

(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2017-522293

(P2017-522293A)

(43) 公表日 平成29年8月10日 (2017. 8. 10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/465 (2006. 01)	A 6 1 K 31/465	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/34 (2006. 01)	A 6 1 P 25/34	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/12 (2006. 01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 47/06 (2006. 01)	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/08 (2006. 01)	A 6 1 K 47/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-574909 (P2016-574909)	(71) 出願人	510000482
(86) (22) 出願日	平成27年6月25日 (2015. 6. 25)		カインド・コンシューマー・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年2月20日 (2017. 2. 20)		K I N D C O N S U M E R L I M I T E D
(86) 国際出願番号	PCT/GB2015/051849		英国イーシー1アール・5エイアール、ロンドン、クラーケンウェル・ロード79番
(87) 国際公開番号	W02015/198051	(74) 代理人	100100158
(87) 国際公開日	平成27年12月30日 (2015. 12. 30)		弁理士 鮫島 睦
(31) 優先権主張番号	62/016, 861	(74) 代理人	100150500
(32) 優先日	平成26年6月25日 (2014. 6. 25)		弁理士 森本 靖
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100176474
(31) 優先権主張番号	1411345.0		弁理士 秋山 信彦
(32) 優先日	平成26年6月26日 (2014. 6. 26)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	1412130.5		
(32) 優先日	平成26年7月8日 (2014. 7. 8)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニコチンの投与計画

(57) 【要約】

対象でのタバコ依存症に付随するニコチンの渴望を緩和または防止する方法にて用いるためのニコチンまたはその医薬的に許容される塩と、噴射剤とを含む経口用吸入可能製剤であって、ここで吸入可能製剤の一日の用量が1または複数の加圧容器にて供給され、擬似紙巻きタバコを用いて肺に投与されるためのものであり、その擬似紙巻きタバコが、一のハウジング、1回のチャージの吸入可能製剤を加圧容器から受けて含めるように構成された一のリザーバー、および一の排出バルブを有し、ここで吸入可能製剤のその一日の用量に60mg未満の送達可能な一日の用量のニコチンまたはその医薬的に許容される塩が含まれる、吸入可能製剤を提供する。

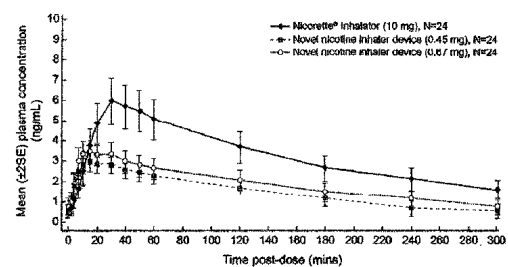


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ニコチンまたはその医薬的に許容される塩および噴射剤を含む経口用吸入可能製剤、
その吸入可能製剤を含有する加圧補充容器、

その製剤を肺内投与するための擬似紙巻きタバコ（一のハウジングと、1回のチャージの吸入可能製剤を加圧容器から受けて含めるように構成される一のリザーバーと、吸入可能製剤を液滴の形態にて噴出するように構成される一の呼吸連動排出バルブとを有し、その液滴の少なくともいくつかは直径が $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下である）を含む擬似紙巻きタバコシステムであって、

ここで該補充容器が $2\text{ mg}\sim 20\text{ mg}$ のニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含有し、その少なくとも60%が肺内投与を通して送達可能である、擬似紙巻きタバコシステム。

10

【請求項 2】

加圧容器が擬似紙巻きタバコ用に約15～30回分のチャージを含む、請求項1に記載のシステム。

【請求項 3】

2回目およびその後のチャージが約 $0.1\sim 1\text{ mg}$ のニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含む、請求項1または請求項2に記載のシステム。

【請求項 4】

2回目およびその後のチャージが約 $0.2\sim 0.7\text{ mg}$ のニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含む、請求項3に記載のシステム。

20

【請求項 5】

最初のチャージが約 1 mg 未満、好ましくは約 0.43 mg 未満、より好ましくは約 $0.02\sim 0.3\text{ mg}$ のニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含む、上記した請求項のいずれかに記載のシステム。

【請求項 6】

噴射剤がHFA、好ましくはHFA-134aである、上記した請求項のいずれかに記載のシステム。

【請求項 7】

製剤が

30

一価アルコール；および

グリコールおよび／またはグリコールエーテルをさらに含み、

一価アルコール：グリコールおよび／またはグリコールエーテルの重量割合が6：1～1：1であることを特徴とする、上記した請求項のいずれかに記載のシステム。

【請求項 8】

一価アルコールがエタノールである、請求項7に記載のシステム。

【請求項 9】

グリコールおよび／またはグリコールエーテルがプロピレングリコールである、請求項7または請求項8に記載のシステム。

【請求項 10】

40

製剤が、その全重量に基づいて：

$0.03\sim 0.05\text{ }\text{w/w}$ のメンソールと、

$0.25\sim 0.4\text{ }\text{w/w}$ のプロピレングリコールと、

$0.9\sim 1\text{ }\text{w/w}$ のエタノールと、

サッカリンと、

(i) $0.025\text{ }\text{w/w}\sim 0.03\text{ }\text{w/w}$ のニコチンまたはその医薬的に許容される塩、

(ii) $0.054\text{ }\text{w/w}\sim 0.058\text{ }\text{w/w}$ のニコチンまたはその医薬的に許容される塩、または

(iii) $0.08\text{ }\text{w/w}\sim 0.088\text{ }\text{w/w}$ のニコチンまたはその医薬的に許容さ

50

れる塩のいずれかとを含み、

残りがHFA-134aであって、ここでニコチンまたはその医薬的に許容される塩のサッカリンに対する割合が9.5:1~8:1%w/wである、上記した請求項のいずれかに記載のシステム。

【請求項11】

ニコチンまたはその医薬的に許容される塩の少なくとも70%が肺内投与を通して送達可能である、上記した請求項のいずれかに記載のシステム。

【請求項12】

ニコチンまたはその医薬的に許容される塩の少なくとも75%が肺内投与を通して送達可能である、上記した請求項のいずれかに記載のシステム。

10

【請求項13】

擬似紙巻きタバコが、排出口のバルブの付近からリザーバーに向かって伸長し、そのリザーバーの容積の少なくとも50%を満たし、吸入可能な組成物を排出口に向かってウィックするように構成されている、キャピラリープラグをさらに含む、上記した請求項のいずれかに記載のシステム。

【請求項14】

呼吸連動バルブが、スプリングにより閉鎖される状態にバイアスかけるバルブ部材と、ダイヤフラムとを有し、そのダイヤフラムは、吸引力が排出口の端部に加えられた場合に、そのダイヤフラムの上方の圧を低くし、バルブ部材をスプリングのバイアル力に対向して持ち上げるように変形し、リザーバーの排出口を選択的に開口し、製剤を排出口の端部で擬似紙巻きタバコから流出させるように配置され；ここで、該スプリングが、そのバルブ部材に隣接する位置からダイヤフラムに沿って該ダイヤフラムを支持するように先端（ここではダイヤフラムから離れて排出口の端部に向かって反対方向に伸長する第2のアームに伸びる）に向かって排出口の端部から離れる方向に伸長する第1アームと、ハウジングと嵌合し、バルブ部材を閉鎖するようにバイアス力を生じさせる第2アームとでU字型を形成する弾性材料のストリップであるところの、上記したいずれかに記載のシステム。

20

【請求項15】

一の投与量のニコチンを健康な人に送達する方法であって、

上記した請求項のいずれか一項に記載のシステムを提供する工程；

30

60mg未満の一日の用量のニコチンを肺内送達経路を通して送達する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項16】

ニコチン依存症の治療に用いるための請求項1ないし14のいずれかに記載のシステムにいて、ニコチンまたはその医薬的に許容される塩および噴射剤を含み、ここで使用者が一日の用量を60mg未満で肺内送達経路を通して受けとる経口用吸入可能製剤。

【請求項17】

ニコチンまたはその医薬的に許容される塩の少なくとも60%を補充容器から使用者に肺内投与を通して送達するための請求項1ないし14のいずれかに記載のシステムの使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ニコチンを含む吸入可能製剤の投与計画に、その投与計画にて該製剤を送達するための装置に関する。

【背景技術】

【0002】

喫煙は、ニコチンにより惹起される快楽に付随する常習的活動であり、喫煙者の習慣および風習により強化される。これらの属性が合わさって、一酸化炭素、タール、およびタバコの他の燃焼生成物は健康に多くの悪影響があるにも拘わらず、喫煙を止めることを極

50

めて困難なものとなる。健康に有害なものはニコチンそれ自体ではなく、どちらかと言えばタバコの煙の副生成物である。

【0003】

近年では、効果的なニコチン置換療法（NRT）に用いるための、ニコチン皮膚パッチ、ニコチンガム、ニコチンカートリッジ、およびニコチンインヘイラーなどの禁煙補助剤が市場に多数存在する。これらの補助剤は、危険な副生成物を伴うことなく、タバコの煙により提供される血中のニコチン含量の増加を達成しようとする。NRTの様々なモードの中で、ニコチンインヘイラーが喫煙の風習を最も綿密に再現している。一連のニコチンインヘイラーは「ペポライザー」または「電子紙巻きタバコ」と称される。従来の紙巻きタバコの場合と同様に、電子「e」紙巻きタバコにおいても、ニコチンが経口的に使用者に送達されるためには（従来の巻きタバコの場合には燃焼させるために、またはe紙巻きタバコの場合には気化させるために）加熱されなければならない。かかる加熱は、アルデヒド、ケトン、ニトロソアミンおよび重金属などの有害な副生成物の生成をもたらし、その場合、それらも吸入を通して使用者に送達される。かくして、e紙巻きタバコのNRTとしての使用には健康上の影響が生じる可能性がある。

【0004】

気化を必要としないニコチンインヘイラーが市場で利用可能である。これらのインヘイラーは、ニコチン製剤をポリエチレン製の多孔性プラグと合わせた、例えば、ニコレット（Nicorette）（登録商標）インヘイレーターにて提供される。多孔性プラグのインヘイラーは10mgまたは15mgのカートリッジで利用可能であるが、ニコチンの送達量はそのカートリッジに含まれる量よりも著しく少ない。これは、一般的な使用では、ニコチンの多くがポリエチレンのプラグに吸着して残るからである。例えば、集中して使用を20分間行って、10mgのカートリッジから平均で4mgのニコチンが放出される（Hukkanenら、Pharmacol. Rev. 2005, 57, 79）。しかしながら、多孔性プラグのインヘイラーのカートリッジより送達されるニコチン量の分布は変化が大きい。送達量は、カートリッジに付き1.3mgから6.2mgの範囲にある。さらには、ニコチンのポリエチレンプラグからの放出特性は温度依存性が高い。その送達量は温度が10℃上昇する毎に35%増加する。

【0005】

ニコチンの有する薬物動態プロファイルのため、それが多孔性プラグのインヘイラーにより使用者に送達される場合には、ニコチン依存症に付随する渴望を緩和するのに、かかる型のインヘイラーでは、10mgのカートリッジを一日当たり最大で12本、15mgのカートリッジでは一日当たり最大で6本とする投与計画が必要とされる。かかる高強度のニコチン製剤をそのように高い頻度で使用することは安全性について懸念を引き起こす。送達されるニコチン量の変動性が大きいこと、およびその温度依存性を鑑みれば、渴望を緩和するのに必要とされる投与計画の下で、高温の環境にて、例えば37℃以上の温度で、多孔性プラグのインヘイラーを用いることは、一日当たり合計で60mgより多くの量を送達することに至りうる。かかる高レベルのニコチンを毎日摂取することは使用者をニコチンの中毒量または致死量に曝す危険を冒す：ニコチンの最低致死量は30mgほどの低量であると報告されている。この危険は使用者のニコチン代謝作用の損傷を悪化させる。さらには、多孔性プラグのインヘイラーにより供給されるニコチンの高かつ一貫性のない用量での使用は、結果として、血漿中のニコチン濃度を高くし、最終的にニコチン依存症を長期化させ、禁煙の成功率を低くしうる。

【0006】

従来技術における固有の問題を克服する吸入可能なNRTのための投与計画を提供する必要がある。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、NRTに用いるための改善された製剤、治療適用および投与計画を提供する。かくして、本発明は、（1）対象でのタバコ依存症に付随するニコチンの渴望を緩和ま

たは防止する方法、または（２）対象でのタバコ依存症に付随する禁断症状を緩和または防止する方法、あるいは（３）対象にて吸い込まれたタバコの煙の消費を軽減または防止する方法、において使用するための吸入可能なニコチン製剤を一日の用量で含む投与計画であって、ここでその一日の用量がニコチンまたはその医薬的に許容される塩を 60 mg よりも少ない送達可能な一日の用量からなる投与計画を提供する。

【0008】

一の実施態様において、本発明は、対象でのタバコ依存症に付随するニコチンの渴望を緩和または防止する方法にて用いるためのニコチンまたはその医薬的に許容される塩と、噴射剤とを含む経口用吸入可能製剤であって、ここで吸入可能製剤の一日の用量が１または複数の加圧容器にて供給され、擬似紙巻きタバコを用いて肺に投与されるためのものであり、その擬似紙巻きタバコが、一のハウジング、１回のチャージの吸入可能製剤を加圧容器から受けて含めるように構成された一のリザーバー、および一の排出バルブを有し、ここで吸入可能製剤のその一日の用量に 60 mg 未満の送達可能な一日の用量のニコチンまたはその医薬的に許容される塩が含まれる、吸入可能製剤を提供する。

10

【0009】

本明細書に記載の各々の態様または実施態様は、相容れないと明確に指示されない限り、他のいずれの態様または実施態様と組み合わせられてもよい。特に、「好ましい」または「有利である」と指示されるいずれの特徴も、「好ましい」または「有利である」と指示される他のいずれの特徴と組み合わせられてもよい。

【0010】

意外にも、本発明の吸入可能なニコチン製剤が、ほとんど変わらない用量のニコチンを使用者に送達し、本発明の方法にて使用された場合に、既知の経口的に吸入可能な NRT モードで使用されるよりも低用量のニコチンを用いて、タバコ依存症に付随するニコチンの渴望を緩和または防止する能力を有することが見出された。本発明の製剤は、それが本発明の投与計画に従って投与された場合に、投与されたニコチンの生理作用への精神的励みとなる、喫煙に伴う多くの風習を再現する能力を有する。このことは、現存する経口的に吸入可能なニコチン製剤で既知の投与計画にて同じレベルの寛解を達成するのに必要とされる用量よりも少ない量のニコチンを用いて、タバコ依存症に付随するニコチンの渴望または禁断症状を効果的に寛解することを可能とする。

20

【0011】

さらには、本発明の投与計画の各吸入により送達される用量は略一定であり、温度に依存しない。かくして、使用者を一日に 60 mg を越えて潜在的に送達可能な用量のニコチンに曝すことなく、ニコチンの渴望を緩和または防止するのに十分な投与計画を提供することが可能である。

30

【0012】

本発明のもう一つ別の態様において、対象でのタバコ依存症に付随する禁断症状を緩和または防止する方法にて用いるためのニコチンまたはその医薬的に許容される塩と、噴射剤とを含む経口用吸入可能製剤であって、ここで吸入可能製剤の一日の用量が１または複数の加圧容器にて供給され、擬似紙巻きタバコを用いて肺に投与されるためのものであり、その擬似紙巻きタバコが、一のハウジング、１回のチャージの吸入可能製剤を加圧容器から受けて含めるように構成された一のリザーバー、および一の排出バルブを有し、吸入可能製剤のその一日の用量に 60 mg 未満の送達可能な一日の用量のニコチンまたはその医薬的に許容される塩が含まれる、吸入可能製剤を提供する。その吸入可能製剤の一日の用量がニコチンまたはその医薬的に許容される塩を 60 mg 未満の送達可能な一日の用量で含む、吸入可能製剤を提供する。

40

【0013】

本発明のもう一つ別の態様において、対象にて吸い込まれたタバコの煙の消費を軽減または防止する方法にて用いるためのニコチンまたはその医薬的に許容される塩と、噴射剤とを含む経口用吸入可能製剤であって、ここで吸入可能製剤の一日の用量が１または複数の加圧容器にて供給され、擬似紙巻きタバコを用いて肺に投与されるためのものであり、

50

その擬似紙巻きタバコが、一のハウジング、1回のチャージの吸入可能製剤を加圧容器から受けて含めるように構成された一のリザーバー、および一の排出バルブを有し、ここで吸入可能製剤のその一日の用量に60mg未満の送達可能な一日の用量のニコチンまたはその医薬的に許容される塩が含まれる、吸入可能製剤を提供する。

【0014】

さらなる実施態様においては、本発明は、対象でのタバコ依存症に付随するニコチンの渴望を緩和または防止する方法であって、ニコチンまたはその医薬的に許容される塩と、噴射剤とを含む経口用吸入可能製剤を該対象に投与する工程を含み、ここで吸入可能製剤の一日の用量が1または複数の加圧容器にて供給され、その吸入可能製剤が擬似紙巻きタバコを用いて肺に投与されるためのものであり、その擬似紙巻きタバコが、一のハウジング、1回のチャージの吸入可能製剤を加圧容器から受けて含めるように構成された一のリザーバー、および一の排出バルブを有し、ここで吸入可能製剤のその一日の用量に60mg未満の送達可能な一日の用量のニコチンまたはその医薬的に許容される塩が含まれる、方法に関する。

10

【0015】

さらなる実施態様においては、本発明は、対象でのタバコ依存症に付随する禁断症状を緩和または防止する方法であって、ニコチンまたはその医薬的に許容される塩と、噴射剤とからなる経口用吸入可能製剤を該対象に投与する工程を含み、ここで吸入可能製剤の一日の用量が1または複数の加圧容器にて供給され、その吸入可能製剤が擬似紙巻きタバコを用いて肺に投与されるためのものであり、その擬似紙巻きタバコが、一のハウジング、1回のチャージの吸入可能製剤を加圧容器から受けて含めるように構成された一のリザーバー、および一の排出バルブを有し、ここで吸入可能製剤のその一日の用量に60mg未満の送達可能な一日の用量のニコチンまたはその医薬的に許容される塩が含まれる、方法に関する。

20

【0016】

さらなる実施態様においては、本発明は、対象にて吸い込まれたタバコの煙の消費を軽減または防止する方法であって、ニコチンまたはその医薬的に許容される塩と、噴射剤とからなる経口用吸入可能製剤を該対象に投与する工程を含み、ここで吸入可能製剤の一日の用量が1または複数の加圧容器にて供給され、その吸入可能製剤が擬似紙巻きタバコを用いて肺に投与されるためのものであり、その擬似紙巻きタバコが、一のハウジング、1回のチャージの吸入可能製剤を加圧容器から受けて含めるように構成された一のリザーバー、および一の排出バルブを有し、ここで吸入可能製剤のその一日の用量に60mg未満の送達可能な一日の用量のニコチンまたはその医薬的に許容される塩が含まれる、方法に関する。

30

【発明を実施するための形態】

【0017】

本明細書にて使用される「直径」なる語は、液滴の最大の寸法を包含する。本明細書にて言及される液滴径は、マルバーン・スプレーテック (Malvern Spraytec) 装置を用いて測定されてもよい。

【0018】

本明細書にて使用される「Dv10」なる語は、製剤中で10容量%未満の液滴のその直径がより小さな直径を有することをいう。本明細書にて使用される「Dv50」なる語は、製剤中で50容量%未満の液滴の直径がより小さな直径を有することをいう。本明細書にて使用される「Dv90」なる語は、製剤中で90容量%未満の液滴の直径がより小さな直径を有することをいう。Dv10、Dv50およびDv90値は、マルバーン・スプレーテック装置を用いて測定されてもよい。

40

【0019】

本明細書にて使用される「ニコチン遊離塩基」なる語は、高いpHレベルで、すなわち7よりも大きなpHレベルで優位を占めるニコチンの形態をいう。

【0020】

50

本明細書にて使用される「 C_{max} 」なる語は、対象の血流中で測定される化合物の、この場合にはニコチンの最大濃度をいう。

【0021】

本明細書にて使用される「 t_{max} 」なる語は、化合物を投与してから C_{max} に達するまでに要した時間をいう。

【0022】

「患者」、「対象」および「使用者」なる語は、本明細書にて互換的に用いられており、NRTが適用されている動物、好ましくはヒトをいう。

【0023】

「送達可能な一日の用量」なる語は、24時間にわたって使用者の肺に投与されるニコチンの累積量を意味する。本発明の態様によれば、吸入可能製剤は擬似紙巻きタバコの加圧容器からリザーバーにその2つの装置の圧力の勾配作用により放出される。ニコチンの送達可能な一日の用量は、リフィル(refil)の間に製剤が漏れ出ることを考慮して、擬似紙巻きタバコの空のリザーバーを反復してチャージすることを通して、加圧容器から使用者に移されうるニコチンの量である。

【0024】

本発明にて開示される構成要素またはその好ましい実施態様を取り入れる場合、「一」、「その」および「該」なる冠詞は、1または複数の構成要素があることを意味するものとする。「からなる」、「含む」および「有する」なる語は、包括的であり、列挙される構成要素以外の他の構成要素があってもよいことを意味するものとする。

【0025】

本発明の一の実施態様によれば、1または複数の加圧容器に含まれる一日の用量のニコチンまたはその医薬的に許容される塩の総含量は、0.2mg以上であり、75mg、70mg、65mg、60mg、55mg、50mg、45mg、40mg、35mg、30mg、25mg、20mg、19mg、18mg、17mg、16mg、15mg、14mg、13mg、12mg、11mg、10mg、9.5mg、9mg、8.5mg、8mg、7.5mg、7mg、6.5mg、6mg、5.5mg、5mg、4.5mg、4mg、3.5mg、3mg、2.5mg、2mg、1.5mg、1mg、0.9mg、0.8mg、0.7mg、0.6mg、0.5mg、0.45mg、0.4mg、0.35mg、0.3mgまたは0.25mgを越えない。

【0026】

本発明の実施態様において、ニコチンまたはその医薬的に許容される塩の送達可能な一日の用量は、1または複数の加圧容器にて供給される吸入可能製剤中に含まれるニコチンまたはその医薬的に許容される塩の総用量の少なくとも60%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%である。

【0027】

本発明の一の態様において、吸入可能製剤の一日の用量は、0.2mg以上であり、60mg、55mg、50mg、45mg、40mg、35mg、30mg、25mg、20mg、19mg、18mg、17mg、16mg、15mg、14mg、13mg、12mg、11mg、10mg、9.5mg、9mg、8.5mg、8mg、7.5mg、7mg、6.5mg、6mg、5.5mg、5mg、4.5mg、4mg、3.5mg、3mg、2.5mg、2mg、1.5mg、1mg、0.9mg、0.8mg、0.7mg、0.6mg、0.5mg、0.45mg、0.4mg、0.35mg、0.3mg、0.25mgまたは0.2mgを越えない送達可能な一日の用量を含む。好ましい実施態様において、送達可能な一日の用量は40mg以下、好ましくは20mg以下、より好ましくは18mg以下である。

【0028】

本発明の製剤、装置、投与方法および投与計画の特に有利な点は、その製剤等が、タバコの煙中に発生し、加えて使用者にとって中毒性のあることが分かっており、またこれから生まれる胎児または授乳中の乳児にも大きく悪影響を及ぼし得る、有害な化学物質を含

有または生成しないことである。かくして、本明細書に記載の製剤、装置、投与方法および投与方法は、妊娠、または授乳中のいずれかの対象にてタバコ依存症に伴うニコチンの渴望の効果的な治療方法を提供する。従って、本発明の実施態様において、妊娠対象、または授乳対象にて喫煙に伴うニコチンの渴望を緩和または防止する方法にて用いるための本明細書に記載の製剤、装置、投与方法および投与計画が提供される。本発明のもう一つ別の実施態様において、妊娠対象、または授乳対象にて喫煙に伴う禁断症状を緩和または防止する方法にて用いるための本明細書に記載の製剤、装置、投与方法および投与計画が提供される。本発明のもう一つ別の実施態様において、妊娠対象、または授乳対象にて吸入されたタバコの煙の消費を軽減または防止する方法にて用いるための本明細書に記載の製剤、装置、投与方法および投与計画が提供される。

10

【0029】

本発明の実施態様において、対象は本明細書に記載の一日の用量よりも少量の用量を自分で自由に投与することができ、その本明細書に記載の一日の用量は一日の最大用量である。

【0030】

本発明の一の態様において、ニコチンまたはその医薬的に許容される塩の送達可能な用量は、実質的に温度に依存していない。本発明の一の実施態様において、送達可能な用量は約15℃～約50℃、好ましくは約20℃～約30℃の温度範囲にわたって一定のままである。従って、発明の実施態様において、本発明の方法および投与計画は50℃以下、好ましくは37℃以下、より好ましくは30℃以下の温度で実施される。

20

【0031】

本発明の実施態様において、加圧容器は、約2mg～約30mg、または約2mg～約25mg、または約2mg～約20mg、または約3mg～約19mg、または約4mg～約18mg、または約5mg～約17mg、または約6mg～約16mg、または約7mg～約15mg、または約8mg～約14mg、または約8mg～約13mg、または約8mg～約12mg、または約8mg～約11mg、または約9mg～約10mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含んでもよい。好ましい実施態様において、その加圧容器は、約15mg～約20mg、好ましくは約16mg～約18mg、より好ましくは約17mg～約18mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含んでもよい。もう一つ別の好ましい実施態様において、加圧容器は、約7mg～約14mg、好ましくは約8mg～約13mg、より好ましくは約11mg～約12mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含んでもよい。もう一つ別の好ましい実施態様において、加圧容器は、約2mg～約7mg、好ましくは約3mg～約6mg、より好ましくは約4mg～約5mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含んでもよい。

30

【0032】

本発明によれば、加圧容器により供給されるニコチンまたはその医薬的に許容される塩の送達可能な用量は、加圧容器に含有されるニコチンまたはその医薬的に許容される塩の総量の少なくとも60%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも78%である。

【0033】

特に好ましい実施態様において、加圧容器は、約16mg～約18mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含み、加圧容器に含有されるニコチンまたはその医薬的に許容される塩の総量の少なくとも75%、好ましくは少なくとも78%の送達可能な用量を提供する。もう一つ別の好ましい実施態様において、加圧容器は、約11mg～約12mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含み、加圧容器に含有されるニコチンまたはその医薬的に許容される塩の総量の少なくとも75%、好ましくは少なくとも78%の送達可能な用量を提供する。もう一つ別の好ましい実施態様において、加圧容器は、約4mg～約5mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含み、加圧容器に含有されるニコチンまたはその医薬的に許容される塩の総量の少なくとも75%、好ましくは少なくとも78%の送達可能な用量を提供する。

40

50

【0034】

1 または複数の加圧容器は、本発明に係る吸入可能製剤の送達可能な一日の用量に不可欠な数の加圧容器で構成されてもよい。本発明の好ましい実施態様において、ニコチンの総量は本発明の送達可能な一日の用量が2つの加圧容器にて供給されるような量である。もう一つ別の好ましい実施態様において、加圧容器は約2mg～約7mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含み、吸入可能製剤の送達可能な一日の用量は5個の加圧容器にて供給されるか、あるいはまた4個の加圧容器にて供給される。

【0035】

本発明の実施態様において、加圧容器は約5回ないし約40回分のチャージを含み、ここで1回のチャージは擬似紙巻きタバコのリザーバーを満たすのに必要とされる吸入可能製剤の量である。好ましい実施態様において、加圧容器は約10回分のチャージないし約35回分のチャージを含むか、または約15回分のチャージないし約30回分のチャージを含むか、または約17回分のチャージないし約25回分のチャージの吸入可能製剤を含む。好ましい実施態様において、加圧容器は約20回分のチャージの吸入可能製剤を含む。

10

【0036】

本発明の一の実施態様において、各チャージは、約0.1mg～1mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩、または約0.2mg～0.9mg、または約0.3mg～0.8mg、または約0.3mg～0.7mg、または約0.4mg～0.6mg、または約0.4mg～0.5mg、または約0.4～0.6mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含む。好ましい実施態様において、各チャージは、約0.66mg～0.69mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩、または約0.43mg～0.45mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩、または約0.21mg～0.23mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含む。

20

【0037】

本発明の一の実施態様において、本発明の擬似紙巻きタバコに付与される第1のチャージは、第2のチャージおよびその後のチャージよりも少量のニコチンを含む。このように、本発明の実施態様において、第1のチャージは約1mgよりも少量の、好ましくは約0.43mgよりも少量の、より好ましくは約0.02～0.3mgよりも少量のニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含む。これらの実施態様において、第2のチャージおよびその後のチャージは約0.1mg～1mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩、または約0.2mg～0.9mg、または約0.3mg～0.8mg、または約0.3mg～0.7mg、または約0.4mg～0.6mg、または約0.4mg～0.5mg、または約0.4～0.6mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含んでもよい：ただし、第1のチャージのニコチン含量は第2のチャージおよびその後のチャージよりも少量である。好ましい実施態様において、第1のチャージは、第2のチャージおよびその後のチャージよりもニコチンまたはその医薬的に許容される塩を少量で含み、ここで第2のチャージおよびその後のチャージは約0.66mg～0.69mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩、または約0.43mg～0.45mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩、または約0.21mg～0.23mgのニコチンまたはその医薬的に許容される塩を含む。

30

40

【0038】

本発明の好ましい実施態様において、各チャージは、約5～15回分の吸入、好ましくは約6～12回分の吸入、より好ましくは約7～10回分の吸入、より好ましくは約8回分の吸入または約9回分の吸入成分を含有する。好ましい実施態様において、各チャージは約1回分の吸入／0.05分間ないし1回分の吸入／2分間、好ましくは約1回分の吸入／0.1分間～1回分の吸入、好ましくは約1回分の吸入／0.2分間～1回分の吸入／0.5分間、より好ましくは約1回分の吸入／0.25分間の速度で消費される。本発明の好ましい実施態様において、各チャージは10分間まで、または6分間まで、あるいは5分間までの、好ましくは4分間まで、より好ましくは3分間まで、より好ましくは2分間

50

までの時間で消費される。

【0039】

本発明の好ましい実施態様において、経口用吸入可能製剤は、
ニコチンあるいはその医薬的に許容される誘導体または塩；
噴射剤；
一価アルコール；および
グリコール、および／またはグリコールエーテル

を含み、一価アルコール：グリコールおよび／またはグリコールエーテルの重量割合が6：1～1：1であることを特徴とする。

【0040】

10

グリコールおよび／またはグリコールエーテルはニコチンあるいはその医薬的に許容される誘導体または塩を製剤中に溶解させる補助に供する。これにより、使用者に送達された場合に刺激を惹起しうる、ニコチン（あるいはあるとすれば、サッカリンなどの他の添加剤）の沈殿が製剤中に生じることが回避される。さらには、グリコールまたはグリコールエーテルの存在は、経時的に生じるニコチンの分解を減少させ、それによって製剤の長期安定性または「貯蔵期間」の向上が図られる。

【0041】

20

一価アルコールはグリコールまたはグリコールエーテルよりも粘性が低い。従って、その製剤は、一価アルコールが配合されていない製剤と比べて、径の小さい液滴を形成することができる。本発明者らは、意外にも、一価アルコールとグリコールおよび／またはグリコールエーテルとを上記される特定の割合とすることで、長期安定性（例えば、該製剤は2～40℃の温度で少なくとも1週間は単一相のままである）と大きさが小さな液滴とをその両方を望ましい組み合わせで有する製剤が得られることを見出した。

【0042】

30

有利なことに、一価アルコール：グリコールまたはグリコールエーテルの割合が従来の加圧式用量計量インヘイラー（pMDI）を通して送達されると、製剤は液滴の形態で送達され、その内のいくらか（例えば、少なくとも10容量%など）は、直径が10μm未満、典型的には5μm未満である。典型的には、液滴の大部分（例えば、少なくとも50容量%など）は直径が5μm未満であり、典型的には実質的に全て（例えば、少なくとも90容量%、あるいは少なくとも95容量%など）の液滴は直径が5μm未満である。有利には、経口的に投与される場合、大きさが10μm未満の液滴は、例えば、中咽頭でよりも肺中で堆積する傾向がある。従って、ニコチンの少なくともいくらか（例えば、少なくとも10%w/wなど）、典型的には実質的に全て（例えば、少なくとも90%w/w）は、肺経路を通して血流に入る。このことは、経口的に吸入される場合に、該製剤が、先のニコチン製剤と比べて、従来の紙巻きタバコの薬物動態プロファイルをより模倣し得ることを意味する。該製剤は経口的に投与されてもよく、従来の紙巻きタバコの薬物動態プロファイルを模倣しうるため、NRTで用いるのに、あるいは従来の紙巻きタバコの代替として気晴らしに喫煙するのに特に効果的である。

【0043】

40

典型的には、液滴の少なくともいくらか（例えば、少なくとも10容量%など）は大きさが0.5～3μmである。かかる液滴は肺深部に（in the deep lung）沈着することができる。従って、特に肺経路を通して血流に入ることができる。典型的には、液滴の少なくともいくらか（例えば、少なくとも10容量%）は、直径が0.4～0.5μmである。かかる液滴は、とりわけ、従来の紙巻きタバコの煙がその平均粒径が0.4～0.5μmの範囲にあるため、従来の紙巻きタバコの薬物動態プロファイルを模倣することができる。

【0044】

本発明の製剤が下記の一の擬似紙巻きタバコを通して使用者に送達される場合に、該液滴は、次の液滴の大きさプロファイル：

20μm未満、典型的には5μm未満、より典型的には3μm未満、さらにより典型的には2.9μm未満のDv90、および／または

50

6 μm 未満、典型的には0.8 μm 未満、より典型的には0.7 μm 未満、さらにより典型的には0.6 μm 未満のDv50、および／または

2 μm 未満、典型的には0.3 μm 未満、より典型的には0.25 μm 未満、さらにより典型的には0.2 μm 未満のDv10を示してもよい。

【0045】

この特定の液滴サイズプロファイルはタバコの煙の粒径プロファイルと類似する。従って、送達される製剤の薬物動態プロファイルは従来の紙巻きタバコの薬物動態プロファイルを密接に模倣する。特に、該製剤の使用者への送達は、短い t_{max} で、すなわち最初の吸入からニコチンの血漿中最大レベルに至るまで短い時間で、高濃度のニコチンの長期にわたるピークを生成する。結果として、該製剤はNRTに用いるのに極めて効果的であり、経口的に吸入可能な他のNRTの方法よりも送達可能な少ない用量のニコチンで、タバコ依存症に付随するニコチンの渴望を、またはタバコ依存症に付随する禁断症状を効果的に軽減することができる。

【0046】

いずれの適切なニコチン源を利用してもよい。例えば、ニコチンはニコチン遊離塩基であっても、ニコチン誘導体および／またはニコチン塩であってもよい。ニコチン遊離塩基が利用されるならば、それは液体形態で利用されてもよい。ニコチン塩が利用されるならば、それは溶液の形態にて利用されてもよい。適切なニコチン塩として、次の酸：酢酸、プロピオン酸、1,2-酪酸、メチル酪酸、吉草酸、ラウリン酸、パルミチン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、アルギン酸、塩酸、塩化白金酸、タングストケイ酸、ピルビン酸、グルタミン酸およびアスパラギン酸で形成される塩が挙げられる。ニコチン・二酒石酸塩・無水物などの他のニコチン塩も利用され得る。2種またはそれ以上のニコチン塩の混合物が利用されてもよい。ニコチン塩はまた、リボソームのカプセルに入れたものであってもよい。かかるカプセル封入は、ニコチンの沈降を生じさせることなく、製剤のニコチン濃度をさらに増加させることができるかもしれない。本明細書にて使用される際のニコチンまたはその医薬的に許容される塩の重量は、ニコチンが遊離塩基の形態である場合をいう。従って、ニコチン塩が利用される場合、遊離塩基の重量に等しいモル数を計算する必要がある。

【0047】

上記されるように、一価アルコール：グリコールまたはグリコールエーテルの重量割合は、安定性と、所望の液滴サイズプロファイルの両方の組み合わせをもたらす。好ましくは、一価アルコール：グリコールまたはグリコールエーテルの重量割合は、5：1～1.5：1、好ましくは4：1～2：1、より好ましくは3：1～2.5：1、さらにより好ましくは約2.8：1である。

【0048】

グリコールおよび／またはグリコールエーテルは、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコールおよびポリエチレングリコール（PEG）あるいはその2またはそれ以上の組み合わせより選択されてもよい。適切には、ポリエチレングリコールは分子量が20,000 g/mol未満であってもよい。適切なポリエチレングリコールの一例がPEG 400である。好ましくは、グリコールまたはグリコールエーテルはプロピレングリコールである。プロピレングリコールは特に望ましい液滴サイズプロファイルの製剤を提供し、賦形剤の溶媒和の強化をもたらす、賦形剤の分解を減らす。好ましくは、該製剤は、その全重量に基づいて、0.1～2 w/w%、好ましくは0.1～1 w/w%、より好ましくは0.2～0.5 w/w%、さらにより好ましくは0.25～0.4 w/w%、その上さらにより好ましくは約0.34 w/w%のプロピレングリコールを含む。プロピレングリコールはヒトが食用するのに安全であることが知られているが、吸入された高レベルのプロピレングリコールに長期間にわたって暴露することは白血球の数の減少をもたらすという報告されている。かくして、本発明の一の実施態様において、1または複数の加圧容器は、送達可能な一日の用量にて1000 mg未満、好ましくは500 mg未満、より好ましくは

200mg未満、さらに好ましくは150mg未満のプロピレングリコールを含む。

【0049】

好ましくは、一価アルコールはエタノールである。エタノールは、グリコールまたはグリコールエーテルと比べて、粘度が特に低く、従って製剤が粒径の小さな液滴を形成させるのに特に効果的である。加えて、エタノールは安価で、有害性は相対的に低く、入手が容易である。好ましくは、該製剤は、その全重量に基づいて、0.5~1.5%w/w、好ましくは0.7~1.3%w/w、より好ましくは0.9~1%w/w、さらにより好ましくは約0.95%w/wのエタノールを含む。

【0050】

好ましくは、該製剤はヒトTAS2R苦味受容体のアゴニストをさらに含む。ヒトTAS2R苦味受容体のアゴニストを用いることで気管支拡張が誘発され、結果的に送達に関連する咳き込みの度合いが減少する。従って、該製剤はほとんど刺激を生じさせないため、使用者はその製剤をさらに許容することができる。

【0051】

ヒトTAS2R苦味受容体のアゴニストは自然界に存在する化合物であっても合成化合物であってもよい。適切な自然界に存在する化合物の例として、アブシンチン、アロイン、アマロゲンチン、アンドログラホリド、アルボレスチン、アルグラビン、アルテモリン、カンフル、カスカリリン、クニシン、クリスポリド、エチルピラジン、ファルカリンジオール、ヘリシン、フムロン異性体、リモニン、ノスカピン、パバベリン、パルテノライド、クアシン、シニグリンおよびチアミンが挙げられる。適切な合成化合物の例として、アセスルファムK、ベンゾイン、カリソプロドール、クロロキン、クロモリン、ダブソン、安息香酸デナトニウム、ジメチルチオホルムアミド、ジフェンヒドラミン、ジビニルスルホキシド、ファモチジン、サッカリン、安息香酸ナトリウム、およびシクラミン酸ナトリウムが挙げられる。

【0052】

好ましくは、該ヒトTAS2R苦味受容体のアゴニストはサッカリンである。サッカリンはヒトTAS2R苦味受容体のアゴニストとして特に効果的であり、該製剤に容易に溶けることができ、入手が容易で、該製剤に望ましい風味プロファイルを付与する。好ましくは、ニコチンあるいはその医薬的に許容される誘導体または塩：サッカリンの重量比は、12:1~5.5:1、好ましくは11:1~6:1、より好ましくは10:1~7:1、さらにより好ましくは9.5:1~8:1、さらにより好ましくは約8.75:1である。サッカリンのレベルが低いと、製剤に許容できない耐容性を付与する。サッカリンのレベルが高いと、許容できる耐容性を付与するが、その高レベルは製剤中でサッカリンの沈殿物の形成をもたらし、その製剤が使用者に投与される場合に刺激を、あるいは該製剤が擬似紙巻きタバコに組み込まれると遮断を生じさせるため、疎んじられる。かかる比率もまた該製剤に最適化風味プロファイルを付与する。

【0053】

噴射剤は、ハイドロフルオロカーボン、好ましくはハイドロフルオロアルカン、さらにより好ましくは1,1,2,2-テトラフルオロエタン(HFA-134a)または1,1,1,2,3,3-ヘプタフルオロプロパン(HFC-227)であってもよい。かかる化合物は噴射剤として特に効果的であり、人体に対して有害な作用は何もない。

【0054】

該製剤は、その全重量に基づいて、少なくとも60%w/w、好ましくは90~99.5%w/w、好ましくは96~99%w/w、より好ましくは98~99%w/wの噴射剤を含んでもよい。該噴射剤は液化されているのが好ましい。

【0055】

該製剤はフレーバー成分をさらにも含む。ニコチンは、焼けるような味覚を時に惹起し得る、苦く長続きする風味を有する。フレーバー成分の使用はこの風味をマスクし得る。適切なフレーバー成分は、典型的には、タバコに添加されるフレーバー成分を包含する。例として、カロテノイド生成物、アルケノール、アルデヒド、エステルおよびデル

10

20

30

40

50

ターラクトンフレーバー構成成分が挙げられる。適切なカロテノイド生成物として、ベータイオノン、アルファイオノン、ベーターダマスコン、ベーターダマスセノン、オキソーエデュラン I、オキソーエデュラン II、テアスピロン、4-オキソーベターイオノン、3-オキソーアルファイオノン、ジヒドロアクチノジオリド、4-オキソイソホロン、サフラナール、ベーターシクロシトラールが挙げられる。適切なアルケノールとして、 $C_4 \sim C_{10}$ アルケノール、好ましくは $C_5 \sim C_8$ アルケノールが挙げられる。具体的な例として、シス-2-ペンテン-1-オール、シス-2-ヘキセン-1-オール、トランス-2-ヘキセン-1-オール、トランス-2-ヘキセン-1-オール、シス-3-ヘキセン-1-オール、トランス-3-ヘキセン-1-オール、トランス-2-ヘプテン-1-オール、シス-3-ヘプテン-1-オール、トランス-3-ヘプテン-1-オール、シス-4-ヘプテン-1-オール、トランス-2-オクテン-1-オール、シス-3-オクテン-1-オール、シス-5-オクテン-1-オール、1-オクテン-3-オールおよび3-オクテン-2-オールが挙げられる。適切なアルデヒドとして、ベンズアルデヒド、グルコースおよび桂皮アルデヒドが挙げられる。適切なエステルとして、ヘキサン酸アリル、酢酸ベンジル、酢酸ボルニル、酪酸ブチル、酪酸エチル、ヘキサン酸エチル、シンナミン酸エチル、ギ酸エチル、ヘプタン酸エチル、イソ吉草酸エチル、乳酸エチル、ノナン酸エチル、吉草酸エチル、酢酸ゲラニル、酪酸ゲラニル、酢酸イソブチル、ギ酸イソブチル、酢酸イソアミル、酢酸イソプロピル、酢酸リナリル、酪酸リナリル、ギ酸リナリル、酢酸メチル、アントラニル酸メチル、安息香酸メチル、酢酸メチルベンジル、酪酸メチル、シンナミン酸メチル、ペンタン酸メチル、酢酸メチルフエニル、サリチル酸メチル（冬緑油）、カプリル酸ノニル、酢酸オクチル、酪酸オクチル、酢酸アミル（酢酸ペンチル）、ヘキサン酸ペンチル、ペンタン酸ペンチル、エタン酸プロピル、イソ酪酸プロピル、酪酸テルペニル、ギ酸エチル、酢酸エチル、プロピロン酸エチル、酪酸エチル、吉草酸エチル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、オクタン酸エチル、ノナン酸エチル、デカン酸エチル、ドデカン酸エチル、ミリスチン酸エチル、パルミチン酸エチルが挙げられる。適切なデルターラクトンフレーバー構成成分として、デルターヘキサラクトン、デルターオクタラクトン、デルターノナラクトン、デルターデカラクトン、デルターウンデカラクトン、デルタードデカラクトン、マソイアラクトン、ジャスミンラクトンおよび6-ペンチル-アルファピロンが挙げられる。フレーバー成分は、不快なニコチンの風味を消すのに役立ち得る。

10

20

30

【0056】

フレーバー成分は、好ましくは、メンソールおよび／またはバニリンである。メンソールの配合は、サッカリンと一緒にあって、使用者が感じる刺激を減らす。好ましくは、該製剤は、その全重量に基づいて、0.1%w/wまでの、好ましくは0.01%w/w~0.08%w/wまでの、より好ましくは0.02%w/w~0.06%w/w、さらにより好ましくは0.03%w/w~0.05%w/w、その上さらにより好ましくは約0.04%w/wのメンソールを含む。

【0057】

該製剤は、その全重量に基づいて、0.001%w/w~0.045%w/w、好ましくは0.01%w/w~0.045%w/w、より好ましくは0.015%w/w~0.04%w/w、さらにより好ましくは0.02%w/w~0.035%w/w、その上さらにより好ましくは0.025%w/w~0.03%w/w、最も好ましくは約0.028%w/wのニコチンあるいはその医薬的に許容される誘導体または塩を含んでもよい。そのような製剤は「低含量」のニコチンの紙巻きタバコと同様の効果を提供する。

40

【0058】

該製剤は、その全重量に基づいて、0.04%w/w~0.07%w/w、好ましくは0.045%w/w~0.065%w/w、より好ましくは0.05%w/w~0.06%w/w、さらにより好ましくは0.054%w/w~0.058%w/w、その上さらにより好ましくは約0.056%w/wのニコチンあるいはその医薬的に許容される誘導体または塩を含んでもよい。そのような製剤は「中含量」のニコチンの紙巻きタバコと同様の効果

50

を提供する。

【0059】

該製剤は、その全重量に基づいて、 $0.065\%w/w \sim 0.1\%w/w$ 、好ましくは $0.07\%w/w \sim 0.095\%w/w$ 、より好ましくは $0.075\%w/w \sim 0.09\%w/w$ 、さらにより好ましくは $0.08\%w/w \sim 0.088\%w/w$ 、その上さらにより好ましくは約 $0.084\%w/w$ のニコチンあるいはその医薬的に許容される誘導体または塩を含んでもよい。そのような製剤は「高含量」のニコチンの紙巻きタバコと同様の効果を提供する。

【0060】

特に好ましい製剤は、その全重量に基づいて、

$0.03 \sim 0.05\%w/w$ 、好ましくは約 $0.04\%w/w$ のメンソールと、

$0.25 \sim 0.4\%w/w$ 、好ましくは約 $0.34\%w/w$ のプロピレングリコールと、

$0.9 \sim 1\%w/w$ 、好ましくは約 $0.95\%w/w$ のエタノールと、

サッカリンと、

(i) $0.025\%w/w \sim 0.03\%w/w$ 、好ましくは約 $0.028\%w/w$ のニコチンあるいはその医薬的に許容される誘導体または塩、

(ii) $0.054\%w/w \sim 0.058\%w/w$ 、好ましくは約 $0.056\%w/w$ のニコチンあるいはその医薬的に許容される誘導体または塩、または

(iii) $0.08\%w/w \sim 0.088\%w/w$ 、好ましくは約 $0.084\%w/w$ のニコチンあるいはその医薬的に許容される誘導体または塩のいずれかを含み、

残りがHFA-134aであって、ここでニコチンのサッカリンに対する重量比が $9.5:1 \sim 8:1$ 、好ましくは約 $8.75:1$ である。かかる製剤は、上記の利点の特に望ましい組み合わせを示す。

【0061】

好ましくは、溶媒の全含量、すなわち、一価アルコールおよびグリコールおよび／またはグリコールエーテルの全含量は、製剤の重量容量に基づいて、 $35\%w/w$ 未満、好ましくは $6\%w/w$ 未満、より好ましくは $0.1\%w/w \sim 2.5\%w/w$ である。製剤の溶媒の含量全体を減らすことはその粘度を減少させ、それはより好ましい液滴サイズをさらに形成し得ることを意味する。

【0062】

好ましくは、該製剤は、その全重量に基づいて、 $0.01\%w/w$ 未満のニコチン酸、より好ましくは $0.005\%w/w$ 未満、さらにより好ましくは $0.001\%w/w$ 未満のニコチン酸を含む。最も好ましくは、該製剤はニコチン酸を実質的に全く含まない。ニコチン酸の配合はその製剤中で沈殿物を形成させる可能性がある。

【0063】

第1の態様の製剤は上記される成分で「構成され」てもよい。第1の態様の製剤は、上記される成分と、不可避のいずれの不純物とも一緒に「構成され」てもよい。該製剤は、上記される成分と、その製剤の機能に対して重大な影響を及ぼさないいずれの成分とも一緒に「実質的に構成され」てもよい。

【0064】

さらなる態様において、本発明は、本明細書に記載の方法にて用いるための、該製剤を含有する加圧容器を提供する。

【0065】

本発明のさらなる態様の加圧容器はニコチン製剤のガス流を使用者に放出するのに使用されてもよい。例えば、加圧容器にはその容器の内容物を使用者の肺に送達するための手段が設けられていてもよい。

【0066】

本発明の加圧容器は、エネルギー源を別途必要とせずに、製剤を使用者に放出するのに用いることができる。例えば、該製剤は、基材の加熱、材料の燃焼、または電池式電流を必要とせずに、放出され得る。上記されるように、このことは使用者に送達される有害な

10

20

30

40

50

副生成物のレベルの減少をもたらさうる。

【0067】

本発明の加圧容器は加圧キャニスター、例えば、加圧型アルミニウムキャニスターの形態を取ってもよい。そのキャニスターは完全にリサイクルおよび／または再利用可能とすることができる。そのキャニスターは、所望の製剤を含有する販売機あるいは大型容器を用いて高圧勾配下で必要に応じて補充されてもよい。一の実施態様において、該キャニスターはAW5052アルミニウムキャニスターである。

【0068】

加圧容器は該製剤をエアロゾル化された液滴の混合物として分配する能力を有してもよい。好ましくは、該混合物はタバコの煙と同様の粒径分布を有する。その混合物はその外觀が蒸気または煙であってもよい。

10

【0069】

その加圧容器は $3 \times 10^5 \text{ Pa} \sim 1.5 \times 10^7 \text{ Pa}$ 、好ましくは $5 \times 10^5 \text{ Pa} \sim 2 \times 10^6 \text{ Pa}$ 、より好ましくは $5.5 \times 10^5 \text{ Pa} \sim 1 \times 10^6 \text{ Pa}$ 、さらにより好ましくは約 $6 \times 10^5 \text{ Pa}$ の圧力に加圧されてもよい。

【0070】

その加圧容器は、擬似紙巻きタバコ、特に下記の本発明の一の態様の擬似紙巻きタバコを補充するのに使用されてもよい。

【0071】

加圧容器の中身は、16～18mgのニコチン、好ましくは約17.18mgのニコチン；7～9mgのメンソール、好ましくは約8.176mgのメンソール；1～3mgのサッカリン、好ましくは約1.963mgのサッカリン；68～72mgのプロピレングリコール、好ましくは約69.5mgのプロピレングリコール；190～200mgのエタノール、好ましくは約194.2mgのエタノール；および18～22gのHFA-134a、好ましくは約20.15gのHFA-134aを含んでもよい。あるいはまた、加圧容器の中身は、10～12mgのニコチン、好ましくは約11.45mgのニコチン；7～9mgのメンソール、好ましくは約8.176mgのメンソール；1.1～1.4mgのサッカリン、好ましくは約1.288mgのサッカリン；68～72mgのプロピレングリコール、好ましくは約69.5mgのプロピレングリコール；190～200mgのエタノール、好ましくは約194.2mgのエタノール；および18～22gのHFA-134a、好ましくは約20.16gのHFA-134aを含んでもよい。別法として、加圧容器の中身は、5～7mgのニコチン、好ましくは約5.73mgのニコチン；7～9mgのメンソール、好ましくは約8.176mgのメンソール；0.5～0.8mgのサッカリン、好ましくは約0.654mgのサッカリン；68～72mgのプロピレングリコール、好ましくは約69.5mgのプロピレングリコール；190～200mgのエタノール、好ましくは約194.2mgのエタノール；および18～22gのHFA-134a、好ましくは約20.16gのHFA-134aを含んでもよい。また、加圧容器の中身は、約7～9mgのメンソール、好ましくは8.176mgのメンソール；0.1～0.3mgのサッカリン、好ましくは約0.204mgのサッカリン；68～72mgのプロピレングリコール、好ましくは約69.5mgのプロピレングリコール；190～200mgのエタノール、好ましくは約194.2mgのエタノール；および18～22gのHFA-134a、好ましくは約20.17gのHFA-134aを含んでもよい。

20

30

40

【0072】

加圧容器は擬似紙巻きタバコを補充するのに使用されてもよい。そのような「補充」容器は0.6～0.7mgのニコチン、好ましくは約0.672mgのニコチン；0.2～0.4mgのメンソール、好ましくは約0.32mgのメンソール；0.07～0.09mgのサッカリン、好ましくは約0.077mgのサッカリン；2.5～2.9mgのプロピレングリコール、好ましくは約2.72mgのプロピレングリコール；7～9mgのエタノール、好ましくは約7.6mgのエタノール；および760～800mgのHFA-134a、好ましくは約788.6mgのHFA-134aを含んでもよい。あるいはまた、か

50

かる補充容器は、0.4～0.5 mg のニコチン、好ましくは約 0.448 mg のニコチン；0.2～0.4 mg のメンソール、好ましくは約 0.32 mg のメンソール；0.04～0.06 mg のサッカリン、好ましくは約 0.051 mg のサッカリン；2.5～2.9 mg のプロピレングリコール、好ましくは約 2.72 mg のプロピレングリコール；7～9 mg のエタノール、好ましくは約 7.6 mg のエタノール；および 760～800 mg の HFA-134a、好ましくは約 788.9 mg の HFA-134a を含んでもよい。あるいはまた、各補充容器は、0.1～0.3 mg のニコチン、好ましくは約 0.224 mg のニコチン、0.2～0.4 mg のメンソール、好ましくは約 0.32 mg のメンソール；0.01～0.03 mg のサッカリン、好ましくは約 0.026 mg のサッカリン、2.5～2.9 mg のプロピレングリコール、好ましくは約 2.72 mg のプロピレングリコール、7～9 mg のエタノール、好ましくは約 7.6 mg のエタノール、および 760～800 mg の HFA-134a、好ましくは約 789.1 mg の HFA-134a を含んでもよい。あるいはまた、かかる補充容器は 0.2～0.4 mg のメンソール、好ましくは約 0.32 mg のメンソール、0.007 mg～0.009 mg のサッカリン、好ましくは約 0.008 mg のサッカリン、2.5～2.9 mg のプロピレングリコール、好ましくは約 2.72 mg のプロピレングリコール、7～9 mg のエタノール、好ましくは約 7.6 mg のエタノール、および 760～800 mg の HFA-134a、好ましくは約 789.4 mg の HFA-134a を含んでもよい。

【0073】

上記の加圧容器の中身のニコチンは、もちろん、その医薬的に許容される誘導体または塩と置き換えられてもよい。

【0074】

さらなる態様において、本発明は、擬似紙巻きタバコ装置（本明細書にて擬似紙巻きタバコとも称される）であって、

一のハウジングと；

そのハウジング内にある吸入可能製剤の一の加圧リザーバーと；

そのリザーバーから、ハウジングの外に吸入可能製剤を放出するための排出口（それは吸入可能製剤をそこから液滴の形態にて噴出するように構成されており、その液滴の少なくともいくつかは 10 μ m 未満の直径を有する）と；

吸入可能製剤のその排出口を通る流れを調整するための排出バルブ（ここでその吸入可能製剤は第 1 の態様によるものである）とを含む、擬似紙巻きタバコ装置を提供する。

【0075】

例えば、排出口は吸入可能製剤をそこから液滴の形態にて噴出するように構成されてもよく、その液滴の少なくともいくつかは直径が 10 μ m 未満である。

【0076】

好ましくは、液滴の大部分（例えば、少なくとも 50 容量%など）の直径が 10 μ m 以下、より好ましくは液滴の実質的にすべて（例えば、少なくとも 90 容量%など）の直径が 10 μ m 以下である。好ましくは、液滴の少なくともいくつか（例えば、少なくとも 1 容量%など）の直径が 5 μ m 以下、好ましくは液滴の大部分（例えば、少なくとも 50 容量%など）の直径が 5 μ m 以下、より好ましくは液滴の実質的にすべて（例えば、少なくとも 90 容量%など）の直径が 5 μ m 以下である。

【0077】

好ましくは、排出バルブは呼吸連動バルブ（breath-activated valve）である。

【0078】

好ましくは、擬似紙巻きタバコは、排出バルブの付近からリザーバーに伸長し、そのリザーバーの容積の少なくとも 50 % を満たし、吸入可能製剤を排出口に向かってウィック（wick）するように構成されている、キャピラリープラグをさらに含む。

【0079】

好ましくは、擬似紙巻きタバコは呼吸連動バルブを有し、ハウジングは排出口の端部とその反対端を有しており、その擬似紙巻きタバコは：

リザーバーから流路に沿ってハウジングの排出口の端部にある排出口の外に製剤を流し出すための製剤流路と；

空気流入口からハウジングの排出口の端部にある空気排出口までの空気の流路を限定する、ハウジング内にある可撓性ダイヤフラムと；

ダイヤフラムと共に動き、バイアス応力により製剤流路を閉じる位置にまでバイアスをかけるバルブ部材とをさらに含み、

ここで排出口端で吸引すると、空気流路を通る流れが生じ、バルブ部材を挟んで圧力差が発生し、それにより該バルブ部材をバイアス応力に拮抗して持ち上げ、製剤の流路を開け；および

ここで吸引を止めるとすぐにバイアス応力が製剤流路を閉じるように配置されている。

10

【0080】

好ましくは、擬似紙巻きタバコは呼吸連動バルブを有し、その呼吸連動バルブは排出口とリザーバーの間に設けられた非計量バルブであり、該呼吸連動バルブはリザーバーから排出口端に伸長する流路（その少なくとも一部は変形管である）と、クランプ部材（吸引力が該装置に加えられない場合にその変形管を閉じるように締め付け、吸引力が排出口で加えられた場合にその管を開放して流路を開く）とを含み、リザーバーから排出口に連続して流れるようにする。この擬似紙巻きタバコを、以下、「締め付けバルブ」擬似紙巻きタバコと称する。

【0081】

好ましくは、該擬似紙巻きタバコはリザーバーと連絡している補充バルブをさらに含み、そこを通過して該リザーバーを補充してもよい。該擬似紙巻きタバコは本発明の第2の態様に従って加圧容器から補充されてもよい。

20

【0082】

好ましくは、リザーバーの大きさ、そのリザーバー内の圧、およびその最も狭い点での排出口の大きさは、該排出口バルブが全開の時に、そのリザーバーが30秒とかかることなく排出できるように調整される。

【0083】

好ましくは、該擬似紙巻きタバコは、そこから製剤の液滴（ここで、該液滴の少なくとも97容量%、好ましくは少なくとも98容量%、より好ましくは少なくとも98.5容量%、さらにより好ましくは少なくとも99容量%は直径が10 μm 未満である）を排出するように構成される。直径が10 μm 未満の液滴は肺に沈着し、それは従来の紙巻きタバコの薬物動態プロファイルと同様のプロファイルが提供されることを意味する。

30

【0084】

好ましくは、擬似紙巻きタバコは、次の大きさのプロファイル：

20 μm 未満、好ましくは5 μm 未満、より好ましくは3 μm 未満、さらにより好ましくは2.9 μm 未満のDv90、および／または

6 μm 未満、好ましくは0.8 μm 未満、より好ましくは0.7 μm 未満、さらにより好ましくは0.6 μm 未満のDv50、および／または

2 μm 未満、好ましくは0.3 μm 未満、より好ましくは0.25 μm 未満、さらにより好ましい実施態様において0.2 μm 未満のDv10

40

を有する製剤の液滴がそこから噴出されるように構成される。

【0085】

従って、一の実施態様において、擬似紙巻きタバコは、次の大きさのプロファイル：Dv90 < 20 μm 、Dv50 < 6 μm およびDv10 < 2 μm ；好ましくは次の大きさのプロファイル：Dv90 < 5 μm 、Dv50 < 0.8 μm およびDv10 < 0.3 μm ；より好ましくは次の大きさのプロファイル：Dv90 < 3 μm 、Dv50 < 0.7 μm およびDv10 < 0.25 μm ；さらにより好ましくは次の大きさのプロファイル：Dv90 < 2.9 μm 、Dv50 < 0.6 μm およびDv10 < 0.2 μm を有する液滴が噴出されるように構成される。

【0086】

50

かかる大きさのプロファイルは従来の紙巻きタバコのプロファイルと類似しており、それは提供される薬物動態のプロファイルが従来の紙巻きタバコのプロファイルを密接に模倣することを意味する。

【0087】

擬似紙巻きタバコは、使用者に 15 ng/ml までの、典型的には $2 \sim 10 \text{ ng/ml}$ 、あるいはまた $4 \sim 8 \text{ ng/ml}$ の動脈中ニコチン C_{max} を提供しうる。約 2 ng/ml よりも大きな C_{max} 値は使用者に従来の紙巻きタバコを喫煙した時に経験するような「ヘッド・ラッシュ」を提供する。

【0088】

擬似紙巻きタバコは、10秒～20分、典型的には5分～15分、時に約12分間の t_{max} でこれらの C_{max} 値を提供しうる。これまでの擬似紙巻きタバコ装置と比べて、かかる t_{max} 値は従来の紙巻きタバコで示される値により近い。従って、本発明は従来の紙巻きタバコの薬物動態のプロファイルをより密接に模倣しており、かくしてNRTに用いるのに、あるいは従来の紙巻きタバコを嗜好で楽しむ喫煙の代替として、特に有効である。

【0089】

好ましくは、擬似紙巻きタバコは、そこから製剤を $0.5 \sim 3$ リットル／分の速度で噴出するように構成される。この速度は煙が従来の紙巻きタバコより噴出される速度と似ている。好ましくは、擬似紙巻きタバコは、 $1 \sim 7 \text{ kPa}$ 、好ましくは約 4 kPa の吸気抵抗を提供するように構成される。この吸気抵抗は従来の紙巻きタバコにより提供される吸気抵抗と似ている。擬似紙巻きタバコが上記の噴出速度および／または吸気抵抗を有するように構成される場合には、好ましくはその擬似紙巻きタバコは使用者にニコチンを $0.01 \sim 0.06 \text{ mg/ml}$ の割合で送達するように構成される。これは従来の紙巻きタバコよりも少ない割合である。しかしながら、喫煙の習慣的態様は上記の噴出速度および吸気抵抗で模倣されるため、従来の喫煙補助薬と比べて、吸入されるニコチンがより低いレベルで使用者は同じレベルの満足を経験するであろう。

【0090】

さらなる態様において、本発明は、本発明の製剤を製造する方法であって、

多価アルコールと、グリコールおよび／またはグリコールエーテルと、所望によりTAS2R苦味受容体のアゴニストおよび／またはフレーバー剤とを含むプレ混合物を調製する工程、ここで多価アルコール：グリコールまたはグリコールエーテルの重量での割合は6：1～1：1であり；

ニコチンあるいはその医薬的に許容される誘導体または塩を該プレ混合物に加えてニコチン含有混合物を得る工程；および

噴射剤をそのニコチン含有混合物に加える工程を含む方法を提供する。

【0091】

多価アルコールとグリコールまたはグリコールエーテルとを合わせる前にニコチンを添加すると、ニコチンの沈降が起こる可能性がある。同様に、該製剤がフレーバー成分またはTAS2R苦味受容体のアゴニストなどの他の成分を含むとすれば、その時にはこれらの成分は、ニコチンの沈降を回避するために、ニコチンを添加する前にプレ混合物中に完全に混合されなければならない。特に、該製剤がメンソールを含む場合に、ニコチンの沈降を回避するためにニコチンの添加前に該メンソールをプレ混合物中に完全に溶かす必要のあることが判明した。

【0092】

該製剤にTAS2R苦味受容体のアゴニストおよび／またはフレーバー剤を配合する場合、多価アルコールとグリコールまたはグリコールエーテルとは、TAS2R苦味受容体のアゴニストおよび／またはフレーバー成分が添加される前に、合わせることが好ましい。これにより、フレーバー成分またはTAS2R苦味受容体のアゴニストの沈降が回避される。

10

20

30

40

50

【0093】

本発明の一の実施態様にて、擬似紙巻きタバコは、その使用者に、 15 ng/ml までの静脈中ニコチン C_{max} 、および／または10秒～20分間の t_{max} を提供するように構成される。

【0094】

本発明は、次の非限定的な図面との関連で、一例として記載される。

【図面の簡単な説明】

【0095】

【図1】パートBにおける試験から由来の処理による経時的な血漿中ニコチン平均濃度を示す。

10

【図2】パートDにおける試験から由来の処理による経時的な血漿中ニコチン平均濃度を示す。

【図3】パートBにおける処理による経時的なVASでの渴望平均評点を示す。

【図4】パートDにおける処理による経時的なVASでの渴望平均評点を示す。

【図5】擬似紙巻きタバコ装置の分解斜視図を示す。

【図6】擬似紙巻きタバコの軸方向断面図を示す。

【図7】擬似紙巻きタバコ用に配置される代替スプリングの断面図を示す。

【図8】図7のスプリングの斜視図を示す。

【図9】加圧補充容器と擬似紙巻きタバコのシステム装置をオープンに配置した際の断面図を示す。

20

【図10】クローズした状態で示される図7と同様の図面を示す。

【図11】システムの分解斜視図を示す。

【0096】

＊ 新規なニコチンインヘイラー装置 0.45 mg と、ニコレット（登録商標）インヘレーター（ 10 mg ）との間での違いは著しい（ $p=0.05$ ）

＋ 新規なニコチンインヘイラー装置 0.67 mg と、ニコレット（登録商標）インヘレーター（ 10 mg ）との間での違いは著しい（ $p=0.05$ ）

SEは標準誤差を意味し、VASは視覚アナログ尺度を意味する。

【0097】

実施例

30

これらの実施例のセクションを、Nicotine and Tobacco Researchにおいて公開のために提出された、Manuscript ID: NTR-2013-681. R2の表題が「新規なニコチンインヘイラー装置を用いた場合の薬物動態、渴望および喫煙衝動の評価（Evaluation of Pharmacokinetics, craving and smoking urges when using a novel nicotine inhaler device）」の原稿から再現する。

【0098】

次に実施例を用いて本発明を説明するが、かかる実施例は本発明を何ら限定するものではない。

【0099】

製造方法

40

次の出発材料は実施例にして使用される製剤を調製するのに用いられた：

サッカリン（Ph. Eur.）

プロピレングリコール（EPグレード）

メンソール（Ph. Eur.）

エタノール（100% BP、Ph. Eur.）

ニコチン（Ph. Eur.）

HFA-134a（CPMP 1994）

【0100】

出発材料を次の順序：（i） 5.14 g のサッカリン、（ii） 227.0 g のプロピレングリコール、（iii） 32.5 g のメンソール、および（iv） 774.0 g のエタノール

50

ールで混合容器に加えた。次に、その混合物を、メンソールペレットが完全に溶解し、透明な液体が観察されるまで、600 rpmで15分間攪拌した。次に45.6 gのニコチンを該混合物に添加し、さらに10分間にわたって600 rpmで攪拌を続けた。次に得られた混合物をHFA-134aでパージされた圧力容器に添加した。次に該容器を密封し、つづいてその内部温度が8-12℃に達するまで冷却し、その時点で該温度を維持した。約40 kgのHFA-134aを該容器に放出し、つづいて磁気攪拌を210 rpmで開始した。合計で80 kgのHFAが添加されるまで、該容器に放出し続け、その時点で該製剤をさらに110分間にわたって210 rpmで攪拌した。さらに攪拌する間は、圧力が4.5バールを越えず、最終圧が3-4バールとなるように、圧力を調整した。攪拌後、製剤をキャニスターに分配した。

10

【0101】

サッカリンを加える前か、メンソールを完全に溶かす前かにニコチンを添加することによって上記の方法を変更すると、結果としてニコチンの沈降が生じた。

【0102】

液滴の大きさのプロファイル

以下の製剤：

0.04% w/wメンソール、
0.006% w/wサッカリン、
0.34% w/wプロピレングリコール、
0.95% w/wエタノール、
0.056% w/wニコチン、および
残量 HFA-134a
を調製した。

20

【0103】

該製剤を9本の締め付けバルブ擬似紙巻きタバコに挿入した。5用量が各装置から放出され、その各々の液滴の大きさのプロファイルをマルバーン・スプレーテック (Malvern Spraytec) 装置を用いて測定した。結果を以下の表1に示す：

【0104】

【表1】

表1—液滴の大きさのプロファイル

30

	平均値	SD
Dv10 (μm)	0.198758	0.010005
Dv50 (μm)	0.606342	0.094779
Dv90 (μm)	2.806378	1.063722
容量% < 10 μm	99.02222	0.77704

【0105】

不純物

40

以下の製剤：

0.04% w/wメンソール、
0.0032% w/wサッカリン、
0.34% w/wプロピレングリコール、
0.95% w/wエタノール、
0.028% w/wニコチン、
残量 HFA-134a
を調製した。

【0106】

50

製剤を加圧容器に挿入した。不純物のニコチン濃度に対する容量％を充填時および6ヶ月後の両方でクロマトグラフィーを用いて評価した。結果を以下の表2に示す。

【0107】

【表2】

表2－安定性データ（インパート、40℃／75％RH）

不純物	初期	T = 6ヶ月		
		N = 1	N = 2	N = 3
アナタピン	0.02%	0.1%	0.1%	0.1%
β-ニコチリン	検出されず	0.2%	0.2%	0.2%
コチニン	検出されず	0.2%	0.2%	0.2%
ミオスミン	0.02%	0.2%	0.2%	0.2%
ニコチン-n-オキシド	検出されず	0.3%	0.3%	0.3%
ノルニコチン	検出されず	0.1%	0.1%	0.1%
アナバシン	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず

N = 1、2および3は、同じバッチの製剤から異なる加圧容器をいう。

【0108】

臨床試験

パートB：無作為に選ばれたオープンラベルの単盲検で3ウェイ交差研究を行い、2種の用量レベル：0.45mgおよび0.67mgで経口的に吸入されるニコチンの静脈PKを測定する。0.45mgの用量は本明細書に記載の擬似紙巻きタバコで液滴の大きさの研究のために調製される製剤の1回のチャージに相当する。0.67mgの用量は本発明の好ましい実施態様に係る擬似紙巻きタバコ（本明細書にて本発明の装置と称する）でより高い強度の製剤の1回のチャージに相当し、ここで液滴の大きさの研究のために調製される製剤は0.084%w/wのニコチンを用いて調製される。本発明の調剤をニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）と比較した。

【0109】

パートD：無作為に選ばれたオープンラベルで2ウェイ交差研究を行い、本発明のニコチンインヘイラーシステムを通してパートBについて送達される1回の用量レベル（0.45mg）で経口的に吸入されるニコチンの静脈PKをニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）と比較して測定した。

【0110】

参加者

年齢が18－55歳の健康なボランティア（男性または女性）で過去1年間にわたって一日に少なくとも10本の製品としての紙巻きタバコを吸い、朝起きて1時間以内に最初の1本を喫煙するのであれば、その人々は参加する資格を有した。参加者はすべて、吐き出した息をスクリーニングして少なくとも10ppmのレベルで一酸化炭素を含み、その投薬期間の12時間前には喫煙を控えることを要求された。

【0111】

ニコチンあるいはインヘイラーまたはニコレットインハレーターの他のいずれの成分に対しても過敏症の病歴のあることが分かっている、またはそれと疑われる参加者は排除した。参加者に確認された慢性および／または重度の肺疾患（喘息または慢性閉塞性肺疾患を含む）の病歴、心筋梗塞または脳卒中、他の臨床的に重大な心臓または腎臓疾患、あるいは参加者を危険にさらすか、実験データの解釈に干渉しうるいずれかの併存疾患の病歴があるならば、その参加者も排除した。

【0112】

実験処理

参加者を、活性処理を受ける前の日に、プラセボ製剤を用いて本発明のインヘイラー装置（以下、「インヘイラー装置」という）の使用に慣れ親しませた。プラセボ製剤は、ニコチンを別として活性製剤と同じであった。実験の参加者は実験の各パートで投与される

10

20

30

40

50

ニコチン量に対しては知らされなかった。参加者は紙巻きタバコと同様にして本発明の装置の1回のチャージの中身を吸引した。参加者はすべて15秒毎に1回吸入して約2分間にわたって同じ速度でその用量を吸入した（すなわち、合計で8回吸入した）。微粒子量（ $< 5 \mu\text{m}$ ）では製剤の0.056% w/wのニコチン濃度に対して160–305 μg のスペック（すなわち、35～68%のニコチン量）を有する。0.8 gの製剤（本発明の装置の1回の用量／補充量）に含まれるニコチン量は、0.056% w/wおよび0.084% w/wの濃度について、各々、0.45 mgおよび0.67 mgであると推定される。ニコレット（登録商標）インハレーター（10 mg）は経口的に吸入されるNRT製品であり、該インヘイラー装置と最も近い利用可能なプレゼンテーションであるため、比較体として選択された。参加者は15秒毎にニコレット（登録商標）インハレーター（10 mg）を1回吸入し、20分より長くは吸入せずに（すなわち、80回の吸入で）、処方情報（McNeil Products Limited, 2010）に記載の治療計画に従って、投与を完了した。ニコレット（登録商標）インハレーター（10 mg）のカートリッジ当たりで利用可能なニコチン量は4 mgと推定されるが、それは温度依存的である（McNeil Products Limited, 2010）。参加者が試験製品の最初の吸入を開始する時間を投与時間（ $t = 0$ ）として記録した。

【0113】

パートBにて、参加者は、各々、新規なニコチンインヘイラー装置を通して0.45 mgおよび0.67 mgの用量レベルで単回用量のニコチンを、ならびにニコレット（登録商標）インハレーター（10 mg）を通して単回用量を3日連続して受けた。

【0114】

パートDにて、参加者は、各々、新規なニコチンインヘイラー装置（0.45 mg）を通して単回用量のニコチンを、ならびにニコレット（登録商標）インハレーター（10 mg）を通して単回用量を2日連続して受けた。本発明の装置について、パートBは1回目の補充を試験したのに対して、パートDは4回目の補充を試験した。その研究の初期の段階の間で、1回目の投与（すなわち、1回の完全な補充）でその新規なインヘイラー装置を通して送達されるニコチンの量はその後の投与の量の約70%にすぎない傾向にあることが知られていた。その研究のパートDにて、本発明の装置の4回目の補充は、ポンプ（Cole-Parmer）、臨界流量コントローラー（Critical Flow Controller）（Model TPK）および用量均一性サンプリング装置（Dose Uniformity Sampling Apparatus）を用い、その装置を3回満タンにして流すことにより、試験した。ニコレット（登録商標）インハレーター（10 mg）の投与は両方の実験パートにて同じであった。

【0115】

研究評価

PK分析

PK評価がこの研究についての主な成果尺度であった。パートBおよびDの両方について、静脈の血液サンプルを投与する5分（ ± 1 分）前に、ならびに投与した（すなわち、吸入を開始してから）2、4、7、10分（ ± 1 分）、15、20、30、40、50、60分（ ± 2 分）および120、180、240および300分（ ± 5 分）後に、血漿中ニコチン濃度をタンデム質量分析方法を用いて液体クロマトグラフィーで測定するために集めた。該方法を直線性、適合性および正確性について立証した。サンプルを3.0、7.5および37.5 ng/mlの濃度で品質管理し、ならびに37.5 ng/mlを低容量のサンプル（2分の1に希釈）についての希釈品質管理として用い、サンプル間および内の適合性およびサンプル間および内の正確性を測定した。サンプル間で測定した正確性の平均は1%の範囲内であり、適合性は5%の範囲内であった。PK誘導パラメーターを装置および用量レベルで別々に取りまとめた。

【0116】

効能

効能は、渴望の満足度および喫煙衝動に対する試験装置の影響、およびニコチン離脱の態様に対するその効果を、

1. 「あなたはどのくらい紙巻きタバコを渴望しますか？」との質問に対する対象の回答に基づいて、その対象の渴望のレベルを、0（渴望なし）ないし10（強く渴望）の尺度で評価するための視覚アナログ尺度（VAS）（この評価は、投与前（predose）および投与を開始してから4、20、40、60、120、180、240および300分後になされた。パートDにおいては、投与を開始してから2および10分後にも付加的に評価を行った）；

2. 10種のステートメントに対する参加者の回答を1（強く反対）ないし7（強く賛成）の尺度で表すことに基づき、渴望および喫煙衝動のレベルを評価するための喫煙衝動のアンケート調査（QSU-Brief）（Cox, Tiffany & Christen, 2001）（これらの評価は投与前および投与を開始してから20、40、60、120、180、240および300分後になされた。成分評点は「願望」および「期待」の下位尺度で決定した。QSU-Briefの「期待」成分評点の結果をニコチン渴望の尺度として用いた）を用いて評価することで査定された。

【0117】

安全性

本発明の装置およびニコレット（登録商標）インヘイラーの安全性および許容性を比較した。局部許容性は本発明の装置またはニコレット（登録商標）インヘイラーと参加者の唇との接触面積で評価した。参加者にその口または唇にて該装置をどのように感じるかを尋ね、それを視覚でも評価した。許容性はインヘイラーからの経口吸入に由来する徴候で評価した。投与前よりも悪化したと報告されるいずれの徴候も有害事象（AE）として記録した。AEは中立的質問を行うことにより確認され、その出現率および特性を記録し、研究者により試験物品と「関連しない」、「関連の可能性がある」、「関連する可能性が高い」および「関連するのは明らか」と格付けされた。生命兆候（血圧、心拍数、呼吸速度および体温）の身体検査およびモニター観察も行った。

【0118】

パートBおよびDの両方について、局部許容性および生命兆候の評価を投与の20分前に行った。投与を開始した後に測定される投与後の評価は、4および20分後の局部許容性；300分後の身体検査；および4、20、40、60、120、180、240および300分後の生命兆候およびAE、SAEおよび併用薬の有無を含む。参加者はすべて研究目的に応じて電話で連絡を取り（9±2日間）、どのようなAE、SAEおよび併用薬も記録した。治療中に発生したAE（TEAE）を、試験物質の投与を開始してから安全性のフォローアップの電話がかかるまで、評価した。

【0119】

統計分析

参加者が計画されたすべてのニコチン用量を受けるならば、その参加者をPK母集団に含めた。参加者が一のニコチン用量を受けるならば、その参加者を安全性包括解析母集団に含めた。統計分析をSAS（登録商標）バージョン9.2を用いて行った。

【0120】

PK分析

ニコチンの血漿中濃度を経時的に測定し、PK誘導パラメーターを該研究のパートBおよびDの両方について装置および用量レベルで別々に取りまとめた。PK測定パラメーターは、いずれかの装置を用いてニコチンを投与した後の、平均最大血漿中ニコチン濃度（ C_{max} ）、最大血漿中ニコチン濃度に至る平均時間（ T_{max} ）、ならびに平均血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、時間0からサンプル収集期間の終わりまでのAUC（ AUC_{0-1} ）および時間0から最終の定量化可能濃度の時間までのAUC（ AUC_{last} ）であった。新規なニコチンインヘイラー装置の両方の用量レベルとニコレット（登録商標）インヘイラー（10mg）との間の比較分析は、 C_{max} およびAUC値の対数変換での分散分析（ANOVA）を用いて行われた。 $p=0.05$ の差は有意であると考えられる。PK分析をフェニックス（Phoenix）TMウィンノンリン（WinNonlin）（登録商標）バージョン6.2を用いて行った。

【0121】

効能

渴望測定ならびにQ S U - B r i e fの全体および成分評点を、パートBおよびDの両方の研究において装置および用量レベルで経時的にまとめた。対応のあるスチューデントのt-検定を用い、装置および時点により、平均渴望V A SおよびQ S U - B r i e fの差を分析した。渴望はまたV A S評点-時間曲線下面積より評価された（ここで渴望のA U Cが小さいことは渴望の減少が改善されたことと同一視される）。新規なニコチンインヘイラー装置の両方の用量レベルとニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）との間の効能の比較分析は、A U Cの対数変換でのA N O V Aを用いて行われた。

【0122】

パートBおよびDの参加者の人数は、15%の対象内変動係数下にあると仮定して、2つの片側5%検定方法を用いて、類似性の余地が20%で80%の検出力があり、同等であることを証明するのに十分であった。

【0123】

各参加者によって本発明の装置より吸入されるニコチンの量は、装置により排出された製剤の重量、およびその製剤の標的となるニコチン濃度から計算された。

【0124】

結果

実験対象母集団

合計で24人の参加者を研究のパートBのために無作為に選び、パートDにさらに24人を無作為に選んだ。参加者の平均年齢は28.6歳（パートB）および29.7歳（パートD）であり、58%（パートB）および54%（パートD）が男性であった。

【0125】

パートB

パートBの24人の参加者の全員がニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）からの単回用量を受けたが、23人だけが新規なニコチンインヘイラー装置を2つの用量レベルでその各々を単回用量で受け、1人の参加者が制限を理由に研究を取りやめた。本発明の装置より吸入される製剤の平均重量（標準偏差）は、0.9472g（0.2051g）および0.8610g（0.3005g）であり、各々、本発明の装置0.45mgおよび0.67mgからの0.5304mgおよび0.7232mgのニコチンに相当する。A Eをもたらず離脱症状はなかった。

【0126】

パートD

パートDの24人の参加者の全員が本発明の装置（0.45mg）およびニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）の単回用量を受けた。パートDにおいて本発明の装置より吸入される製剤の平均重量（標準偏差）は、0.7074g（0.3028g）であり、0.3961mgのニコチンに相当する。

【0127】

P K分析

最大血漿中濃度

パートBにおいて、平均静脈血漿中ニコチン濃度はすべての3処理の投与の後に増加した。インヘイラー装置（0.45mgおよび0.67mg）の投与後の平均静脈血漿C_{max}は、各々、3.28ng/mlおよび3.92ng/mlであった（表3を参照）。ニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）の投与後の平均C_{max}は6.57ng/mlであった（表3）。

【0128】

パートDの結果は、パートBの結果と、ニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）が本発明の装置よりも高いが、遅いピークを生成することで類似した。本発明の装置（0.45mg）およびニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）の投与後の平均C_{max}は、各々、3.52ng/mlおよび7.63ng/mlであった（表3）

。

【0129】

 C_{max} に至る時間

パートBで計算された平均ニコチン C_{max} は、ニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）を投与した方が、本発明の装置からいずれかの用量を投与した後よりも高かった（表3）。しかしながら、ニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）の T_{max} は本発明のいずれの強度の装置よりも長かった（パートBにて38.0分 vs 18.7および19.2分〔各々、0.45mgおよび0.67mgの本発明の装置〕、およびパートDにて36.3分 vs 21.0分〔0.45mgの本発明の装置〕）（表3）。

10

【0130】

パートBおよびDに記載の処理による平均血漿中ニコチン濃度を経時的に図1および2に示す。

【0131】

濃度－時間曲線下面積

パートBにて、ニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）の平均AUCは、いずれの強度のインヘイラー装置の平均AUCよりも大きかった。類似結果がパートDにおいても示される（表1）。パートBおよびDの両方の処理の間でニコチンの相対的生物学的利用能を比較すると、本発明の装置は、ニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）と比べて有意に低い C_{max} 、 AUC_{last} および AUC_{0-1} 、および有意に短い T_{max} を示した（表1）。パートBおよびDの両方から AUC_{0-1} を分析し、ニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）と比べて本発明の装置からより多くの量のニコチンが初期に送達されることを確認した。

20

【0132】

効能

渴望のVAS評点

VASにより評価される平均渴望評点は、パートB（図3）およびD（図4）の両方の大多数の時点でニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）よりも本発明の装置で低かった（渴望の軽減が大きかった）。パートBにおいて、最も低い評点が本発明の装置（0.45mg）およびニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）の両方では20分での値あり、本発明の装置（0.67mg）では4分での値であった（図3）。パートDにて、最低平均渴望VAS評点は、本発明の装置（0.45mg）では20分での値であり、ニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）では40分での値であった（図4）。

30

【0133】

平均渴望VAS評点の比較は、パートBにて、本発明の装置（0.45mg）がニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）よりも投与後の8個の時点のうち7個で平均評点が小さく（渴望の軽減が大き）、この違いは180分および240分の時点で統計学的に有意に達することを示した（図3）。本発明の装置（0.67mg）がニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）よりも投与後の8個の時点のうち6個で平均評点が小さく、180分の時点で統計学的に有意に達した（図3）。パートDにおいて、本発明の装置（0.45mg）がニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）よりも投与後の10個のすべての時点で平均評点が小さく、この違いは2分、4分および10分の時点で有意に達した（図4）。

40

【0134】

渴望VAS評点についてのAUC

パートBおよびDの両方にて、本発明の装置はニコレット（登録商標）インハレーター（10mg）よりも平均AUCが小さかった（渴望の軽減が大きいことを意味する）。パートBにて、本発明の装置（0.45mg）についての渴望VAS評点のAUCは最も小さく（1356.3〔789.4〕cm・分）であり、つづいて本発明の装置（0.67m

50

g) (1431.6 [769.0] cm・分)であった。最も大きなAUCはニコレット (登録商標) インハレーター (10mg) で計算した値 (1566.3 [620.4] cm・分) であった。パートDでは、渴望VAS評点の平均AUCは本発明の装置 (0.45mg) (1208.5 [724.4] cm・分) がニコレット (登録商標) インハレーター (10mg) (1402.3 [815.2] cm・分) よりも小さかった。

【0135】

処理した間での渴望AUCの統計的比較は、パートBにて、本発明の装置 (0.45mg) のAUCがニコレット (登録商標) インハレーター (10mg) の場合よりも有意に小さく ($p=0.029$) ; パートDにて、本発明の装置 (0.45mg) のAUCがニコレット (登録商標) インハレーター (10mg) の場合よりも小さく、統計的有意性があるにほぼ等しい ($p=0.059$) ことを明らかにした。これらの結果は、渴望のより大きな軽減が、ニコレット (登録商標) インハレーター (10mg) を用いた場合よりも、本発明の中および高用量の両方の装置で達成されることを示唆する。

10

【0136】

QSU-Brief 評点

両方のパートについて、平均QSU-Briefの総合評点は、すべての処理群に関する最初の測定の時点 (20分の時点) で減少し (渴望が軽減したことを示す) ; 同様のパターンが「期待」および「願望」の各々のQSU-Brief成分評点についても見られた。

【0137】

平均QSU-Brief評点の処理比較は、パートBにて、総合評点が、本発明の装置 (0.45mg) でニコレット (登録商標) インハレーター (10mg) の場合よりも投与の120、180および240分後で統計学的に有意に低い (あらゆる $p=0.05$) ことを示した。パートDでは、統計学的に有意な違いは無かった ($p>0.05$) が、総合評点は本発明の装置で低かった。

20

【0138】

安全性

パートBにて、合計で87例のTEAEが23/24 (96%) の参加者で報告された。これらの内の79例のTEAEは薬物治療の研究 (study medication) に関連すると考えられた。大抵のTEAEでその特性は軽度であった。2例のTEAEは特性が中度であり、その内の一つが薬物治療の研究 (インハレーターを投与して4分経過した後に報告され、15分以内に消失する、局所的しびれ) と関連付けられた。本発明の装置 (0.67mg) を投与した20分後に中度のしびれを示す1つの報告があった。本発明の装置およびニコレット (登録商標) インハレーターの両方で、軽度のヒリヒリ感が報告される最も一般的な局所的で許容性のある徴候であった。

30

【0139】

パートDにて、合計で61例のTEAEが22/24 (92%) の参加者で報告された。これらの内で、19人が薬物治療の研究に関連すると考えられ、そのすべてが軽度である、合計で50例のTEAEを報告した。本発明の装置およびインハレーターの両方で、軽度のヒリヒリ感が報告される最も一般的な局所的で許容性のある徴候であった。

40

【0140】

パートBおよびDで認められるAEはすべて特性が軽度ないし中度であり、一つとして重度なものは報告されなかった。研究を通して重篤なAEまたは死亡はなく、AEを理由に治療を断念する参加者はいなかった。全体的に見て、最も一般的なAEは、口腔の異常感覚、喉の炎症、頭痛および口腔の感覚麻痺であった。局所的な許容性のある徴候の点で、両方のパートの研究において参加者により報告される最も一般的な局所的AEは口/唇のしびれであった。

【0141】

該研究を持続する間に平均的な生命兆候の臨床的に有意な経時的变化はなかった。

【0142】

50

【表 3】

表 3. 治療による薬物動態パラメーターの概要

	パート B (N = 24)			パート D (N = 24)	
	ニコレット® インヘイラー	吸入装置 0.45mg	吸入装置 0.67mg*	ニコレット® インヘイラー	吸入装置 0.45mg
C_{max} ng/ml	6.566 (2.965)	3.284 (1.238)	3.915 (1.640)	7.628 (4.718)	3.519 (1.378)
T_{max}, 分	38.0 (11.8)	18.7 (8.6)	19.2 (11.8)	36.3 (12.4)	21.0 (13.5)
AUC_{last}, 分・ng/ml	977.7 (498.7)	430.8 (273.8)	545.3 (334.4)	991.5 (595.4)	406.1 (298.9)
AUC_{all}, 分・ng/ml	987.7 (487.7)	453.3 (259.0)	563.0 (322.9)	1002.6 (584.5)	433.2 (284.6)
AUC₀₋₁₀, 分・ng/ml	13.5 (9.9)	18.4 (11.3)	22.5 (13.2)	14.2 (13.8)	17.3 (13.0)

10

20

【0143】

データは平均値（標準偏差）である。

あらゆる新規なインヘイラー薬物動態パラメーターは、AUCを除き、対照製品（ニコレット（登録商標）インヘイラー）とは有意に異なる（ $p < 0.05$ ）。

* N = 23（パート B について）

【0144】

AUC_{all} は時間 0 から試料採集期間の終わりまでの血漿中濃度 v s 時間の曲線下面積をいい；AUC_{last} は時間 0 から定量可能な最終濃度に至る時間までの血漿中濃度時間の曲線下面積をいい；AUC₀₋₁₀ は時間 0 から 10 分までの血漿中濃度時間の曲線下面積をいい；C_{max} は最大血漿中濃度をいい；T_{max} は最大濃度に至るまでの時間をいう。

30

【0145】

擬似紙巻きタバコ装置および補充形成の該擬似紙巻きタバコシステムの一例を図 5 ないし 11（図 5 および 6 は擬似紙巻きタバコ装置を示し、図 7 および 8 はもう一つ別のスプリング構造を示し、図 9 ないし 11 はこれが補充装置にどのようにして組み込まれるかを示す）を参考にして記載する。

【0146】

装置は、図 1 に示されるように、メインシャーシ 2 と、クロージャー部材 3 とからできたハウジング 1 を有する。この適切な場所にラベルが貼られてもよい（図示せず）。ハウジングの内部に、吸入可能な組成物を含有する加圧リザーバー 5 がある。該加圧リザーバーは WO 2009/001082 に記載されるように注入バルブ 6 を通して補充できるのであってもよく、あるいは該装置は単回使用の装置であっても、またはリザーバー 5 が取り外し可能な部材であるように配置されてもよい。

40

【0147】

呼吸連動バルブ 7 を排出口の端部 8 とリザーバー 5 との間に配置する。その呼吸連動バルブは、使用者がその排出口の端部 8 で吸引すると、その呼吸連動バルブ 7 が開き、吸入可能な組成物が該リザーバー 5 から吸入され得るように、配置される。

50

【0148】

ハウジングはその排出口の端部に2つの開口部を有する。このうちの第1の開口部は、下記にてより詳細に記載されるであろう、チャンバー10と連絡する吸引開口部9であり、第2の開口部は、下記でもさらに詳細に記載される、そこから吸入可能な組成物が分配される排出口の開口部11である。図2から明らかなように、排出口の開口部11は分離部材12に設けられる。

【0149】

排出口の経路13は、リザーバー5と、変形可能な管状部材14により設けられる排出口の開口部11との間で限定される。この管状部材はここで記載されるであろう機構によって図示される閉鎖および開口した位置の間を移動する。

10

【0150】

この機構は、枢動可能に取り付けられる羽根15と、膜16とを含む。その枢動可能に取り付けられる羽根は、排出口の端部に最も近い端部にピボット17と、その長さ方向に沿って動き、排出口の端部から遠ざかる方向にテーパーが付される、中心性補強リブ18とを有する。中点付近に、羽根15には、（変形可能な管状部材がその変形していない状態で示されるが）それを図1に示されるように閉鎖した位置にバイアスをかける、スプリング20を受け入れるための収納部19が設けられる。収納部19の下には、羽根15から狭い領域を越えて変形可能な管14に付与される応力を適用するように構成される、断面が三角形の顎部21がある。羽根15はダイヤフラム16により支持され、それはその末端22、23でハウジングにシールされる。これによりチャンバー10が吸引開口部9およびクロージャ部材3に設けられる空気口に向かう以外は閉鎖される。

20

【0151】

膜16の裏面24は、図面に示されない漏れ経路がハウジング1を通して存在しており、それが排出口の経路1の周辺に広がるため、大気圧に対して開かれており、裏面であるために図1の平面図には示されない。

【0152】

使用者が排出口の端部8で吸い込むと、その吸引力が吸引の開口部9によりチャンバー10に伝えられ、それによりこのチャンバー内の圧力が下がる。これにより羽根15がスプリング20の作用に拮抗して持ち上げられ、ダイヤフラムを変形し、顎21を持ち上げて変形可能な管を開口させ、それによって吸入可能な組成物がリザーバー5から排出口の経路13に沿って変形可能な管14を通り、その排出口の開口部11を通過して外に出るようにする。使用者の吸引力によって羽根15がどの程度動くかが決まり、それで使用者の受ける組成物の量が決まるであろう。使用者が吸い込むのを止めるとすぐに、大気はその吸引の開口部9を介してチャンバー10に戻り、スプリング20が羽根を戻し、それが管14を締めつけて閉鎖されるようになるであろう。

30

【0153】

キャピラリープラグ30がリザーバーの内部にある。図2から明らかなように、ロッドの端部と補充バルブ6の間にギャップ51があるが、このプラグは実質的にリザーバーの全長にわたって広がる。図2でも図示され得るように、プラグ30は、リザーバーの断面全体を、すなわち少なくともバルブ7から離れた部位の断面を満たしていない。それどころか、ギャップ32がロッドの頂面に沿って存在する。これが、すべての補充液体が該ロッドの端部を通過して入るしかないとするよりもむしろ、補充材料がこのギャップに沿って通過し、そのロッドの長さに沿って吸収されることを可能とする。

40

【0154】

ここでは、もう一つ別のスプリング配置も記載される。図7および8に示されるように、スプリング33はU字構造を有し、第1のアーム34は、それがダイヤフラム24の中心位置を支持し、それにより該ダイヤフラム24に必要な不可欠な剛性を付与し、図6の羽根15を元の位置に戻すように、突起部35からダイヤフラム24に沿って排出口の端部8より離れて伸長する。ダイヤフラム24は突起部35を包み、これが図6の顎21を元の位置に戻す。第1のアーム34は先端部36に向かって伸び、そこでスプリングはダイ

50

ヤフラム 24 から離れ、ハウジング 1 の壁面に向かって丸く曲がって第 2 のアーム 37 となるように伸び、そのアームはバルブ構成部材に向かって後方に伸長する。この第 2 のアーム 37 はハウジング 1 の上部壁と嵌合し、圧縮バイアス力が 2 本のアーム 34、37 間で生じ、バルブが閉じた状態を維持するように設定される。この新たなスプリング設計は図 6 の羽根 15 およびコイルスプリング 20 に取って代わる。このことは、操作の容易性および図 6 の例示と比べて構成要素の数が少ないことと含め、さらなる利点を提供する。

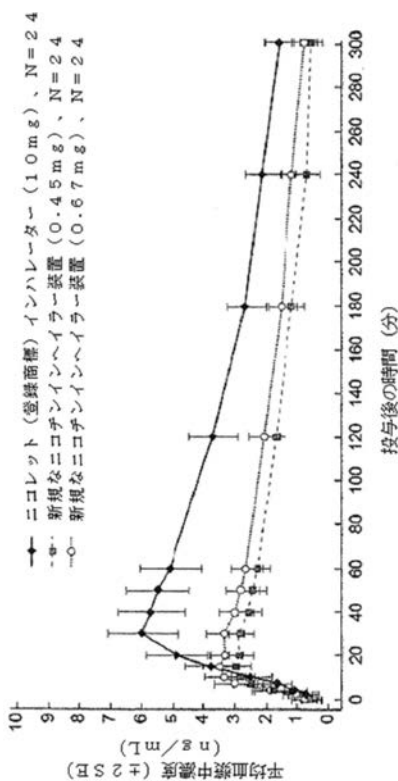
【0155】

擬似喫煙システムの残りは補充装置である。これは、プラスチックで成形される、メインハウジング部材 42 から構成される。これは、その上に販売促進情報などの種々の情報が印刷されている、薄手のカードスリーブ 43 で包まれる。そのハウジングの大きさは紙巻きたばこのパックの大きさと同じくらいであるのが好ましく、例えば 10 または 20 本の紙巻きたばこのパックの大きさである特定のサイジングフォーマットに適合するように調整されてもよい。ハウジング 42 は収納部 44 を有し、その中に加圧補充気体の補充キャニスター 45 が収められる。キャニスター 45 はその最下位置の端部に排出口の細長い部分 46 を有する。キャニスター 45 を収納部 44 に入れ、ノズル 46 を補充排出口の開口部 47 の上に配置する。擬似紙巻きたばこ装置 1 を、以下に詳述されるように、補充排出口の開口部 47 に拮抗して圧力を掛けることにより補充する。キャニスターは、それどころか、単に独立したシリンダーであってもよく、その場合には、要求によって紙巻きたばこのパックの大きさのハウジング内に適合することに拘束されないため、キャニスターはより大容量とすることができる。

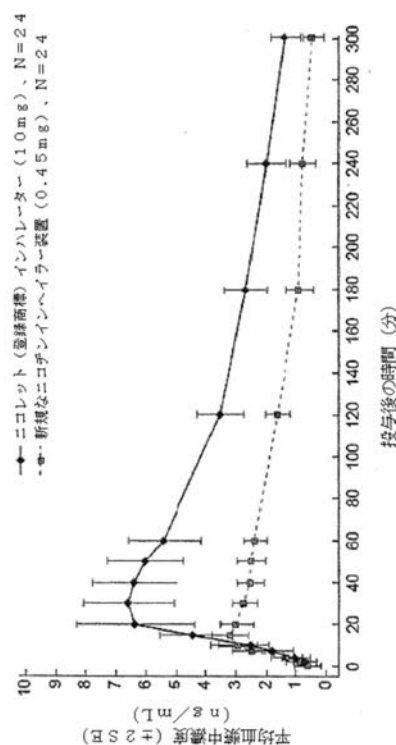
【0156】

一般的には、ハウジング 42 を二等分し、一方に補充気体用キャニスター 45 を設け、もう一方にスプリング 50 によりバイアスに供されるリリース機構 49 とヒンジで連結される収容部 (drawer) 48 を設ける。この配置は WO 2011/095781 の課題を形成する。

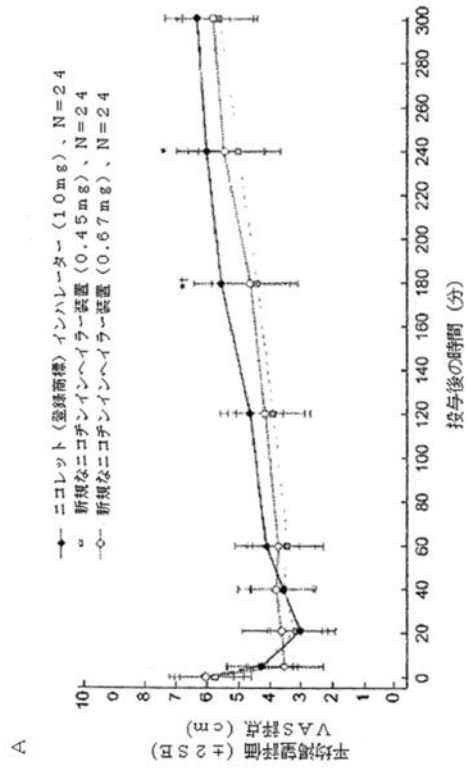
【図 1】



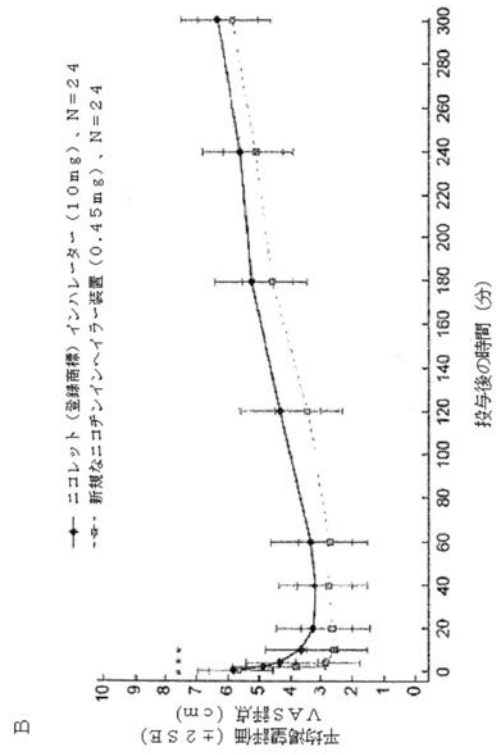
【図 2】



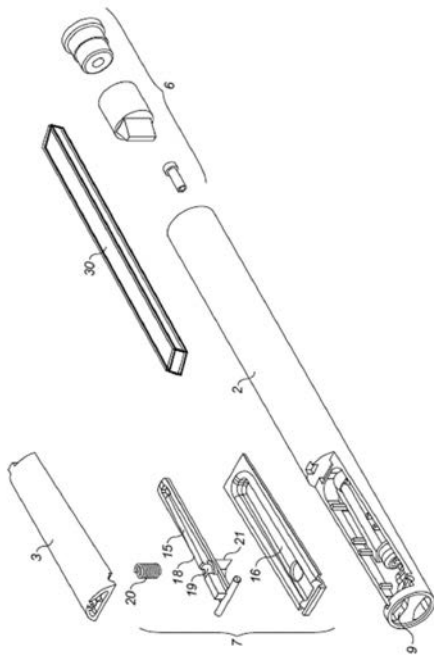
【図 3】



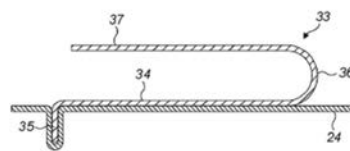
【図 4】



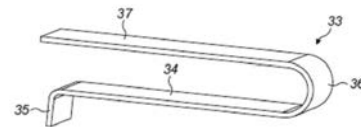
【図 5】



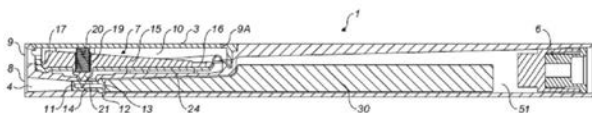
【図 7】



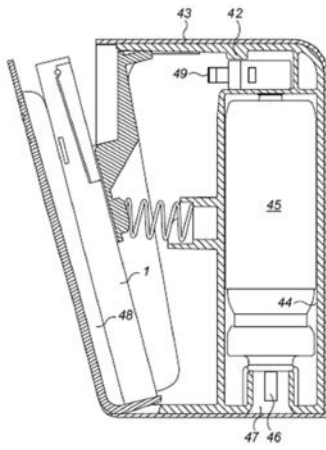
【図 8】



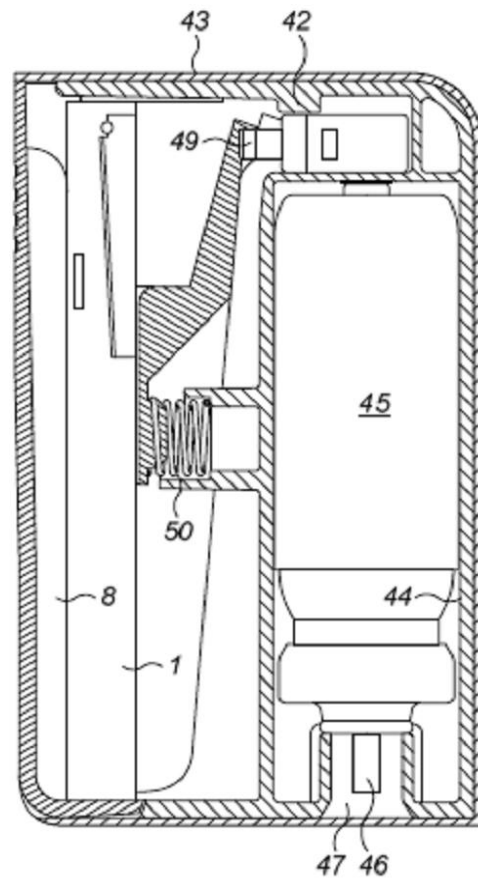
【図 6】



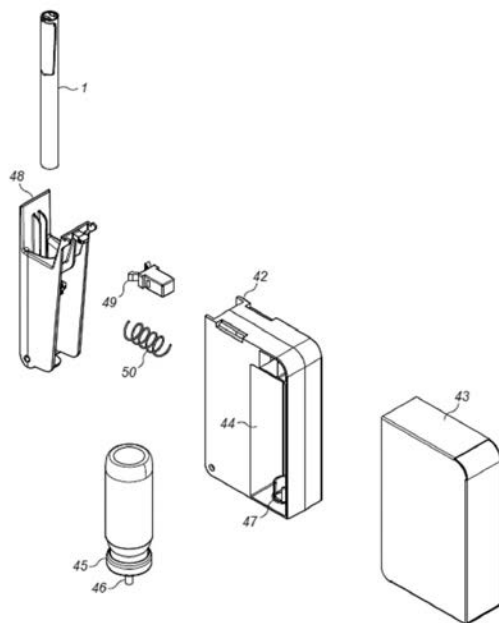
【図 9】



【図 10】



【図 11】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2015/051849

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A24F47/00 A61M15/00 A61M15/06 A61M16/20 ADD.		
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) A61M A24F		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/315152 A1 (HEARN ALEX [GB] ET AL) 29 December 2011 (2011-12-29)	1-6,8,9, 11,12, 14,16
Y	figures 1-11 paragraph [0007] - paragraph [0045] -----	7,10,13
X	US 2013/056012 A1 (HEARN ALEX [GB] ET AL) 7 March 2013 (2013-03-07)	1,3-6, 11-14,16
Y	figures 1-8 paragraph [0010] - paragraph [0038] -----	7,10,13
Y	WO 2014/033437 A2 (KIND CONSUMER LTD [GB]) 6 March 2014 (2014-03-06) page 2, line 11 - page 32, line 3 -----	7,10,13
A	US 2002/170566 A1 (FARR STEPHEN J [US]) 21 November 2002 (2002-11-21) the whole document -----	1-14,16
-/--		
☒ 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 application or patent 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		Date of mailing of the international search report
5 August 2015		12/08/2015
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 Liess, Helmar

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2015/051849

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/002520 A1 (SODERLUND PATRICK L [US] ET AL) 1 January 2004 (2004-01-01) the whole document	1-14,16
A	US 2010/236562 A1 (HEARN ALEX [GB] ET AL) 23 September 2010 (2010-09-23) the whole document	1-14,16
A	US 2003/111088 A1 (FOX BARBARA S [US]) 19 June 2003 (2003-06-19) the whole document	1-14,16
A	US 2013/037042 A1 (HEARN ALEX [GB] ET AL) 14 February 2013 (2013-02-14) the whole document	1-14,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/GB2015/051849

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.: 15, 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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 fee, 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 Application No. PCT/ GB2015/ 051849

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 15, 17

Method claim 15 is directed to a medical method for treatment of the human or animal body, namely by "delivering a dosage of nicotine to a healthy person" for "relieving or preventing nicotine craving associated with tobacco dependence in a subject (page 2, line 24-31). For this reason it relates to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) PCT, which also covers prophylactic methods to prevent a disease, wherein no search and therefore no examination, Rule 66.1(e) PCT and Rule 67.1(iv), shall be required. Claims in a form such as "the use of a system (simulated cigarette in claim 1) for the delivery of ... nicotine or pharmaceutically acceptable salt ... to the user via the pulmonary administration" (claim 17) are regarded as equivalents to process or method claims, e.g. for "the method of delivery nicotine or pharmaceutically acceptable salt ... to the user via pulmonary administration using a simulated cigarette" (PCT Guidelines A5.21).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2015/051849

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011315152 A1	29-12-2011	AU 2009332729 A1	30-06-2011
		CA 2747901 A1	01-07-2010
		CN 102264250 A	30-11-2011
		DK 2381805 T3	14-01-2013
		EP 2381805 A1	02-11-2011
		ES 2397989 T3	12-03-2013
		HK 1161959 A1	10-05-2013
		IL 213710 A	31-12-2013
		JP 2012513275 A	14-06-2012
		KR 20110102889 A	19-09-2011
		NZ 593439 A	25-01-2013
		PT 2381805 E	24-01-2013
		US 2011315152 A1	29-12-2011
		WO 2010073018 A1	01-07-2010
US 2013056012 A1	07-03-2013	AR 081734 A1	17-10-2012
		AU 2011222768 A1	27-09-2012
		CA 2791759 A1	09-09-2011
		CL 2012002405 A1	17-05-2013
		CN 102939021 A	20-02-2013
		EP 2542104 A1	09-01-2013
		GB 2485747 A	23-05-2012
		HK 1167293 A1	03-05-2013
		JP 2013520982 A	10-06-2013
		KR 20130004485 A	10-01-2013
		NZ 602204 A	25-07-2014
		RU 2012141999 A	10-04-2014
		TW 201134410 A	16-10-2011
		US 2013056012 A1	07-03-2013
		WO 2011107737 A1	09-09-2011
WO 2014033437 A2	06-03-2014	AU 2013308229 A1	09-04-2015
		CA 2883379 A1	06-03-2014
		CN 104768406 A	08-07-2015
		EP 2890256 A2	08-07-2015
		KR 20150046318 A	29-04-2015
		TW 201410274 A	16-03-2014
		WO 2014033437 A2	06-03-2014
US 2002170566 A1	21-11-2002	AU 2003220534 A1	02-12-2003
		US 2002170566 A1	21-11-2002
		US 2005009882 A1	13-01-2005
		US 2005169849 A1	04-08-2005
		WO 03097146 A1	27-11-2003
US 2004002520 A1	01-01-2004	AU 2003247444 A1	19-01-2004
		US 2004002520 A1	01-01-2004
		WO 2004002446 A1	08-01-2004
US 2010236562 A1	23-09-2010	AU 2008269573 A1	31-12-2008
		BR PI0813405 A2	30-12-2014
		CA 2691571 A1	31-12-2008
		CN 101742985 A	16-06-2010
		DK 2170280 T3	15-04-2013
		EP 2170280 A2	07-04-2010
		ES 2402126 T3	29-04-2013
		JP 5524832 B2	18-06-2014
		JP 2010531188 A	24-09-2010

International application No

PCT/GB2015/051849

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

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 M 15/06 (2006.01)	A 6 1 M	15/06			C
A 6 1 M 15/00 (2006.01)	A 6 1 M	15/00			Z
A 2 4 F 47/00 (2006.01)	A 2 4 F	47/00			

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,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,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 アレックス・ハーン
英国イーシー１アール・５ビーエックス、グレーター・ロンドン、ロンドン、クラーケンウェル・ロード１０１番、スタジオ１７

(72)発明者 クリス・モイセス
英国オーエックス４４・７エヌエフ、オックスフォードシャー、オックスフォード、グレート・ミルトン、ジ・オールド・バーン

(72)発明者 レネ・マウリシオ・ゴンサレス・カンボス
英国エヌダブリュー６・７ユーエヌ、グレーター・ロンドン、ロンドン、プライオリ・パーク・ロード、ベイスメント４６番

(72)発明者 リティカ・グプタ
英国イーシー１アール・５エイアール、グレーター・ロンドン、ロンドン、クラーケンウェル・ロード７９番、カインド・コンシューマー・リミテッド内

(72)発明者 デイビッド・ハケット
英国シーティ３・２ビービー、ケント、カンタベリー、アッシュ、カラー・メイカーズ・グリーン１０番

(72)発明者 スティーブン・ウィンフォード・モリス
英国アールエイチ２０・３イーゼット、サセックス、サリントン、ノースランズ・レイン、イースト・ウォントリー・コテージ

Fターム(参考) 4C076 AA24 BB27 CC01 DD35 DD37 DD38 DD39 DD40
4C086 AA01 AA02 BC20 GA07 GA08 MA02 MA05 MA13 MA56 NA10
ZC39