 受容体拮抗薬、バルビツレート、プロスタグランジン、抗喘息薬、気管支拡張薬、および中性薬剤よりなる群より選択されるものである、バツカルエアロゾルスプレー組成物。

【請求項 2】

組成物の総量に対して、着香剤 0.1 ~ 10 質量%をさらに含む請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

20

極性溶媒 37 ~ 98.58 質量%、活性化合物 0.0005 ~ 55 質量%、着香剤 0.5 ~ 8 質量%を含む請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

極性溶媒 60.9 ~ 97.06 質量%、活性化合物 0.01 ~ 40 質量%、および着香剤 0.75 ~ 7.5 質量%を含む請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

該極性溶媒は、分子量 400 ~ 1000 の低分子量ポリエチレングリコール (PEG)、炭素数 2 ~ 8 のモノおよびポリアルコール、ならびに炭素数 7 ~ 18 の直鎖状または分岐鎖状の炭化水素のアルコールからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

30

該溶媒は水性ポリエチレングリコールである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

該溶媒は水性エタノールを含む請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

該活性化合物は、サイクロスポリン、クロゼピン、ジドブジン、エリスロマイシン、オンダンセトロン、シメチジン、フェニトイン、カルボプロスト、テロメタミン、吉草根、およびイソプロテレノールの、それぞれイオン化されていない形態、または医薬的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

該着香剤は、合成または天然のペパーミント油、スペアミント油、柑橘油、フルーツフレーバー、甘味料、およびそれらの組合わせからなる群より選択される、請求項 2 に記載の組成物。

40

【請求項 10】

配合が、極性溶媒 75 ~ 85 質量%、サイクロスポリン 15 ~ 25 質量%、および着香剤 0.1 ~ 5 質量%である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 11】

配合が、極性溶媒 75 ~ 84 質量%、オンダンセトロン塩酸塩 2.5 ~ 15 質量%、および着香剤 1 ~ 10 質量%である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 12】

薬理的な活性化合物を必要としている哺乳動物に、請求項 1 に記載の組成物を前記哺

50

乳動物の口腔粘膜にスプレーすることによって、薬理学的な活性化合物を投与方法。

【請求項 13】

投与されるスプレーの量が予め決定されている、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

噴射剤 10 ~ 25 質量%、非極性溶媒 25 ~ 89.95 質量%、活性化合物 0.1 ~ 40 質量%、および着香剤 1 ~ 8 質量%を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

噴射剤 20 ~ 70 質量%、非極性溶媒 30 ~ 74.75 質量%、活性化合物 0.25 ~ 35 質量%、および着香剤 2 ~ 7.5 質量%を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

該噴射剤はプロパン、N-ブタン、イソブタン、N-ペンタン、イソペンタン、もしくはネオペンタン、またはそれらの混合物である請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

該噴射剤はN-ブタンまたはイソブタンであり、水の含量が0.2質量%以下であり、酸化剤、還元剤、およびルイス酸または塩基の含量が0.1質量%以下である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

該溶媒は、炭素数 2 ~ 24 の脂肪酸の炭素数 2 ~ 6 のエステル、直鎖状または分岐鎖状の炭素数 7 ~ 18 の炭化水素、炭素数 2 ~ 6 のアルカノイルエステル、および相当する酸のトリグリセリドからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

該溶媒はミグリオールである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】

噴射剤 15 ~ 80 質量%、非極性溶媒 20 ~ 85 質量%、クロゼピン 0.5 ~ 30 質量%、および着香剤 1 ~ 5 質量%を含む配合物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 21】

配合が噴射剤 15 ~ 80 質量%、非極性溶媒 20 ~ 85 質量%、ジドブジン 25 ~ 35 質量%、および着香剤 0.1 ~ 5 質量%である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】

配合が、噴射剤 5 ~ 60 質量%、非極性溶媒 15 ~ 98.5 質量%、カルボプロスト 0.05 ~ 5 質量%、および着香剤 0.1 ~ 10 質量%である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 23】

配合が、噴射剤 5 ~ 60 質量%、非極性溶媒 20 ~ 94.8 質量%、テルブタリン 0.5 ~ 6 質量%、および着香剤 0.01 ~ 10 質量%である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 24】

薬理学的な活性化合物を粘膜経路で投与するための、ソフトバイトゼラチンカプセルであって、前記活性化合物は、医薬的に許容される極性溶媒に少なくとも部分的に可溶であって、充填組成物中に充填されており、該充填組成物は、その総量に対して、極性溶媒 25 ~ 99.89 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、および活性化合物 0.01 ~ 65 質量%を含み、および前記活性化合物は、医薬的に許容される非極性溶媒に少なくとも部分的に可溶であって、充填組成物中に充填されており、該充填組成物は、その総量に対して、非極性溶媒 4 ~ 99.99 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、および活性化合物 0.01 ~ 80 質量%を含み、

該活性化合物は、生物学的に活性なペプチド、中枢神経系活性アミン、スルホニル尿素、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、睡眠誘導剤、抗喘息剤、気管支拡張薬、制吐剤、ヒスタミンH-2受容体拮抗薬、バルビツレート、プロスタグランジン、および中性薬理からなる群より選択されるものであり、ただし該組成物は10%以下の水を含むものである、ソフトバイトゼラチンカプセル。

【請求項 25】

該活性組成物は、サイクロスポリン、クロゼピン、グリブライド、エリスロマイシン、オ

10

20

30

40

50

ンダンセトロン、シメチジン、フェニトイン、カルボプロスト テロメタミン、および吉草根の、それぞれイオン化されていない形態、または医薬的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

該活性化合物は、イオン化されていない形態、または医薬的に許容されるそれらの塩の遊離塩基として存在する、請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 2 7】

該着香剤は、合成または天然のペパーミント油、スペアミント油、柑橘油、フルーツフレーバー、または甘味料およびそれらの組合わせである請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 2 8】

該充填組成物に対して、0.1 ~ 10 質量%の着香剤をさらに含む、請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 2 9】

該充填組成物として、極性溶媒 37 ~ 98.95 質量%、乳化剤 0 ~ 15 質量%、活性化合物 0.025 ~ 55 質量%、および着香剤 1 ~ 8 質量%を含む、請求項 2 4 に記載のソフトバ이트ゼラチンカプセル。

【請求項 3 0】

該充填組成物として、極性溶媒 44 ~ 96.925 質量%、乳化剤 0 ~ 10 質量%、活性化合物 0.075 ~ 50 質量%、および着香剤 2 ~ 6 質量%を含む、請求項 2 4 に記載のソフトバ이트ゼラチンカプセル。

【請求項 3 1】

該溶媒は、分子量 400 ~ 1000 の低分子量ポリエチレングリコール (PEG)、炭素数 2 ~ 8 のモノおよびポリアルコール、ならびに炭素数 7 ~ 18 の直鎖状または分岐鎖状の炭化水素のアルコールからなる群より選択される、請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 3 2】

該溶媒は、分子量 400 ~ 600 の低分子量ポリエチレングリコール (PEG) より選択される、請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 3 3】

非極性溶媒 21.5 ~ 99.975 質量%、乳化剤 0 ~ 15 質量%、活性化合物 0.025 ~ 70 質量%、および着香剤 1 ~ 8 質量%を含む請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 3 4】

非極性溶媒 28.5 ~ 97.9 質量%、乳化剤 0 ~ 10 質量%、活性化合物 0.1 ~ 65 質量%、および着香剤 2 ~ 6 質量%を含む、請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 3 5】

該溶媒は、炭素数 2 ~ 24 の脂肪酸の炭素数 2 ~ 6 のエステル、直鎖状または分岐鎖状の炭素数 7 ~ 18 の炭化水素、および炭素数 2 ~ 6 のアルカノイルエステル、および相当する酸のトリグリセリドからなる群より選択される、請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 3 6】

該充填組成物の配合として、極性溶媒 75 ~ 99 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、サイクロスポリン 15 ~ 25 質量%、および 0.1 ~ 6 質量%の着香剤である、請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 3 7】

該充填組成物の配合として、極性溶媒 25 ~ 99.89 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、スマトリプタンコハク酸塩 0.01 ~ 5 質量%、および着香剤 0.1 ~ 10 質量%を含む、請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 3 8】

該充填組成物の配合として、極性溶媒 30 ~ 89 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、シメチジン塩酸塩 10 ~ 60 質量%、および着香剤 1 ~ 10 質量%を含む、請求項 2 4 に記載のカプセル。

【請求項 3 9】

10

20

30

40

50

該充填組成物の配合として、極性溶媒 60 ~ 98.5 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、ジメンヒドリンート 0.5 ~ 30 質量%、着香剤 1 ~ 10 質量%を含む、請求項 24 に記載のカプセル。

【請求項 40】

該充填組成物の配合として、極性溶媒 45 ~ 94.9 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、テオフィリン 5.0 ~ 50 質量%、および着香剤 0.5 ~ 5 質量%を含む、請求項 24 に記載のカプセル。

【請求項 41】

該充填組成物の配合として、極性溶媒 7.5 ~ 99.8 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、カルニチンフマル酸塩 6 ~ 80 質量%、および着香剤 1 ~ 10 質量%を含む、請求項 24 に記載のカプセル。

10

【請求項 42】

薬理的な活性化合物を粘膜経路で投与するためのバツカルポンプスプレー組成物であって、

前記活性化合物が医薬的に許容される非極性溶媒に溶解する場合、前記組成物は、組成物の総量に対して、非極性溶媒 30 ~ 99.69 質量%、活性化合物 0.005 ~ 55 質量%、および着香剤 0.1 ~ 10 質量%を含み、

該活性化合物は、生物学的に活性なペプチド、中枢神経系活性アミン、スルホニル尿素、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、睡眠誘導剤、抗喘息薬、気管支拡張薬、制吐剤、ヒスタミン H-2 受容体拮抗薬、バルビツレート、プロスタグランジン、および中性薬剤よりなる群より選択されるものである、バツカルポンプスプレー組成物。

20

【請求項 43】

薬理的な活性化合物を粘膜経路で投与するためのバツカルポンプスプレー組成物であって、

前記活性化合物は、組成物の総量に対して、非極性溶媒 30 ~ 99.69 質量%、活性化合物 0.005 ~ 55 質量%、および着香剤 0.1 ~ 10 質量%を含み、

該活性化合物は、抗ヒスタミン剤、アルカロイド、ホルモン、ベンゾジアゼピン、および麻薬性鎮痛剤からなる群より選択される、バツカルポンプスプレー組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

30

【0001】

背景技術

ある種の生物学的な活性化合物は、例えば胃または腸を経由するような投与経路より、口腔粘膜を経由してよく吸収されることが知られている。しかしながら後者の経路による投与に適した調合物は独自の問題がある。例えば、該生物学的な活性化合物は、噴射剤、溶媒等の他の組成物成分と相溶性を有していなければならない。多くのこのような配合物が提供されており、例えば、ドヴォルスキー (Dvorsky) 等の U.S.P. 4,689,233、において、ポリエーテルアルコールの混合物に溶解した、非冠状動脈薬のニフェジピンの投与のためのソフトゼラチンカプセルを開示している。ジョーンズ等は、U.S.P. 4,755,389 において、ニフェジピンを含む咀嚼ハードゼラチンカプセルを開示している。ポーカン (Borkan) 等は U.S.P. 4,935,243 において、薬剤の溶液または分散液を含む咀嚼ゼラチンカプセルを開示している。オーダ (Aouda) 等は U.S.P. 5,370,862 において、クロッカーズ-ベッケ (Klockers-Bethke) は U.S.P. 5,370,862 において、ニトログリセリン、エタノール、およびその他の成分を含む口腔粘膜投与用のニトログリセリンスプレーを開示している。チョルカ (Cholcha) の U.S.P. 5,186,925 において、口腔投与用のポンプスプレーが開示されている。スー (Su) は U.K. 2,082,457 において、ジルソン (Silson) 等は U.S.P. 3,155,574 において、ワング (Wang) 等は U.S.P. 5,011,678 において、およびパーネル (Parnell) は U.S.P. 5,128,132 において、炭化水素の噴

40

50

射剤および薬剤を含む口腔表面への投与用のエアロゾル組成物を開示している。これらの引例は、それらが投与される粘膜を通してというよりはむしろ、吸入による溶液の生物学的利用可能性を論じたものであることに留意すべきである。

【発明の開示】

【0002】

発明の概要

従って、口腔粘膜を通じて迅速に吸収され効果が迅速に開始することにより生物学的に活性な化合物を供給するため、極性または非極性溶媒を用いたバツカルエアロゾルスプレーまたはソフトバイトゼラチンカプセル (soft bit gelatin capsule) を開発した。

10

【0003】

医薬的に許容される非極性溶媒に溶解する薬理的活性化合物を粘膜経路で投与するのに用いる本発明のバツカルエアロゾルスプレー組成物は、組成物の総量の質量%で、5~80%の医薬的に許容される噴射剤、20~85%の非極性溶媒、0.05~50%の活性化合物を含み、適切には組成物の総量の質量%で、0.01~10%の着香剤をさらに含む。好ましくは該組成物は、10~85%の噴射剤、25~89.9%の非極性溶媒、0.01~40%の活性化合物、および1~8%の着香剤を含み、最も適切には20~70%の噴射剤、30~74.75%の非極性溶媒、0.25~35%の活性化合物、および2~7.5%の着香剤を含む。

20

【0004】

医薬的に許容される極性溶媒に溶解する医薬的に活性な化合物を、粘膜経路で投与するための本発明の極性バツカルスプレー組成物は、組成物の総量の質量%で、30~99.69%の極性溶媒、0.001~60%の活性化合物を含み、適切には0.1~10%の着香剤をさらに含むものである。好ましくは該組成物は、37~98.58%の極性溶媒、0.005~55%の活性化合物、0.5~8%の着香剤を含み、最も適切には60.9~97.6%の極性溶媒、0.01~40%の活性化合物、0.75~7.5%の着香剤を含む。

【0005】

本発明のソフトバイトゼラチンカプセルは、充填組成物に対して電荷を持つ医薬的に許容される非極性溶媒に少なくとも部分的に溶解する、医薬的に活性な化合物を粘膜経路で投与するためのものであり、該充填組成物は、組成物全量の質量%で、4~99.99%の非極性溶媒、0~20%の乳化剤、0.01~80%の活性化合物を含み、ただし前記組成物が10%以下の水を含む場合、適切には、組成物全量の質量%で、0.01~10%の着香剤をさらに含む。適切には、該ソフトバイトゼラチンカプセルは、21.5~99.975%の非極性溶媒、0~15%の乳化剤、0.025~70%の活性化合物、1~8%の着香剤を含み、最も適切には、28.5~97.9%の非極性溶媒、0~10%の乳化剤、0.1~65.0%の活性化合物、2~6%の着香剤を含む。

30

【0006】

本発明の咬合極性ソフトゼラチンカプセルは、医薬的に許容される極性溶媒に少なくとも部分的に溶解し、組成物の総量の質量%で、25~99.89%の極性溶媒、0~20%の乳化剤、0.01~65%の活性化合物を含み、ただし前記組成物が10%以下の水を含む場合、適切には、組成物全量の質量%で、0.01~10%の着香剤をさらに含む組成物に電荷を持つ医薬的な活性化合物を粘膜経路で投与するためのものである。適切には、該ソフトバイトゼラチンカプセルは、37~99.95%の極性溶媒、0~15%の乳化剤、0.025~55%の活性化合物、1~8%の着香剤を含み、最も適切には、44~96.925%の非極性溶媒、0~10%の乳化剤、0.075~50%の活性化合物、2~6%の着香剤を含む。

40

【0007】

本発明のバツカルポンスプレー組成物は、医薬的な活性化合物を粘膜経路で投与するためのものであり、前記活性化合物は医薬的に許容される非極性溶媒に溶解し、前記組成

50

物は、組成物の総量の質量%で、30～99.69%の非極性溶媒、0.005～55%の活性化化合物、0.1～10%の着香剤を含む。

【0008】

本発明の目的は、咬合カプセルから、該活性化化合物またはその溶液もしくはペーストを含むスプレーの超微小液滴で粘膜を皮膜することである。

【0009】

本発明の目的はまた、同様のもを必要としているほ乳動物、好ましくはヒトに、生物学的に活性化化合物の予め決められた用量を、本方法によって、またはソフトバイトゼラチンカプセルから、投与することである。

【0010】

本発明のさらなる目的は、非極性スプレー配合物の組成物を含む密封エアロゾルスプレーコンテナ、および前記コンテナより前記化合物を予め決められた用量を放出するのに適した計量バルブである。

【0011】

該噴射剤は、該エアロゾルバルブの活性化の後蒸発するため、溶媒と活性化化合物を含む微小液滴の霧（ミスト）が形成される。

【0012】

該噴射剤は非フレオン原料であり、好ましくは炭素数3～8の直鎖状または分岐鎖状の炭化水素である。該噴射剤は、本質的に非水溶性である。該噴射剤は、予想される一般的な使用において、コンテナやバルブのシールにダメージを与えるような過剰な圧力ではなく、エアロゾルコンテナ内において、バルブが活性化したときにコンテナから溶媒が噴出するのに十分な圧力を生み出すことのできるような圧力を与える。

【0013】

該非極性溶媒は、非極性炭化水素であり、好ましくは炭素数7～18の、直鎖状または分岐状の炭化水素、脂肪酸エステル、およびトリグリセリドであり、例えばミグリオール（m i g l y o l）である。該溶媒は、該活性化化合物を溶解させなければならず、かつ該噴射剤と相溶性を持たなければならない。例えば溶媒および噴射剤は0～40、1～3気圧の範囲で単層を形成しなければならない。

【0014】

本発明の非極性エアロゾルスプレーは、密封された加圧コンテナより投与されることを意図している。活性化ごとに該コンテナ内へ空気が入るようなポンプスプレーとは異なり、本発明のエアロゾルコンテナは製造時に密封される。該コンテナの中身は計量バルブの活性化によって放出され、活性化ごとに空気が侵入することを防ぐ。このようなコンテナは商業的に入手できる。

【0015】

さらなる目的は、該スプレー配合物の組成物を含むポンプスプレーコンテナ、および前記化合物の予め決められた用量を前記コンテナから放出するのに適した計量バルブである。

【0016】

さらなる目的は、前述の組成物を含むソフトバイトゼラチンカプセルである。該配合物は、該活性化化合物を含む粘性溶液またはペーストの形態であり得る。溶液が好ましいが、該活性化化合物が不溶性、または部分的にしか選択した溶媒に溶解しない場合はペースト充填物もまた使用されうる。ここで水はペースト組成物の一部を形成するための用いられるが、その10%を越えるべきではない（ここですべてのパーセンテージは、指示がない限り質量%である）。

【0017】

該極性または非極性溶媒は、ゼラチンシェルおよび活性化化合物と相溶性を持つものが選択される。好ましくは、該溶媒は該活性化化合物を溶解する。しかしながら、該活性化化合物が溶解しない、またはほんのわずかしが溶解しないような他の成分も使用され、ペースト充填物を形成することがある。

10

20

30

40

50

【0018】

ソフトゼラチンカプセルは当業界でよく知られている。このようなカプセルは、例えばボーケン等のU.S.P.4,935,243を参照。本発明のカプセルは、咬まれることにより低粘度の溶液またはペーストが放出し、次に該活性化合物が口腔粘膜を被膜するように意図されている。典型的なカプセルは、全部を嚥下、または咬んだ後嚥下し、活性化合物を胃に運搬するが、これは最大血中濃度に達するまでに大きなラグタイムを生じるか、または該化合物が大きな初回通過効果にさらされることになる。口腔粘膜を通過して該化合物の吸収が増強されることと、初回通過効果の機会がないことから、本発明の咬合カプセルの使用により、ほとんどのラグタイムをなくし、生物学的効果の発現を促進することができる。本発明のソフトゼラチンカプセルのシェルは、例えば50~75%のゼラチン、20~30%のグリセリン、0.5~1.5%の着色剤、5~10%の水、および2~10%のソルビトールを含む。

10

【0019】

該活性化合物は、生物学的に活性なペプチド、中枢神経系活性アミン、スルホニル尿素、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、睡眠誘導剤、抗喘息薬、呼吸器作用薬、制吐剤、ヒスタミンH-2レセプター拮抗薬、パルピツレート、プロスタグランジン、および中性薬剤(neutraceuticals)を含みうる。

【0020】

該活性化合物はまた、抗ヒスタミン剤、アルカロイド、ホルモン、ベンゾジアゼピン、および麻薬性鎮痛剤を含みうる。一方でこれらに限定されることはなく、これらの活性化合物は、非極性ボンブスプレー配合物とその応用に特に適している。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

好ましい実施形態

本発明の好ましい活性化合物は、陰イオン化された塩の形態、または医薬的に許容されるそれらの塩の遊離塩基としての形態である(エアロゾルまたはスプレー組成物に用いられ、これらはスプレー溶媒に溶解する)。これらの化合物は、有効な濃度で本発明の非極性溶媒に溶解する、または有効な濃度でペーストとして調製される。これらの濃度は、口腔粘膜を経由して該化合物の吸収が増強されるため、これらの化合物の標準的に許容される用量より少ないことがある。本発明のこのような特徴は、初回通過効果が大きい場合(40~99.99%)に特に重要である。

30

【0022】

非極性スプレーのための噴射剤として、プロパン、N-ブタン、イソブタン、N-ペンタン、イソペンタン、およびネオペンタン、もしくはそれらの混合物が用いられる。N-ブタンおよびイソブタンは、単一のガスとして、好ましい噴射剤である。該噴射剤は、0.2%以下、典型的には0.1~0.2%の水を含有することも許容される(ここでのすべてのパーセンテージは、指示がない限り質量%である)。活性化合物に悪影響を与える不純物の含有率を最小化するために、該噴射剤を合成的に製造することも好ましい。これらの不純物は、酸化剤、還元剤、ルイス酸または塩基、および水を含む。これらそれぞれの濃度は、0.1%以下であるべきであり、例外として水は0.2%までである。

40

【0023】

カプセル用の適切な非極性溶媒および非極性スプレーは、炭素数2~24の脂肪酸と炭素数2~6のエステル、炭素数7~18の炭化水素、炭素数2~6のアルカノイルエステル、および相当する酸のトリグリセリドを含む。カプセル充填物がペーストの場合、上記の低分子量溶媒の代わりに、他の液状成分が用いられる。これらは大豆油、コーン油、他の植物性油を含む。

【0024】

該極性カプセルまたはスプレー用の溶媒として、分子量400~1000(好ましくは400~600)の低分子量のポリエチレングリコール(PEG)、低分子量の(炭素数2~8の)モノおよびポリオール、ならびに炭素数7~18の直鎖状または分岐状の炭化

50

水素のアルコール、グリセリンもまた用いられ、水も該スプレーに用いられるが、カプセルの場合限られた量だけである。

【0025】

ゼラチンシェルを形成するのに用いられるいくつかのグリセリンおよび水は、シェルを重合する間に、該シェルから充填物へ移転することが予想される。同様に、重合中やカプセルの貯蔵期間中でさえも、該充填物から該シェルへの移転が起こりうる。それゆえに、ここで与えられる値は、調整された組成物としてであり、本発明の範囲内で多少の変更は生じうる。

【0026】

好ましい着香剤は、合成または天然の、ペパーミント油、スペアミント油、フルーツフレーバー、甘味料（砂糖、アスパルテム、サッカリン等）、およびそれらの混合物である。

10

【0027】

該活性物質は、サイクロスポリン、サーモレリン (sermorelin)、オクトレオチド酢酸塩 (Octreotide acetate)、カルシトニン-サーモン (calcitonin-salmon)、インスリンリスプロ (insulin lispro)、スマトリプタンコハク酸塩 (sumatriptan succinate)、クロゼピン (clozapine)、サイクロベンザプリン (cyclobenzaprine)、デキサフェンフルアミン塩酸塩 (dexfenfluramine hydrochloride)、グリブリド、ジドブジン (zidovudine)、エリスロマイシン、シプロフロキサシン (ciprofloxacin)、オndanセトロン (ondansetron) 塩酸塩、ジメンヒドリネート、シメチジン塩酸塩、ファモチジン、フェニトインナトリウム、フェニトイン、カルボプロストスロメタミン (carboprost tromethamine)、カルボプロスト、カルニチン、吉草根、エキヌス上目、ジフェンヒドラミン塩酸塩、イソプロテレノール塩酸塩、テルブタリン硫酸塩、テルブタリン、テオフィリン、アルブテロール硫酸塩等である。

20

【0028】

本発明の配合物は、活性化合物または医薬的に許容されるそれらの塩を含む。“医薬的に許容される塩”という意味は、有機および無機の酸または塩基を含む、医薬的に許容される非毒性の酸または塩基から調製された塩である。

30

【0029】

本発明の活性化合物が酸性の場合、塩は医薬的に許容される非毒性の塩基から調製される。全ての安定な無機塩基の形態から誘導された塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等を含む。好ましくは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、およびナトリウムの塩である。医薬的に許容される非毒性の有機塩基から誘導された塩は、第一、第二、第三アミン、自然発生的に置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミン、およびアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 -ジエチルアミノエタノール、2 -ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N -エチルモルホリン、N -エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、イソプロピルアミン、リジン、メチル -グルコサミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン等のような塩基性イオン交換樹脂を含む。

40

【0030】

本発明の活性化合物が塩基性の場合、塩は医薬的に許容される非毒性の酸より調製される。このような酸は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタン - スルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモイック (pamoic)、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエ

50

ンスルホン酸等を含む。好ましくは、クエン酸、臭酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、および酒石酸である。

【0031】

ここで、治療方法の考察においては、活性化合物への引用は、医薬的に許容されるそれらの塩も含む。ある種の調合物は次に述べる通りであるが、それらを必要としている哺乳動物またはヒトへの実際の投与量は治療を行っている医師によって決定されるであろう。

【0032】

本発明は、下記の実施例を参照することによってさらに明らかになるが、これらは説明するためであり、それにより限定されることはない。

【0033】

F．オクトレオチド酢酸塩（サンドスタチン*）リンガルスプレー

【0034】

【表1】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
オクトレオチド酢酸塩	0.001~0.5	0.005~0.250	0.01~0.10
酢酸	1~10	2~8	4~6
酢酸ナトリウム	1~10	2~8	4~6
塩化ナトリウム	3~30	5~25	15~20
着香剤	0.1~5	0.5~4	2~3
エタノール	5~30	7.5~20	9.5~15
水	15~95	35~90	65~85
香料	0.1~5	1~4	2~3

10

20

【0035】

G．カルシトニン - サーモンリンガルスプレー

【0036】

【表2】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
カルシトニン-サーモン	0.001~5	0.005~2	0.01~1.5
エタノール	2~15	3~10	7~9.5
水	30~95	50~90	60~80
ポリエチレングリコール	2~15	3~10	7~9.5
塩化ナトリウム	2.5~20	5~15	10~12.5
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

30

40

【0037】

H．インスリンリスプロリンガルスプレー

【0038】

【表 3】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
インスリン	20~60	4~55	5~50	
グリセリン	0.1~10	0.25~5	0.1~1.5	
第二リン酸ナトリウム	1~15	2.5~10	4~8	
m-クレゾール	1~25	5~25	7.5~12.5	
酸化亜鉛	0.01~0.25	0.05~0.15	0.075~0.10	
m-クレゾール	0.1~1	0.2~0.8	0.4~0.6	
フェノール	Trace amount	Trace amount	Trace amount	10
エタノール	5~20	7.5~15	9~12	
水	30~90	40~80	50~75	
プロピレングリコール	5~20	7.5~15	9~12	
着香剤	0.1~5	0.5~3	0.75~2	

塩酸または水酸化ナトリウムを用いてpHを7.0~7.8に調整した。

【0039】

実施例 2

中枢神経系活性アミンおよびそれらの塩：

トリサイクリックアミン、GABA類似体、チアジド、フェノチアジン誘導体、セロトニン拮抗薬、およびセロトニン再吸収阻害剤を含む（ただしこれらに限定されない） 20

A. スマトリプタンコハク酸塩リンガルスプレー

【0040】

【表 4】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
スマトリプタンコハク酸塩	0.5~30	1~20	10~15	
エタノール	5~60	7.5~50	10~20	
プロピレングリコール	5~30	7.5~20	10~15	
ポリエチレングリコール	0~60	30~45	35~40	30
水	5~30	7.5~20	10~15	
着香剤	0.1~5	1~4	2~3	

【0041】

B. スマトリプタンコハク酸塩咬合カプセル

【0042】

【表 5】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
スマトリプタンコハク酸塩	0.01~5	0.05~3.5	0.075~1.75	40
ポリエチレングリコール	25~70	30~60	35~50	
グリセリン	25~70	30~60	35~50	
着香剤	0.1~10	1~8	3~6	

【0043】

C. クロゼピンリンガルスプレー

【0044】

【表 6】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
クロゼピン	0.5~30	1~20	10~15
エタノール	5~60	7.5~50	10~20
プロピレングリコール	5~30	7.5~20	10~15
ポリエチレングリコール	0~60	30~45	35~40
水	5~30	7.5~20	10~15
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

10

【0045】

D. 噴射剤を含むクロゼピン非極性リンガルスプレー

【0046】

【表 7】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
クロゼピン	0.5~30	1~20	10~15
ミグリオール	20~85	25~70	30~40
ブタン	15~80	30~75	60~70
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

20

【0047】

E. 噴射剤を含まないクロゼピン非極性リンガルスプレー

【0048】

【表 8】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
クロゼピン	0.5~30	1~20	10~15
ミグリオール	70~99.5	80~99	85~90
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

30

【0049】

F. シクロベンザプリン非極性リンガルスプレー

【0050】

【表 9】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
シクロベンザプリン (塩基)	0.5~30	1~20	10~15
ミグリオール	20~85	25~70	30~40
イソブタン	15~80	30~75	60~70
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

40

【0051】

G. デキサフェンフルラミン塩酸塩 (dexfenfluramine hydrochloride) リンガルスプレー

【0052】

【表 1 0】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
デキサフェンフルラミン塩酸塩	5~30	7.5~20	10~15
エタノール	5~60	7.5~50	10~20
プロピレングリコール	5~30	7.5~20	10~15
ポリエチレングリコール	0~60	30~45	35~40
水	5~30	7.5~20	10~15
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

10

【 0 0 5 3】

実施例 3

スルホニル尿素

A . グリブリドリソリンガルスプレー

【 0 0 5 4】

【表 1 1】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
グリブリド	0.25~25	0.5~20	0.75~15
エタノール	5~60	7.5~50	10~20
プロピレングリコール	5~30	7.5~20	10~15
ポリエチレングリコール	0~60	30~45	35~40
水	2.5~30	5~20	6~15
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

20

【 0 0 5 5】

B . グリブリド非極性咬合カプセル

【 0 0 5 6】

【表 1 2】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
グリブリド	0.01~10	0.025~7.5	0.1~4
オリーブ油	30~60	35~55	30~50
ポリオキシエチレン	30~60	35~55	30~50
オレイン酸グリセリド			
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

30

【 0 0 5 7】

実施例 4

抗生物質、抗真菌剤、および抗ウイルス剤

A . ジドブジン（正式には、アジドチミジン（AZT）（レトロウイルス）という）非極性リンガルスプレー

【 0 0 5 8】

40

【表 1 3】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
ジドブジン	10~50	15~40	25~35
大豆油	20~85	25~70	30~40
ブタン	15~80	30~75	60~70
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

【 0 0 5 9】

B . エリスロマイシン 咬合カプセル

10

【 0 0 6 0】

【表 1 4】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
エリスロマイシン	25~65	30~50	35~45
ポリエチレングリコール	5~70	30~60	45~55
グリセリン	5~20	7.5~15	10~12.5
着香剤	1~10	2~8	3~6

【 0 0 6 1】

20

C . シプロフロキサシン 塩酸塩 (c i p r o f l o x a c i n h y d r o c h l o r i d e) 咬合カプセル

【 0 0 6 2】

【表 1 5】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
シプロフロキサシン塩酸塩	25~65	35~55	40~50
グリセリン	5~20	7.5~15	10~12.5
ポリエチレングリコール	20~75	30~65	40~60
着香剤	1~10	2~8	3~6

30

【 0 0 6 3】

D . ジドブジン (正式にはアジドチミジン (A Z T) (レトロウイルス) という) リンガルスプレー

【 0 0 6 4】

【表 1 6】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
ジドブジン	10~50	15~40	25~35
水	30~80	40~75	45~70
エタノール	5~20	7.5~15	9.5~12.5
ポリエチレングリコール	5~20	7.5~15	9.5~12.5
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

40

【 0 0 6 5】

実施例 5

制吐剤

A . オンダンセトロン 塩酸塩 リンガルスプレー

【 0 0 6 6】

50

【表 17】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
オンダンセトロン塩酸塩	1~25	2~20	2.5~15	
一水素クエン酸	1~10	2~8	2.5~5	
二水素クエン酸	0.5~5	1~4	1.25~2.5	
水	1~90	5~85	10~75	
エタノール	5~30	7.5~20	9.5~15	
プロピレングリコール	5~30	7.5~20	9.5~15	
ポリエチレングリコール	5~30	7.5~20	9.5~15	10
着香剤	1~10	3~8	5~7.5	

【0067】

B. ジメンヒドリネート咬合カプセル

【0068】

【表 18】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
ジメンヒドリネート	0.5~30	2~25	3~15	
グリセリン	5~20	7.5~15	10~12.5	20
ポリエチレングリコール	45~95	50~90	55~85	
着香剤	1~10	2~8	3~6	

【0069】

C. ジメンヒドリネート極性リンガルスプレー

【0070】

【表 19】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
ジメンヒドリネート	3~50	4~40	5~35	30
水	5~90	10~80	15~75	
エタノール	1~80	3~50	5~10	
ポリエチレングリコール	1~80	3~50	5~15	
ソルビトール	0.1~5	0.2~4	0.4~1.0	
アスパルテーム	0.01~0.5	0.02~0.4	0.04~0.1	
着香剤	0.1~5	1~4	2~3	

【0071】

実施例 6

ヒスタミン H - 2 受容体拮抗薬

A. シメチジン塩酸塩咬合カプセル

【0072】

【表 20】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
シメチジン塩酸塩	10~60	15~55	25~50	
グリセリン	5~20	7.5~15	10~12.5	
ポリエチレングリコール	20~90	25~85	30~75	
着香剤	1~10	2~8	3~6	50

【 0 0 7 3 】

B . ファモチジンリンガルスプレー

【 0 0 7 4 】

【 表 2 1 】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
ファモチジン	1~35	5~30	7~20	
水	2.5~25	3~20	5~10	
L-アスパラギン酸	0.1~20	1~15	5~10	
ポリエチレングリコール	20~97	30~95	50~85	10
着香剤	0.1~10	1~7.5	2~5	

【 0 0 7 5 】

C . ファモチジン非極性リンガルスプレー

【 0 0 7 6 】

【 表 2 2 】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
ファモチジン	1~35	5~30	7~20	
大豆油	10~50	15~40	15~20	20
ブタン	15~85	30~75	45~70	
ポリオキシエチレン	10~50	15~40	15~20	
オレイン酸グリセリド				
着香剤	0.1~5	1~4	2~3	

【 0 0 7 7 】

実施例 7

バルビツレート

A . フェニトインナトリウムリンガルスプレー

【 0 0 7 8 】

【 表 2 3 】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
フェニトインナトリウム	10~60	15~55	20~40	
水	2.5~25	3~20	5~10	
エタノール	5~30	7.5~20	9.5~15	
プロピレングリコール	5~30	7.5~20	9.5~15	
ポリエチレングリコール	5~30	7.5~20	9.5~15	
着香剤	1~10	3~8	5~7.5	40

【 0 0 7 9 】

B . フェニトイン非極性リンガルスプレー

【 0 0 8 0 】

【表 2 4】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
フェニトイン	5~45	10~40	15~35
ミグリオール	10~50	15~40	15~20
ブタン	15~80	30~75	60~70
ポリオキシエチレン	10~50	15~40	15~20
オレイン酸グリセリド			
着香剤	0.1~10	1~8	5~7.5

10

【0081】

実施例 8

プロスタグランジン

A. カルボプロストスロメタミンリンガルスプレー

【0082】

【表 2 5】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
カルボプロストスロメタミン	0.05~5	0.1~3	0.25~2.5
水	50~95	60~80	65~75
エタノール	5~20	7.5~15	9.5~12.5
ポリエチレングリコール	5~20	7.5~15	9.5~12.5
塩化ナトリウム	1~20	3~15	4~8
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

20

PIIは塩化ナトリウムおよび/または塩酸で調整した。

【0083】

B. カルボプロスト非極性リンガルスプレー

【0084】

30

【表 2 6】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
カルボプロスト	0.05~5	0.1~3	0.25~2.5
ミグリオール	25~50	30~45	35~40
ブタン	5~60	10~50	20~35
ポリオキシエチレン	25~50	30~45	35~40
オレイン酸グリセリド			
着香剤	0.1~10	1~8	5~7.5

40

【0085】

実施例 9

中性薬剤

A. 咬合カプセルとしてのカルニチン(内容物はペーストである)

【0086】

【表 27】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
カルニチンフマル酸塩	6~80	30~70	45~65
大豆油	7.5~50	10~40	12.5~35
大豆レシチン	0.001~1.0	0.005~0.5	0.01~0.1
大豆脂肪	7.5~50	10~40	12.5~35
着香剤	1~10	2~8	3~6

【0087】

B. リンガルスプレーとしての吉草根

10

【0088】

【表 28】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
吉草根抽出物	0.1~10	0.2~7	0.25~5
水	50~95	60~80	65~75
エタノール	5~20	7.5~15	9.5~12.5
ポリエチレングリコール	5~20	7.5~15	9.5~12.5
着香剤	1~10	2~8	3~6

20

【0089】

B. 咬合カプセルとしてのエキヌス上目

【0090】

【表 29】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
エキヌス上目抽出物	30~85	40~75	45~55
大豆油	7.5~50	10~40	12.5~35
大豆レシチン	0.001~1.0	0.005~0.5	0.01~0.1
大豆脂肪	7.5~50	10~40	12.5~35
着香剤	1~10	2~8	3~6

30

【0091】

B. 成分の混合

【0092】

【表 30】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
酸化マグネシウム	15~40	20~35	25~30
ピコリン酸クロム	0.01~0.1	0.02~0.5	0.025~0.75
葉酸	0.025~3.0	0.05~2.0	0.25~0.5
ビタミンB-12	0.01~1.0	0.02~0.5	0.025~0.75
ビタミンE	15~40	20~35	25~30
大豆油	10~40	12.5~35	15~20
大豆レシチン	0.1~5	0.2~4	0.5~1.5
大豆脂肪	10~40	15~35	17.5~20

40

【0093】

実施例 10

50

睡眠誘導剤（または中枢神経系活性アミン）

A．ジフェンヒドラミン塩酸塩リンガルスプレー

【0094】

【表31】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
ジフェンヒドラミン塩酸塩	3~50	4~40	5~35
水	5~90	10~80	50~75
エタノール	1~80	3~50	5~10
ポリエチレングリコール	1~80	3~50	5~15
ソルビトール	0.1~5	0.2~4	0.4~1.0
アスパルテーム	0.01~0.5	0.02~0.4	0.04~0.1
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

10

【0095】

実施例11

抗喘息気管支拡張薬

A．極性リンガルスプレーとしてのイソプロテレノール塩酸塩

【0096】

【表32】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
イソプロテレノール塩酸塩	0.1~10	0.2~7.5	0.5~6
水	5~90	10~80	50~75
エタノール	1~80	3~50	5~10
ポリエチレングリコール	1~80	3~50	5~15
ソルビトール	0.1~5	0.2~4	0.4~1.0
アスパルテーム	0.01~0.5	0.02~0.4	0.04~0.1
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

20

30

【0097】

B．極性リンガルスプレーとしてのテルブタリン硫酸塩

【0098】

【表33】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
テルブタリン硫酸塩	0.1~10	0.2~7.5	0.5~6
水	5~90	10~80	50~75
エタノール	1~10	2~8	2.5~5
ソルビトール	0.1~5	0.2~4	0.4~1.0
アスパルテーム	0.01~0.5	0.02~0.4	0.04~0.1
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

40

【0099】

C．非極性リンガルスプレーとしてのテルブタリン

【0100】

【表 3 4】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
テルブタリン	0.1~10	0.2~7.5	0.5~6
ミグリオール	25~50	30~45	35~40
イソブタン	5~60	10~50	20~35
ポリオキシエチレン	25~50	30~45	35~40
オレイン酸グリセリド			
着香剤	0.1~10	1~8	5~7.5

10

【0101】

D. テオフィリン極性咬合カプセル

【0102】

【表 3 5】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
テオフィリン	5~50	10~40	15~30
ポリエチレングリコール	20~60	25~50	30~40
グリセリン	25~50	35~45	30~40
プロピレングリコール	25~50	35~45	30~40
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

20

【0103】

E. 極性リンガルスプレーとしてのアルブテロール硫酸塩

【0104】

【表 3 6】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量
アルブテロール硫酸塩	0.1~10	0.2~7.5	0.5~6
水	5~90	10~80	50~75
エタノール	1~10	2~8	2.5~5
ソルビトール	0.1~5	0.2~4	0.4~1.0
アスパルテーム	0.01~0.5	0.02~0.4	0.04~0.1
着香剤	0.1~5	1~4	2~3

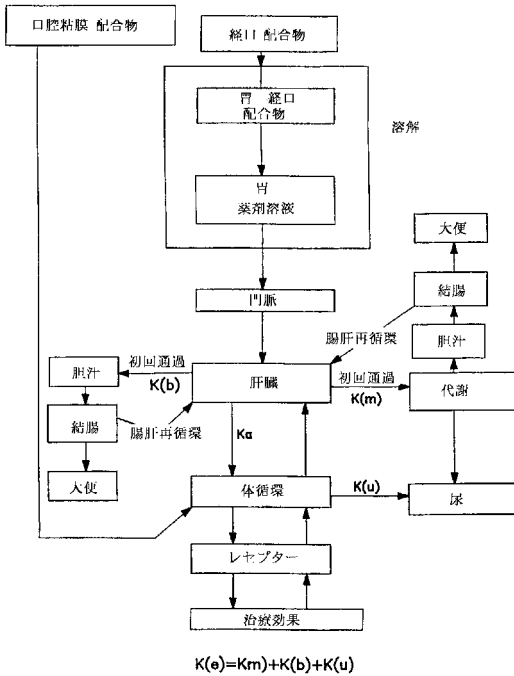
30

【図面の簡単な説明】

【0105】

【図 1】本図面は、ほ乳類系における、薬理的活性物質の吸収および経過のルートを模式的に示したものである。

【 図 1 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成20年11月12日 (2008.11.12)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

薬理学的な活性化合物を粘膜経路で投与するためのバツカルエアロゾルスプレー組成物であって、

前記活性化合物が医薬的に許容される非極性溶媒に溶解し、前記組成物は、組成物の総量に対して、直鎖状または分岐鎖状の炭素数3～8の炭化水素からなる群より選択される医薬的に許容される噴射剤50～80質量%、非極性溶媒20～85質量%、活性化合物0.05～50質量%を含み、

該活性化合物は、生物学的に活性なペプチド、中枢神経系活性アミン、スルホニル尿素、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、睡眠誘導剤、抗喘息薬、気管支拡張薬、制吐剤、ヒスタミンH-2受容体拮抗薬、バルビツレート、プロスタグランジン、抗喘息薬、気管支拡張薬、および中性薬剤よりなる群より選択されるものである、バツカルエアロゾルスプレー組成物。

【 請求項 2 】

組成物の総量に対して、着香剤0.1～10質量%をさらに含む請求項1に記載の組成物。

【 請求項 3 】

該活性化合物は、サイクロスポリン、クロゼピン、ジドブジン、エリスロマイシン、オ

ンダンセトロン、シメチジン、フェニトイン、カルボプロスト、テロメタミン、吉草根、およびイソプロテレノールの、それぞれイオン化されていない形態、または医薬的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

該着香剤は、合成または天然のペパーミント油、スペアミント油、柑橘油、フルーツフレーバー、甘味料、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

噴射剤 10 ~ 25 質量%、非極性溶媒 25 ~ 89.95 質量%、活性化合物 0.1 ~ 40 質量%、および着香剤 1 ~ 8 質量%を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

噴射剤 20 ~ 70 質量%、非極性溶媒 30 ~ 74.75 質量%、活性化合物 0.25 ~ 35 質量%、および着香剤 2 ~ 7.5 質量%を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

該噴射剤はプロパン、N-ブタン、イソブタン、N-ペンタン、イソペンタン、もしくはネオペンタン、またはそれらの混合物である請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

該噴射剤は N-ブタンまたはイソブタンであり、水の含量が 0.2 質量%以下であり、酸化剤、還元剤、およびルイス酸または塩基の含量が 0.1 質量%以下である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

該溶媒は、炭素数 2 ~ 24 の脂肪酸の炭素数 2 ~ 6 のエステル、直鎖状または分岐鎖状の炭素数 7 ~ 18 の炭化水素、炭素数 2 ~ 6 のアルカノイルエステル、および相当する酸のトリグリセリドからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

該溶媒はミグリオールである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

噴射剤 15 ~ 80 質量%、非極性溶媒 20 ~ 85 質量%、クロゼピン 0.5 ~ 30 質量%、および着香剤 1 ~ 5 質量%を含む配合物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

配合が噴射剤 15 ~ 80 質量%、非極性溶媒 20 ~ 85 質量%、ジドブジン 25 ~ 35 質量%、および着香剤 0.1 ~ 5 質量%である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

配合が、噴射剤 5 ~ 60 質量%、非極性溶媒 15 ~ 98.5 質量%、カルボプロスト 0.05 ~ 5 質量%、および着香剤 0.1 ~ 10 質量%である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

配合が、噴射剤 5 ~ 60 質量%、非極性溶媒 20 ~ 94.8 質量%、テルブタリン 0.5 ~ 6 質量%、および着香剤 0.01 ~ 10% 質量である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

薬理学的な活性化合物を粘膜経路で投与するための、ソフトバイトゼラチンカプセルであって、前記活性化合物は、医薬的に許容される極性溶媒に少なくとも部分的に可溶であって、充填組成物中に充填されており、該充填組成物は、その総量に対して、極性溶媒 25 ~ 99.89 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、および活性化合物 0.01 ~ 65 質量%を含み、および前記活性化合物は、医薬的に許容される非極性溶媒に少なくとも部分的に可溶であって、充填組成物中に充填されており、該充填組成物は、その総量に対して、非極性溶媒 4 ~ 99.99 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、および活性化合物 0.01 ~ 80% 質量を含み、

該活性化合物は、生物学的に活性なペプチド、中枢神経系活性アミン、スルホニル尿素、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、睡眠誘導剤、抗喘息剤、気管支拡張薬、制吐剤、ヒスタミン H-2 受容体拮抗薬、バルビツレート、プロスタグランジン、および中性薬剤

からなる群より選択されるものであり、ただし該組成物は10%以下の水を含むものである、ソフトバ이트ゼラチンカプセル。

【請求項16】

該活性組成物は、サイクロスポリン、クロゼピン、グリブライド、エリスロマイシン、オランダセトロン、シメチジン、フェニトイン、カルボプロスト テロメタミン、および吉草根の、それぞれイオン化されていない形態、または医薬的に許容される塩からなる群より選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

該活性化合物は、イオン化されていない形態、または医薬的に許容されるそれらの塩の遊離塩基として存在する、請求項15に記載のカプセル。

【請求項18】

該着香剤は、合成または天然のペパーミント油、スペアミント油、柑橘油、フルーツフレーバー、または甘味料およびそれらの組み合わせである請求項15に記載のカプセル。

【請求項19】

該充填組成物に対して、0.1~10質量%の着香剤をさらに含む、請求項15に記載のカプセル。

【請求項20】

該充填組成物として、極性溶媒37~98.95質量%、乳化剤0~15質量%、活性化合物0.025~55質量%、および着香剤1~8質量%を含む、請求項15に記載のソフトバ이트ゼラチンカプセル。

【請求項21】

該充填組成物として、極性溶媒44~96.925質量%、乳化剤0~10質量%、活性化合物0.075~50質量%、および着香剤2~6質量%を含む、請求項15に記載のソフトバ이트ゼラチンカプセル。

【請求項22】

該溶媒は、分子量400~1000の低分子量ポリエチレングリコール(PEG)、炭素数2~8のモノおよびポリアルコール、ならびに炭素数7~18の直鎖状または分岐鎖状の炭化水素のアルコールからなる群より選択される、請求項15に記載のカプセル。

【請求項23】

該溶媒は、分子量400~600の低分子量ポリエチレングリコール(PEG)より選択される、請求項15に記載のカプセル。

【請求項24】

非極性溶媒21.5~99.975質量%、乳化剤0~15質量%、活性化合物0.025~70質量%、および着香剤1~8質量%を含む請求項15に記載のカプセル。

【請求項25】

非極性溶媒28.5~97.9質量%、乳化剤0~10質量%、活性化合物0.1~65質量%、および着香剤2~6質量%を含む、請求項15に記載のカプセル。

【請求項26】

該溶媒は、炭素数2~24の脂肪酸の炭素数2~6のエステル、直鎖状または分岐鎖状の炭素数7~18の炭化水素、および炭素数2~6のアルカノイルエステル、および相当する酸のトリグリセリドからなる群より選択される、請求項15に記載のカプセル。

【請求項27】

該充填組成物の配合として、極性溶媒75~99質量%、乳化剤0~20質量%、サイクロスポリン15~25質量%、および0.1~6質量%の着香剤である、請求項15に記載のカプセル。

【請求項28】

該充填組成物の配合として、極性溶媒25~99.89質量%、乳化剤0~20質量%、スマトリプタンコハク酸塩0.01~5質量%、および着香剤0.1~10質量%を含む、請求項15に記載のカプセル。

【請求項29】

該充填組成物の配合として、極性溶媒 30 ~ 89 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、シメチジン塩酸塩 10 ~ 60 質量%、および着香剤 1 ~ 10 質量%を含む、請求項 15 に記載のカプセル。

【請求項 30】

該充填組成物の配合として、極性溶媒 60 ~ 98.5 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、ジメンヒドリネート 0.5 ~ 30 質量%、着香剤 1 ~ 10 質量%を含む、請求項 15 に記載のカプセル。

【請求項 31】

該充填組成物の配合として、極性溶媒 45 ~ 94.9 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、テオフィリン 5.0 ~ 50 質量%、および着香剤 0.5 ~ 5 質量%を含む、請求項 15 に記載のカプセル。

【請求項 32】

該充填組成物の配合として、極性溶媒 7.5 ~ 99.8 質量%、乳化剤 0 ~ 20 質量%、カルニチンマル酸塩 6 ~ 80 質量%、および着香剤 1 ~ 10 質量%を含む、請求項 15 に記載のカプセル。

【請求項 33】

薬理的な活性化合物を粘膜経路で投与するためのバッカルポンプスプレー組成物であって、

前記活性化合物が医薬的に許容される非極性溶媒に溶解する場合、前記組成物は、組成物の総量に対して、非極性溶媒 30 ~ 99.69 質量%、活性化合物 0.005 ~ 55 質量%、および着香剤 0.1 ~ 10 質量%を含み、

該活性化合物は、生物学的に活性なペプチド、中枢神経系活性アミン、スルホニル尿素、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、睡眠誘導剤、抗喘息薬、気管支拡張薬、制吐剤、ヒスタミン H - 2 受容体拮抗薬、バルビツレート、プロスタグランジン、および中性薬剤よりなる群より選択されるものである、バッカルポンプスプレー組成物。

【請求項 34】

薬理的な活性化合物を粘膜経路で投与するためのバッカルポンプスプレー組成物であって、

前記活性化合物は、組成物の総量に対して、非極性溶媒 30 ~ 99.69 質量%、活性化合物 0.005 ~ 55 質量%、および着香剤 0.1 ~ 10 質量%を含み、

該活性化合物は、抗ヒスタミン剤、アルカロイド、ホルモン、ベンゾジアゼピン、および麻薬性鎮痛剤からなる群より選択される、バッカルポンプスプレー組成物。

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 31/5575 (2006.01)	A 6 1 K 31/5575	
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	
A 6 1 K 31/205 (2006.01)	A 6 1 K 31/205	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 3
A 6 1 P 25/26 (2006.01)	A 6 1 P 25/26	
	A 6 1 P 43/00	1 1 2

(72)発明者 ドジャー, ハリー, エイ., ザ・サード

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 0 8 8 2 2, フレミントン, サージェントビル ロード
5 4 8

Fターム(参考) 4C076 AA24 AA56 BB22 CC04 CC15 CC22 CC29 CC32 DD09 DD22
DD26 DD29 DD34 DD37 DD38 DD41 DD46 DD51 DD63 EE23
EE41 EE42 EE53 FF12 FF34 FF68
4C084 AA30 BA09 BA18 BA24 CA05 DA43 MA05 MA13 MA37 NA10
NA11 ZB082 ZB352
4C086 BC07 BC13 BC38 BC55 DA03 DA28 EA17 GA07 MA13 MA37
NA10 NA11 ZA02 ZA05 ZA11 ZA61 ZA62 ZA66 ZB35 ZC44
4C206 AA10 FA14 FA59 MA03 MA05 MA33 MA57 MA76 NA10 NA11
ZA61 ZC33