

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7224375号  
(P7224375)

(45)発行日 令和5年2月17日(2023.2.17)

(24)登録日 令和5年2月9日(2023.2.9)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/465 (2006.01)	A 6 1 K	31/465
A 2 4 B	15/167 (2020.01)	A 2 4 B	15/167
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/72
A 6 1 P	25/34 (2006.01)	A 6 1 P	25/34

請求項の数 13 (全19頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-567039(P2020-567039)	(73)特許権者	520462872 ヤッツ リミテッド YATZZ LIMITED アイルランド国 カウンティ カーロウ バーゲナルスタウン マクドネル マーハ アンド カンパニー内
(86)(22)出願日	令和1年5月31日(2019.5.31)	(74)代理人	100147485 弁理士 杉村 憲司
(65)公表番号	特表2021-526147(P2021-526147 A)	(74)代理人	230118913 弁理士 杉村 光嗣
(43)公表日	令和3年9月30日(2021.9.30)	(74)代理人	100141601 弁理士 貴志 浩充
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/064212	(72)発明者	クリストファー ノーラン アイルランド国 カウンティ キルデア ニューブリッジ パンチャーズグランジ 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2019/229249		
(87)国際公開日	令和1年12月5日(2019.12.5)		
審査請求日	令和4年4月21日(2022.4.21)		
(31)優先権主張番号	18175640.4		
(32)優先日	平成30年6月1日(2018.6.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
早期審査対象出願			

(54)【発明の名称】 ニコチン調製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

0.1～8重量%のニコチンと、  
6.5重量%～8.5重量%の水と、及び  
香味剤、共可溶化剤及び可溶化剤のうち1つ又はそれ以上と  
を含む液体の医薬調製剤であって、  
前記調製剤は共可溶化剤及び/又は可溶化剤を含み、  
前記ニコチンはニコチン及び酸のニコチン塩の形態であり、  
前記医薬調製剤は4.5～5.9のpHを有するものであり、また  
前記液体の医薬調製剤は、吸入可能な調製剤を形成するようエアロゾル化可能である、  
液体の医薬調製剤。

10

【請求項2】

前記酸は、酢酸、アセチルサリチル酸、アルギン酸、2-アミノエタンスルホン酸(タウリン)、アミノメチルホスホン酸、アラキジン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、アゼライン酸、バルピツール酸、ベンジル酸、安息香酸、ブタン酸、酪酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、塩化白金酸、桂皮酸、クエン酸、デカン酸、ドデカン酸、エナント酸、エタン酸、葉酸、ギ酸、フマル酸、没食子酸、ゲンチシン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グルタル酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、塩酸、イコサン酸、ケト酪酸、乳酸、ラウリン酸、レブリン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、マルガリン酸、メタン酸、2-メチル酪酸、3-メチル酪酸、2-メチルプロパン酸、3,7-ジメチル-6

20

- オクテン酸、ミリスチン酸、ノナデシル酸、ノナデカン酸、オクタデカン酸、オクタン酸、オレイン酸、シュウ酸、2 - オキソ酪酸、パルミチン酸、ペクチン酸、ペラルゴン酸、ペンタデカン酸、ペンタデシル酸、ペントタン酸、フタル酸、フェニル酢酸、ピクリン酸、プロパン酸、プロピオール酸、プロピオン酸、ピルビン酸、キナ酸、ロゾール酸、サリチル酸、タンゲストケイ酸、ソルビン酸、ステアリン酸、コハク酸、スルホサリチル酸、タンニン酸、酒石酸、テトラデカン酸、p - トルエンスルホン酸、トリデカン酸、トリデシル酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ウンデカン酸、ウンデシル酸、尿酸、及びバレリアン酸から選択される、請求項 1 記載の医薬調製剤。

【請求項 3】

前記酸は、乳酸、2 - メチルプロパン酸、アセチルサリチル酸、2 - アミノエタンスルホン酸（タウリン）、アミノメチルホスホン酸、アラキジン酸、アスコルビン酸、アゼライン酸、バルピツール酸、ベンジル酸、ブタン酸、カプリン酸、カブロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、デカン酸、ドデカン酸、エナント酸、エタン酸、葉酸、フマル酸、グルコン酸、グルタル酸、ヘブタン酸、ヘキササン酸、イコサン酸、ケト酪酸、レプリン酸、マレイン酸、マロン酸、マルガリン酸、メタン酸、3, 7 - ジメチル - 6 - オクテン酸、ミリスチン酸、ノナデカン酸、ノナデシル酸、オクタデカン酸、オクタン酸、オレイン酸、2 - オキソ酪酸、ペラルゴン酸、ペンタデカン酸、ペンタデシル酸、ペントタン酸、プロパン酸、プロピオール酸、キナ酸、ロゾール酸、ソルビン酸、ステアリン酸、コハク酸、テトラデカン酸、p - トルエンスルホン酸、トリデカン酸、トリデシル酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ウンデカン酸、ウンデシル酸、及び尿酸から選択され、好適には、酸は乳酸である、請求項 2 記載の医薬調製剤。

【請求項 4】

少なくとも 75 % の水を含む、請求項 1 ~ 3 のうちいずれか 1 項記載の医薬調製剤。

【請求項 5】

前記調製剤はエアロゾル化した霧滴である、請求項 1 ~ 4 のうちいずれか 1 項記載の医薬調製剤。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のうちいずれか 1 項記載の医薬調製剤において、

( i ) 前記調製剤は香味剤を含み、随意的には、前記香味剤は、たばこ、ミント又はフルーツ風味の香味剤であり、及び / 又は

( i i ) 前記調製剤は、付加的に甘味料を含む、医薬調製剤。

【請求項 7】

前記調製剤は共可溶化剤を含み、前記共可溶化剤は、プロピレン・グリコール、ポリエチレン・グリコール、グリセリン、ポリエチレン・グリコール / ポリプロピレン・グリコール共重合体、ポリビニルピロリドン、1, 2 - ヘキサンジオール、1, 2 - ペンタンジオール、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル、ジメチル・イソソルビド、エタノール、n - ブタノール、n - ペンタノール、及びそれらの組合せから選択される、好適には、前記共可溶化剤は、プロピレン・グリコール、グリセリン、又はそれらの混合物である、請求項 1 ~ 6 のうちいずれか 1 項記載の医薬調製剤。

【請求項 8】

前記調製剤は可溶化剤を含み、前記可溶化剤は、ポリオキシエチレン（40）ヒマシ油、ポロクサマー 407（商標）（ポリ（エチレン・グリコール） - ブロック - ポリ（プロピレン・グリコール） - ブロック - ポリ（エチレン・グリコール））、ポリオキシル（35）ヒマシ油、ポリオキシル（40）ヒマシ油、PPG - 1 - PEG 9 ラウリル・グリコール・エーテルと混合したポリオキシル（40）ヒマシ油、PPG - 1 - PEG 9 ラウリル・グリコール・エーテル、ポリオキシエチル化された 12 - ヒドロキシステアリン酸、PEG 300、PEG 400、ジオレイン酸 PEG 600 エステル、ヘプチルグルコシド、イソステアリン酸モノイソプロパノールアミド、ココナツ脂肪酸ジエタノールアミド、ココナツ脂肪酸グリコールエステル、ココナツ脂肪酸モノエタノールアミド、ココナツ脂肪酸 PEG 200 エステル、ココナツ脂肪酸 PEG 600 エステル、オレイン酸 P E

10

20

30

40

50

G 6 0 0 エステル、オレイン酸 C 1 2 ~ C 1 4 アルキルエステル、オレイン酸ジエタノールアミド、オレイン酸モノイソプロパノールアミド、オレイン酸 P E G 1 0 0 0 エステル、オレイン酸 P E G 2 0 0 エステル、菜種油ジエタノールアミド、トール油脂肪酸ジエタノールアミド、トール油脂肪酸モノイソプロパノールアミド、トール油 P E G 2 0 0 エステル、トール油 P E G 6 0 0 エステル、ポリソルベート 2 0、ポリソルベート 4 0 (ポリオキシエチレン・ソルビタン・モノパルミテート / T w e e n (商標) 4 0)、ポリソルベート 6 0、ポリソルベート 6 5、ポリソルベート 8 0 ( T w e e n (商標) 8 0)、ポリソルベート 8 5、ソルビタンラウリン酸モノエステル、ソルビタン・モノパルミテート、モノステアリン酸ソルビタン、ソルビタンオレイン酸モノエステル、モノイソステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、C o s m a c o l (商標) N 1 1 9 ( C 1 2 ~ C 1 3 P a r e t h 9)、及びそれらの混合物から選択されるものである、請求項 1 ~ 7 のうちいずれか 1 項記載の液体の医薬調製剤。

10

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のうちいずれか 1 項記載の医薬調製剤において、前記調製剤は、  
 7 5 ~ 8 5 重量%の水と、  
 0 . 1 ~ 8 重量%のニコチンと、  
 0 . 1 ~ 1 5 重量%の共可溶化剤と、  
 0 . 5 ~ 1 . 5 重量%の甘味料と、  
 0 . 0 5 ~ 1 . 5 重量%の香味剤と

を含む、医薬調製剤。

20

【請求項 1 0】

対象者にニコチンを送給するエアロゾル化若しくは噴霧デバイスであって、  
 前記ニコチンは、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の前記調製剤に含有され、  
 吸入を介して前記エアロゾル化調製剤を送給する、エアロゾル化若しくは噴霧デバイス。

【請求項 1 1】

前記デバイスは、前記エアロゾル化調製剤を形成するよう前記液体調製剤を霧化し、随意的に、前記エアロゾル化調製剤を形成するため、酸素、圧縮空気又は超音波パワーを供給することにより前記液体調製剤を霧状化する、請求項 1 0 記載のエアロゾル化若しくは噴霧デバイス。

【請求項 1 2】

e シガレットに使用するカートリッジであって、請求項 1 ~ 9 のうちいずれか 1 項記載の調製剤を含むカートリッジ。

30

【請求項 1 3】

請求項 1 2 記載のカートリッジを備える e シガレット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ニコチン及び多量の水を含む医薬調製剤に関する。調製剤は吸入送給のために周囲温度でエアロゾル化することができる。本発明は、さらに、ニコチンを対象者に対して吸入により、及びとくに、噴霧器により送給する方法に関する。代案的实施形態において、調製剤は、通常の電子シガレットデバイスにより送給することができる。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

喫煙に関連する深刻な健康リスクは文献で十分立証されてきた。アルカロイド性ニコチンを含むたばこを喫煙することは、1年に7百万を超える早死者に關与すると推定されており(世界保健機関)、回避可能な死亡の主要原因の1つとなっている。喫煙は、さらに、狭窄症、肺がん、及び慢性閉塞性肺疾患のような疾患を引き起こすとともに、妊娠中の喫煙は流産、未熟児出産、死産及び低出生体重を招くおそれがあり、乳幼児突然死リスクを少なくとも25%上昇させることが以下の非特許文献1に報告されている。

( <https://www.nhs.uk/smokefree/why-quit/s>

50

m o k i n g - h e a l t h - p r o b l e m s )

間接喫煙又は受動喫煙は年に890,000人を超える早死者を引き起こし、そのうちの多くは子供である。しかし、主として健康を害するのは、ニコチン自体ではなく、たばこの煙の副生成物である。

【0003】

ニコチン置換療法 (NRTs: Nicotine Replacement Therapies) は、たばこ喫煙以外によってニコチンを投与するとともに、ユーザーにシガレット喫煙効果を模倣するようにすることができる。NRTsは、禁煙においてプラセボに比べると成功率をもたらず (非特許文献2: Silagy et al. "Nicotine replacement therapy for smoking cessation", Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (3): CD000146 参照)。

10

NRTsは、一般的には、経皮貼布、ガム、経口及び経鼻スプレー、吸入器、錠剤及びトローチ剤がある。しかし、NRTsには多くの欠点があり、また燃焼シガレット (CCs: combustible cigarettes) に比べると、主に劣ったニコチン薬物動態 (PK: pharmacokinetic) プロファイルを示す。

【0004】

電子シガレット又はeシガレットは、手持ちデバイスであり、しばしば普通のCCsに見えるように作成されており、また喫煙者が喫煙行為を模倣するように使用できる。Eシガレットは、一般的にはマウスピース、カートリッジ、アトマイザー、マイクロプロセッサ、及びバッテリーを備える。カートリッジは、植物由来グリセリン及びプロピレン・グリコールのような粘性溶剤内にニコチンを含むe液体を収納している。このe液体は、ユーザーが吸入する蒸気を形成するようにeシガレット内で高温に加熱する。eシガレットの世界的使用は、2004年に消費者マーケットに導入されてから指数関数的に増加してきており、年間70億米ドルの世界的販売が推定されている (非特許文献3: World Health Organisation, Backgrounder on WHO report on regulation of e-cigarettes and similar products)。しかし、既知のeシガレットは、しばしばCCsに匹敵するPKプロファイルを示さず、またしたがって、多くのユーザーに喫煙しようと駆り立てる気持ちを萎えさせる。

20

30

【0005】

さらに、CCs及びeシガレット双方の喫煙は、吸入のための成分を燃焼又は蒸気化するためにニコチン調製剤の加熱を伴う。この加熱は、結果として健康に悪影響をもたらすことが分かっている望ましくない副生成物を生成する。通常のCCsからのたばこの煙で見ついている有害化学物質の大部分はeシガレット蒸気に存在しないが、eシガレットは依然として毒性物質及び微量の重金属を生成する (非特許文献4: Hajek et al. Addiction. 2014 November; 109(11): 1801-1810)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

40

【0006】

【文献】 <https://www.nhs.uk/smokefree/why-quit/smoking-health-problems>  
Silagy et al. "Nicotine replacement therapy for smoking cessation", Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (3): CD000146  
World Health Organisation, Backgrounder on WHO report on regulation of e-cigarettes and similar products  
Hajek et al. Addiction. 2014 November; 109

50

(11): 1801-1810

Ritchie GD et al., Acute neurobehavioral effects in rats from exposure to HFC 134a or CFC 12; Neurotoxicology 22(2): 2001; pp. 233-248

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、従来技術に関連する欠点のうち1つ又はそれ以上を排除又は軽減するにある。理想的には、CCに類似のPKプロファイルを呈するニコチン調製剤を提供することである。送給モードであるとき周囲温度で投与することができる調製剤であれば有利である。周囲温度又はeシガレット温度のいずれで投与するにせよ、蒸気発生が減少するときには、有害副生成物生成が減少するのも有利になり得る。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の態様によれば、0.1~8重量%のニコチンと、少なくとも65重量%の水と、及び香味剤、共可溶化剤及び可溶化剤のうち1つ又はそれ以上とを含む医薬調製剤であって、前記ニコチンはニコチン及び酸のニコチン塩の形態であり、また前記医薬調製剤は酸性pHを有する、医薬調製剤を提供する。前記調製剤は吸入可能な医薬調製剤とすることができる。

20

【0009】

本発明の他の態様によれば、対象者にニコチンを送給する方法であって、0.1~8重量%のニコチン及び少なくとも65重量%の水を含む、エアロゾル化調製剤を準備するステップと、並びに吸入により前記エアロゾル化調製剤を投与するステップとを備える、方法を提供する。本発明方法は、液体として前記調製剤を準備するステップと、及び吸入のためのエアロゾル化調製剤を形成するよう前記液体調製剤を霧化するステップとを備えることができる。

【0010】

本発明の様々な他の特徴及び態様は特許請求の範囲で定義される。

【0011】

本発明の実施形態を添付図面につき単に例として説明し、類似部分には対応の参照符号を付けて提示する。

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】本発明による調製剤における吸入前及び吸入後の静脈血漿ニコチン濃度を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、0.1~8重量%のニコチンと、少なくとも65重量%の水と、並びに香味剤、共可溶化剤及び可溶化剤のうち1つ又はそれ以上とを含む医薬調製剤に関する。ニコチンは、ニコチン及び酸の塩、又はニコチン及び酸の塩類の形態としての調製剤に含まれる。この医薬調製剤は酸性pHを有する。

40

【0014】

有利には、この調製剤は多量の水を含む。この結果として、調製剤がエアロゾル化されるときに生成され、またその後に対象者によって吸入される有害副生成物の量が減少する。これに加えて、調製剤における多量の水は、本発明による調製剤のPK曲線がCCsの曲線と相関することを示す改善されたPK挙動をもたらすことが分かる。水の高含有量は、さらに、エアロゾル生成を容易にする。或る実施形態において、調製剤は少なくとも70重量%の水を含む。他の実施形態において、調製剤は、少なくとも75重量%の水、又は少なくとも80重量%の水を含む。

【0015】

50

e シガレットの一般的な調剤は、グリセリン及びプロピレン・グリコールのような粘性化学物質を多量（～60%）に含む。高い温度への加熱は、これら投与成分を揮発させるのに必要であり、結果として有害副生成物を発生する。しかし、本発明の調剤においては、このような粘性化学物質を少量使用する。とくに、本発明調剤は、グリセリン及びプロピレン・グリコールのような粘性化学物質を多量には含まない。或る実施形態において、調剤は、プロピレン・グリコール及びグリセリンをトータルで20%未満、及び好適には15%未満含む。

【0016】

他の既知の調剤は、呼吸器官への薬剤送給に使用されるヒドロフルオロカーボン（HFCs）のような成分を含む。しかし、推進剤として比較的広く使用されているにも係わらず、HFCsは、成層圏オゾン層に悪影響があることが知られており、またそれらの潜在的神経毒性にまつわる関心も存在する（非特許文献5：Ritchie GD et al., *Acute neurobehavioral effects in rats from exposure to HFC 134a or CFC 12*; *Neurotoxicology* 22(2): 2001; pp. 233-248）。

10

【0017】

有利には、本発明による調剤における多量の水は、調剤を吸入のために高温に加熱する必要性を軽減し、結果として有害副生成物を減少することになる。調剤は、さらに、HFCsの使用をこれに関連する欠点とともに回避する。或る実施形態において、本発明の調剤はヒドロフルオロカーボンを含まない。

20

【0018】

本発明によれば、ニコチンは調剤内に0.1～8重量%の濃度で含まれる。理想的には、調剤は、ユーザーの減喫煙又は断喫煙を支援するよう可変量のニコチンを含むことができる。実施形態において、ニコチンは、調剤内に0.1～5%のニコチン濃度、又は0.1～3%のニコチン濃度で含まれる。この範囲内において、0.3～0.6%、1～1.2%、1.6～1.9%、及び2.1～2.5%が好ましいものであり得る。

【0019】

ニコチン（3-（1-メチル-2-ピロリジニル）-ピリジン）は、天然に存在するニコチン、又は合成ニコチンとすることができる。

【0020】

調剤において、ニコチンは塩の形態で含まれる。ニコチン塩対遊離塩基ニコチンの低pHはニコチンの刺激効果を軽減し、この結果として、より口当たりがよい調剤になる。ニコチン塩の単独塩又は複合塩を使用することもできる。ニコチン塩を形成するための適当な酸は、人間にとって少ない毒性又は無毒性を示さなければならない。

30

【0021】

多くの適当な酸は水での溶解度が劣るものの、アルカリ性ニコチンと混合されるとき可溶性塩を生ずる。このような可溶性に劣る酸を使用するとき、酸の化学量論量をニコチンと混合して可溶性生成物を形成した後に、水溶性酸を添加してpHを調整する。

【0022】

或る実施形態において、酸は、酢酸、アセチルサリチル酸、アルギン酸、2-アミノエタンスルホン酸（タウリン）、アミノメチルホスホン酸、アラキジン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、アゼライン酸、バルピツール酸、ベンジル酸、安息香酸、ブタン酸、酪酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、デカン酸、ドデカン酸、エナント酸、エタン酸、葉酸、ギ酸、フマル酸、没食子酸、ゲンチシン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グルタル酸、ヘプタン酸、ヘキサ酸、塩酸、イコサン酸、ケト酪酸、乳酸、ラウリン酸、レブリン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、マルガリン酸、メタン酸、2-メチル酪酸、3-メチル酪酸、2-メチルプロパン酸、3,7-ジメチル-6-オクテン酸（シトロネル酸）、ミリスチン酸、ノナデカン酸、オクタン酸、オレイン酸、シュウ酸、2-オキソ酪酸、パルミチン酸、ペクチン酸、ペラルゴン酸、ペンタデカン酸、ペンタン酸、フタル酸、フェニル酢酸、ピクリン酸、プロパン酸、プロピオール

40

50

酸、ピルビン酸、ロゾール酸、サリチル酸、ソルビン酸、ステアリン酸、コハク酸、スルホサリチル酸、タンニン酸、酒石酸、テトラデカン酸、p - トルエンスルホン酸、トリデカン酸、トリデシル酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ウンデカン酸、ウンデシル酸、尿酸、及びバレリアン酸から選択する。

【0023】

或る実施形態において、酸は、乳酸、アセチルサリチル酸、2 - アミノエタンスルホン酸（タウリン）、アミノメチルホスホン酸、アラキジン酸、アスコルピン酸、アゼライン酸、バルピツール酸、ベンジル酸、ブタン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、デカン酸、ドデカン酸、エナント酸、エタン酸、葉酸、フマル酸、グルコン酸、グルタル酸、ヘブタン酸、ヘキサン酸、イコサン酸、ケト酪酸、レブリン酸、マレイン酸、マロン酸、マルガリン酸、メタン酸、2 - メチルプロパン酸（イソ酪酸）、3, 7 - ジメチル - 6 - オクテン酸（シトロネル酸）、ミリスチン酸、ノナデカン酸、ノナデシル酸、オクタデカン酸、オクタン酸、オレイン酸、2 - オキソ酪酸、ペラルゴン酸、ペンタデカン酸、ペンタデシル酸、ペンタン酸、プロパン酸、プロピオル酸、ロゾール酸、ソルビン酸、ステアリン酸、コハク酸、テトラデカン酸、p - トルエンスルホン酸、トリデカン酸、トリデシル酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ウンデカン酸、ウンデシル酸、及び尿酸から選択する。

10

【0024】

或る実施形態において、酸は乳酸である。乳酸は天然由来の有機酸であり、また人体に存在し、本発明医薬調製剤への使用に適合可能にする。

20

【0025】

他の実施形態において、酸は2 - メチルプロパン酸（イソ酪酸）である。イソ酪酸は、調製剤に対して乳製品 / チーズ風味の味覚を付与し、これにより口当たりをよくし、またしたがって、イソ酪酸は、同様の効果を有する酪酸とともに、本発明への使用に特に適する。

【0026】

他の実施形態において、酸は安息香酸である。

【0027】

医薬調製剤は酸性 pH を有する。有利には、調製剤が酸性 pH を有するとき、ニコチンは肺内に容易に吸収され得る。

30

或る実施形態において、調製剤は 4.5 ~ 6.5 の pH を有する。

或る実施形態において、調製剤は 4.5 ~ 5.9 の pH を有する。

或る実施形態において、調製剤は 5.0 ~ 5.8 の pH を有する。

【0028】

調製剤の pH は、一般的にはニコチン塩を形成するのに使用される酸を過剰に使用することを必要にするよう調整される。溶解性に劣る酸を使用して塩を形成するとき、他方で水溶性の酸を pH 調整に使用することができる。

【0029】

或る実施形態において、調製剤は別個の緩衝剤又は pH 調整剤を含まない。

【0030】

或る実施形態において、調製剤は水を少なくとも 75% を含む。或る実施形態において、調製剤は水を少なくとも 77% を含む。上述したように、多量の水はエアロゾル生成を容易にし、また改善された PK 特性をもたらす。調製剤は、さらに、生成物の息を吐くときに観測可能な蒸気の「雲」がほとんど又は全く生ずることがなく、第三者への受動喫煙の影響を少なくする。

40

【0031】

或る実施形態において、調製剤は液体調製剤である。或る実施形態において、調製剤は液体調製剤として提供される。例えば、液体調製剤はカートリッジ内に設けられ、e シガレット、噴霧器又は定量吸入器（MDI: metered-dose inhaler）のようなエアロゾル化若しくは噴霧デバイスとともに使用する。

50

## 【 0 0 3 2 】

或る実施形態において、調製剤はエアロゾル化飛沫（霧滴）の形態である。

## 【 0 0 3 3 】

空気力学的質量中央径（MMA D : M a s s M e d i a n A e r o d y n a m i c D i a m e t e r）とは粒子の50質量%がそれより大きいかつ粒子の50質量%がそれより小さい直径を意味する。飛沫のサイズは、気道内における粒子が堆積部位を決定する。或る実施形態において、エアロゾル化飛沫は1～6 μmのMMA Dを有することができる。或る実施形態において、エアロゾル化飛沫は2～4 μmのMMA Dを有することができる。MMA Dがこれらの範囲内であるとき、エアロゾル化飛沫は、喉の背面刺激を回避するほどに十分小さいが、簡単に吐き出されるよりも終末細気管支及び肺胞で定着するほどに十分な大きさであり、肺深部送給を容易にする。有利には、本発明調製剤における多量の水は、このような小さい飛沫形成、またしたがって、肺深部への送給を容易にする。この肺深部送給は、ユーザーの喫煙満足感をもたらすことができる。

10

## 【 0 0 3 4 】

或る実施形態において、調製剤は1つ又はそれ以上の香味剤を含む。この香味剤は、天然香味剤又は人工若しくは疑似香味剤とすることができ、また香味剤の組合せを使用することができる。ニコチン含有製品に使用するのに適した香味剤は従来既知である。好適な香味剤の例としては、りんご、バナナ、ベルガモット、チェリー、グレープ、レモン、オレンジ、梨、パイナップル、ラズベリー及びいちごのようなフルーツ風味、パニラのような植物風味、ヘーゼルナッツのようなナッツ風味、シナモン及びクローブのようなスパイス風味、ジンジャー及び甘草のような根茎物風味、メンソール、オイカリプトール及びピネンのようなミント風味、並びにたばこ風味がある。

20

## 【 0 0 3 5 】

或る実施形態においては、調整剤は、たばこ、フルーツ又はミント風味の香味料を含む。

## 【 0 0 3 6 】

或る実施形態において、香味剤は水溶性香味剤である。或る実施形態において、香味剤は、酢酸、2 - アセチルピリジン、3 - アセチルピリジン、2 - アセチル - 5 - メチルフラン、 - アンジェリカラクトン（5 - メチル - 3 H - フラン - 2 - オン）、4 , 5 - ジメチル - 3 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - オン、2 , 5 - ジメチルピラジン、2 , 6 - ジメチルピラジン、酢酸エチル、2 - エチル - 3（5又は6） - ジメチルピラジン、エチル - 3 - ヒドロキシ酪酸塩、5 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2（5 H） - フラノン、5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3（2 H） - フラノン、エチルマルトール、2 - エチル - 3（5） - ジメチルピラジン、2 - エチル - 3（6） - ジメチルピラジン、フラネオール、4 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチル - 3（2 H） - フラノン、フランメタンチオールギ酸塩、フルフラール（2 - フルアルデヒド）、フルフリルアルコール、フルフリルメルカプタン、2 , 3 - ヘキサンジオン、γ - ヘキサラクトン、ホモ・フラネオール（4 - ヒドロキシ - 5 - エチル - 2 - メチル - 3（2 H） - フラノン）、4 - ヒドロキシブタン酸ラクトン、4 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチル - 3（2 H） - フラノン、4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - メチル - 3 - フラノン、イソブチルアルデヒド、リンゴ酸、マルトール（3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 H - ピラン - 4 - オン）、メチオナル（3 - メチルスルファニルプロパノール）、酢酸メチル、メチルシクロペンテノロン（3 - メチルシクロペンタン - 1 , 2 - ジオン）、メチルシクロペンテノロン（水和物）、5 - メチルフルフラール、ニコチン酸メチル、4 - メチル - 5 - チアゾールエタノール、ネオヘスペリジン・ジヒドロカルコン、2 - オキソ酪酸、4 - オキソイソホロン（2 , 6 , 6 - トリメチル - 2 - シクロヘキサン - 1 , 4 - ジオン）、プロピオンアルデヒド、ピルブアルデヒド、トリアセチン、2 , 6 , 6 - トリメチル - 2 - シクロヘキサン - 1 , 4 - ジオン及び2 , 4 , 5 - トリメチルチアゾール、2 , 3 , 5 - トリメチルピラジン、パニリルアルコールから選択する。

30

40

## 【 0 0 3 7 】

代案として、香味剤は、天然矯味工精油のような芳香油とすることができる。このよう

50

なオイルとしては、限定しないが、アジOWN油、アンジェリ根油、アニス油、アサフェティダ、ペルー産バルサム、メボウキ油、ベイ油（ゲッケイジュ）、ベルガモット油、ブラックペッパー、ブチュ（buchu）油、大麻花精油、カラモンジン油、キャラウェイ種油、カルダモン種油、にんじん種油、シダー油、カモミール油、シナモン油、シトロン油、シトロネラ油、クラリー・セージ油、ヤシ油、丁子油、コーヒー油、コリアンダー油、コストマリイ油、カスター根油、クランベリー種油、クベバ油、クミン種油、シプリオル（cypriol）油、カレーリーフ油、ジラ油、オオグルマ油、ユーカリ油、ウイキョウ種油、コロハ油、ガランガル油、ニンニク油、ゼラニウム油、ジンジャー油、アキノキリンソウ油、グレープフルーツ油、ヘリクリサム油、ヒッコリーナツツ油、セイヨウワサビ油、ヒソップ、ジュニパーベリー油、ラベンダー油、イソツツジ、レモン油、レモングラス、ライム、リモネン、リナロール、マンダリン、マージョラム、メリッサ油（レモン・バーム）、ハッカ油、マウンテンセイボリー、ミルラ油、ギンバイカ、橙花油、ナツメグ油、オレンジ油、オレガノ油、オリス油、パロサント、パセリ油、ペパーミント油、プチグレン油、松の実油、ラベンサラ（ravensara）、ローマ・カモミール、バラ油、ローズヒップ油、ローズマリー油、セージ油、スター・アニス、ササfras油、マツブサ油、スペアミント油、スパイクナード、トウヒ油、スター・アニス油、タンジェリン、タンジー、タラゴン油、タイム油、ターメリック、バレリアン、ウィンターグリーン、ノコギリソウ油、及びガジュツ油がある。

#### 【0038】

しかし、香味剤は特別には限定されることがなく、他の適当な香味剤も当業者には知られている。或る実施形態において、調製剤は1つ又はそれ以上の共可溶化剤を含む。適当な共可溶化剤としては、限定しないが、プロピレン・グリコール、ポリエチレン・グリコール（PEG）、グリセリン、ポリエチレン・グリコール（PEG）/ポリプロピレン・グリコール（PPG）共重合体（コポリマー）、ポリピニルピロリドン、1,2-ヘキサンジオール、1,2-ペンタンジオール、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル、ジメチル・イソソルピド、エタノール、n-ブタノール、n-ペンタノール、及びそれらの組合せがある。或る実施形態において、共可溶化剤は、プロピレン・グリコール、グリセリン、又はプロピレン・グリコール及びグリセリン、の混合物である。

#### 【0039】

或る実施形態において、調製剤は1つ又はそれ以上の可溶化剤を含む。適当な可溶化剤としては、限定しないが、ポリオキシエチレン（40）ヒマシ油、ポロクサマー407<sup>TM</sup>（ポリ（エチレン・グリコール）-ブロック-ポリ（プロピレン・グリコール）-ブロック-ポリ（エチレン・グリコール）、ポリオキシ（35）ヒマシ油、ポリオキシ（40）ヒマシ油、PPG-1-PEG 9 ラウリル・グリコール・エーテルと混合したポリオキシ（40）ヒマシ油、PEG（40）ヒマシ油、PPG-1-PEG 9 ラウリル・グリコール・エーテル、ポリオキシエチル化された12-ヒドロキシステアリン酸、PEG 300、PEG 400、ジオレイン酸PEG 600エステル、ヘプチルグルコシド、イソステアリン酸モノイソプロパノールアミド、ココナツ脂肪酸ジエタノールアミド、ココナツ脂肪酸グリコールエステル、ココナツ脂肪酸モノエタノールアミド、ココナツ脂肪酸PEG 200エステル、ココナツ脂肪酸PEG 600エステル、オレイン酸PEG 600エステル、オレイン酸C12~C14アルキルエステル、オレイン酸ジエタノールアミド、オレイン酸モノイソプロパノールアミド、オレイン酸PEG 1000エステル、オレイン酸PEG 200エステル、菜種油ジエタノールアミド、トール油脂肪酸ジエタノールアミド、トール油脂肪酸モノイソプロパノールアミド、トール油PEG 200エステル、トール油PEG 600エステル、ポリソルベート20、ポリソルベート40（ポリオキシエチレン・ソルピタン・モノパルミテート/Tween<sup>TM</sup> 40）、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80（Tween<sup>TM</sup> 80）、ポリソルベート85、ソルピタンラウリン酸モノエステル、ソルピタン・モノパルミテート、モノステアリン酸ソルピタン、ソルピタンオレイン酸モノエステル、モノイソステアリン酸ソルピタン、トリステアリン酸ソルピタン、Cosmacol<sup>TM</sup> N119（C12~C13 Par

10

20

30

40

50

e t h 9)、及びそれらの混合物がある。

【0040】

他の実施形態において、適当な可溶化剤としては、限定しないが、ポリオキシエチレン(40)ヒマシ油、ポロクサマー407<sup>TM</sup>(ポリ(エチレン・グリコール)-ブロック-ポリ(プロピレン・グリコール)-ブロック-ポリ(エチレン・グリコール)、ポリオキシシル(35)ヒマシ油、ポリオキシシル(40)ヒマシ油、PPG-1-PEG9ラウリル・グリコール・エーテルと混合したポリオキシシル(40)ヒマシ油、PEG(40)ヒマシ油、PPG-1-PEG9ラウリル・グリコール・エーテル、ポリオキシエチル化された12-ヒドロキシステアリン酸、PEG300、PEG400、ジオレイン酸PEG600エステル、ヘプチルグルコシド、イソステアリン酸モノイソプロパノールアミド、ココナツ脂肪酸ジエタノールアミド、ココナツ脂肪酸グリコールエステル、ココナツ脂肪酸モノエタノールアミド、ココナツ脂肪酸PEG200エステル、ココナツ脂肪酸PEG600エステル、オレイン酸PEG600エステル、オレイン酸C12~C14アルキルエステル、オレイン酸ジエタノールアミド、オレイン酸モノイソプロパノールアミド、オレイン酸PEG1000エステル、オレイン酸PEG200エステル、菜種油ジエタノールアミド、トール油脂肪酸ジエタノールアミド、トール油脂肪酸モノイソプロパノールアミド、トール油PEG200エステル、トール油PEG600エステル、ポリソルベート20、ポリソルベート40(ポリオキシエチレン・ソルビタン・モノパルミテート/Tween<sup>TM</sup>40)、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート85、ソルビタンラウリン酸モノエステル、ソルビタン・モノパルミテート、モノステアリン酸ソルビタン、ソルビタンオレイン酸モノエステル、モノイソステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、Cosmacol<sup>TM</sup>N119(C12~C13Parseth9)、及びそれらの混合物がある。

10

20

【0041】

或る実施形態において、可溶化剤はPEG(40)水素化ヒマシ油である。

【0042】

或る実施形態において、調製剤は1つ又はそれ以上の甘味料を含む。適当な甘味料としては、アセスルファム及びアセスルファムKのようなオキサチアジノン甘味料；アリタム<sup>TM</sup>、アスパルテム及びアスパルテム誘導体及びアスパルテムに類似のジ及びトリペプチド、例えば、ネオテムのようなジペプチド誘導体；シクラミン酸ナトリウム(ナトリウム-N-シクロヘキシルスルファミン酸塩)及びシクラミン酸カルシウムのようなスルファミン酸塩；エリトリール、キシリトール、マルチトール、マンニトール、ソルビトール、イソマルトース及びタガトースのような糖アルコール；キシロース、グリシルリジン及びステビアのような天然に存在する甘味料；d-ブシコース及びd-アロースのような希少糖；サッカリン、スクラロース、グルコン酸；及びそれらの混合物がある。

30

【0043】

或る実施形態において、調製剤は吸入可能調製剤である。

【0044】

「吸入可能調製剤」は、その調製剤が対象者による吸入に適した飛沫形態にあることを意味する。例えば、飛沫のMMADは、12µm以下、又は10µm以下であり得る。或る実施形態において、MMADは、1~6µmの間、又は2~4µmの間である。吸入可能調製剤は、上述したように、例えば、噴霧器において液体調製剤をエアロゾル化することによって得ることができる。

40

【0045】

さらに、懸濁化剤、増粘剤及び/又は賦形剤のような成分を調製剤に含ませることができる。このような付加的要素含有は当業者の裁量の範囲内である。

【0046】

或る実施形態において、医薬調製剤は、75~85重量%の水、0.1~8重量%のニコチン、0.1~1.5重量%の共可溶化剤、0.5~1.5重量%の甘味料、0.05~1.5重量%の香味剤、及び1~5重量%の酸を含む。或る実施形態において、ニコチン

50

は 0.1 ~ 5% 含む。或る実施形態において、酸は 1 ~ 2% 含む。

【0047】

或る実施形態において、医薬調製剤は、75 ~ 85 重量%の水、0.1 ~ 8 重量%のニコチン、0.1 ~ 1.5 重量%の共可溶化剤、0.5 ~ 1.5 重量%の甘味料、0.05 ~ 1.5 重量%の香味剤を含む。好適には、医薬調製剤は 80 重量%より多い (> 80 重量%) 水を含む。

【0048】

本発明の一態様によれば、対象者にニコチンを送給する方法を提供し、この方法は、0.1 ~ 8 重量%のニコチン及び少なくとも 65 重量%の水を含む、エアロゾル化調製剤を準備するステップと、吸入により前記エアロゾル化調製剤を投与するステップとを備える。調製剤は先に詳述した調製剤とすることができる。

10

【0049】

本発明方法は、さらに、液体形態の調製剤を準備するステップと、エアロゾル化調製剤を形成するよう前記液体調製剤を霧化又はエアロゾル化するステップとを備える。例えば、調製剤は、噴霧器での使用のために液体としてカートリッジ又は類似物に供給することができる。したがって、本発明の態様において、液体調製剤を含むカートリッジ、及び液体調製剤を含む e シガレット若しくは噴霧デバイス又は液体調製剤含有カートリッジを提供する。

【0050】

液体調製剤は、エアロゾル化調製剤を形成するため、酸素、圧縮空気又は超音波パワーを供給することにより霧状化することができる。或る実施形態において、噴霧器は、機械的噴霧器、ジェット噴霧器、振動メッシュ噴霧器のようなメッシュ噴霧器、又は圧電若しくは PZT 噴霧器のような超音波噴霧器である。或る実施形態において、噴霧器はメッシュ噴霧器である。

20

【実施例】

【0051】

手法：

粘性はキャノンペンスケ (Cannon - Penske) 粘度計を用いて測定した。この粘度計は、先ず脱イオン水で、次に純エタノールにより洗浄し、この純エタノールはデバイスを空気流で乾燥する前に排除し去ることができる。この粘度計に検査液体を充填し、この充填は、U 字状装置の幅広開口付きチューブ内に注入し、最終的に大きな球状リザーバを半分充填させることによって行う。粘度計はサーモスタット付き浴内に配置し、また温度を平衡化させる。粘度計は注意深く水平化し、ピペットフィルターによって狭小チューブの毛細管を經由させて液体を抜き出し、最終的にレベルが第 1 の固定推移マークの上方にくるようにする。ピペットフィルターを注意深く取り外し、また液体レベルを第 1 固定推移マークまで流下させ、このポイントでストップウォッチを作動させる。レベルが第 2 の下方推移マークまで流下するまでに要する時間を記録する。この手順を追加の 4 回繰り返し、平均時間を計算する。

30

【0052】

$\text{mm}^2 / \text{s}$  で測定される動粘性率は、平均時間に粘性係数を乗算することによって計算し、この粘性係数は各個別の粘度計に供給される。

40

【0053】

次に、本発明を以下の非限定的な実施例につき説明する。

【0054】

実施例 1：調製剤の準備

0.3% (: 重量比) のニコチン含有調製剤を以下に述べるように準備した。使用されるすべての非ニコチン成分は食品等級の品質とした。

【0055】

5% w/w スクラロースの貯蔵溶液を、5.0 g のスクラロースを 95.0 g の水に添加することによって準備した。この混合物を透明な溶液になるまで激しく攪拌した。

50

## 【0056】

0.025 gの5-エチル-3-ヒドロキシ-4-メチル-2(5H)-フラノン及び0.05 gのシス3-ヘキセン-1-オールの混合物を含む香味錯体を5 g溶液にするのに十分なプロピレン・グリコールに溶解させた。

## 【0057】

0.025 gのL-メントールを1.0 gのKolliphor<sup>TM</sup>RH-40に添加し、この混合物を透明になるまで攪拌した。これを2.50 gの5%スクラロース溶液とともに香味錯体に添加した。

## 【0058】

これとは別に、0.30 gのニコチンを計量してビーカー内に入れ、90.67 gの水に溶解させた。0.1 gのマンニトール、これに続いて0.1 gのN-シクロヘキシルスルファミン酸ナトリウムを溶液内で溶解させた。この調剤のpHはpH計(Jenway 3510)を用いて測定した。0.166 gの乳酸を添加してニコチンを含む塩(1:1の比)を形成した。次に過剰な乳酸を滴下添加し、最終的に溶液のpHを5.5にした。

10

## 【0059】

このニコチン溶液を香味溶液に添加し、この混合物を均質状態になるまで攪拌した。残りの0.85 gの水を添加した。

## 【0060】

同様にして、0.6%、1.2%、1.8%、2.4%、及び5%のニコチンを含む溶液を準備した。

20

調剤の組成は以下の表1に示す。

## 【0061】

30

40

50

【表 1】

成分	F # 1 重量%	F # 2 重量%	F # 3 重量%	F # 4 重量%	F # 5 重量%
水	83.17	82.36	81.32	80.28	75.77
プロピレン・グリコール	11.1	11.1	11.1	11.1	11.1
PEG (40) 水素化ヒマシ油	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
香味剤	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10
グリセリン	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10
ステビア	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26
スクラロース	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
N-シクロヘキシルスルファミン酸 ナトリウム	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
マンニトール	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
ニコチン	0.60	1.2	1.8	2.4	5.0
乳酸	0.67	0.88	1.32	1.76	3.67
pH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5

表 1 : ニコチン調製剤

【 0 0 6 2 】

実施例 2 :

実施例 1 と同一の手法により以下の成分を含む調製剤を準備した。

【 0 0 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 2】

成分	重量%
水	80.45
ニコチン	3.6
乳酸	2.6
スクラロース	0.1
ピルブアルデヒド	1.0
グリセリン	12.25

表 2 : ニコチン調製剤

## 【0064】

この調製剤の pH は 5 であった。

次に、この調製剤の粘性は以下のようにして測定した。すなわち、赤褐色液体であるこの生成物の粘性を、PSL レオテック社によって供給されているキャノンペンスケ粘度計を用いて評価し、またその相対濃度は 25 ml 相対濃度ボトルを用いて決定した。

## 【0065】

この調製剤は、 $1.866 \text{ m}^2 / \text{s} \times 10^{-6} \text{ cS}$  の動粘性率を有することが分かった。その相対濃度は  $1.048 \text{ g} / \text{ml}$  であった。したがって、その動的粘度は  $1.956 \text{ cP}$  であった。

## 【0066】

薬物動態学的研究：

1.2%、1.8% 及び 2.4% のニコチンを含むニコチン調製剤は、上述したように準備し、ユーザーに許容可能でありそうな幾つかの用量を包含する濃度を選択した。

## 【0067】

製造されたシガレットを昨年まで毎日喫煙若しくは吸い込みをしてきており、また一般的に起床して 1 時間以内に 1 本目のシガレットを喫煙してきた 18 ~ 55 歳の 4 人の健康な志望者（男性及び女性）が研究用に適格とされた。

## 【0068】

すべての対象者は、計画された投与時間に先立つ 12 時間は喫煙を差し控えるよう要請された。吸入器のニコチン又は任意な他の成分に対して過敏であることが既知又は疑われる経歴を有する参加者は排除された。さらに、慢性の及び / 又は重度の肺疾患が確認されている病歴を有する参加者も排除され、肺疾患としては、ぜんそく、慢性の閉塞性肺疾患、心筋梗塞若しくは脳血管障害、心臓若しくは腎臓の他の臨床的重篤条件又は研究データの解釈にリスク又は干渉をきたすおそれのある任意な併存疾患の病歴を含む。授乳してい

10

20

30

40

50

た女性は研究から除外された。

【0069】

参加者は、有効処置を受ける前日にプラセボ製剤を使用して吸入デバイスで慣れさせた。プラセボ製剤は、ニコチンを含まない点を除いて有効製剤と同一であるものとした。

【0070】

使用したニコチン吸入デバイスは、MicroBase<sup>TM</sup>ポケットAirNebミニポータブル噴霧器（型番No. MBPNN002）であった。このデバイスは、ユーザーが吸入できる小さい送給マウスピースを有する携帯可能小型コンプレッサを含む。平均噴霧量は $> 0.25 \text{ ml/分}$ であり、 $\text{MMAD } 4 \mu\text{m}$ から吸い込むことができる。ニコチンは各吸入で送給され、したがって、ニコチンのレベルは、 $3 \text{分} \pm 30 \text{秒}$ の時間スパンにわたる個人の吸入深さ及び「パフ（吹かし）」回数に依存する。

10

【0071】

デバイスに上述した調製剤を充填した。参加者達は毎回シガレットと同様に吸入した。すべての参加者には、おおよそ3分にわたり $20 \pm 5 \text{ 秒}$ 毎の1回の同一吸入率（すなわち、合計約8回の吸入）で吸入するよう指示した。吸入プロトコルは、たいていのユーザーのCCプロトコルと同等の吸入を含むべきである。

【0072】


比較対称（コントロール）例として、静脈血サンプルを投与5分前に収集した。この後、血漿ニコチン濃度測定のために、投与後（すなわち、吸入のスタートから）2、4、6、8、10、15及び20分（ $\pm 2 \text{分}$ ）後にサンプルを収集し、この測定は、線形性及び精度に関して有効であるタンデム質量分析法による液体クロマトグラフィによって行った。

20

【0073】

この研究結果を図1に示す。間隔は、サンプル採取にあたりヒューマン変動（すなわち、針等を挿入する時間）に起因して僅かに変化する（すなわち、 $\pm 2 \text{分}$ ）。

【0074】

CC吸入後静脈血漿ニコチン濃度を「

【0075】

このデータは、ニコチンが本発明調製剤吸入後急激に体循環系統内に進入し、またCCsに類似した薬物動態学的プロファイルを示すことを示唆する。このことは、調製剤吸入後の高度な満足感を表明するユーザーに対する査問応答によって裏付けられた。

30

【0076】

ユーザーは、さらに、本発明調製剤を吐き出すときに蒸気雲がないことを視覚的に観測した。

【0077】

劣化研究：

プロピレン・グリコール及びグリセリンのような粘性キャリアを含む普通のeシガレット液体は、蒸気化中に微量レベルの様々な毒素を発生することが疑われている。タイヤラー（Tayyarah）氏らは、一連の市販eシガレット液体の蒸気化中に発生する総カルボニルを測定した（Reg. Toxicol. Pharmacol. 70（2014）：704-710参照）。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン、プロピオンアルデヒド、クロトンアルデヒド、メチルエチルケトン及びブチルアルデヒドを含むカルボニルは、一般的に99回のパフ（吹かし）あたり $0.05 \text{ mg}$ 未満～ $0.09 \text{ mg}$ 未満の範囲内における値で存在することが分かっており、このことは、曝露が通常のシガレットよりも一層制限されるが低レベルの毒素が依然として存在することを示す。

40

【0078】

本発明調製剤の劣化を決定するため、以下の組成を準備し、また検査した。

【0079】

50

【表 3】

成分	重量%
水	80.37
ニコチン	2.20
乳酸	1.70
スクラロース	0.13
4-ヒドロキシ-5-メチルフラノ ン	0.60
グリセリン	15.00

表 3： 劣化試験のためのニコチン調製剤

## 【0080】

この調製剤の pH は 5.5 であった。

表 3 の調製剤は既知の毒性化合物に関して分析したもので、この参考サンプルの結果を以下に示す。このとき、調製剤は、1) 通常加熱 e シガレットデバイス (260 ~ 280 まで加熱)、及び 2) 加熱することなく、すなわち、周囲温度で蒸気が発生する携帯型噴霧器 (マイクロベース・テクノロジー社からの Pocket Air (登録商標)) を使用して蒸気化した。結果として生ずる調製剤蒸気に存在する揮発性有機化合物 (VOCs) は、2, 4 - ジニトロフェニルヒドラジン (DNPH) を含む適当な固体支持体に溜まる単一の 100 ml パフを評価検定することによって分析したが、この固体支持体は、UV、RI 及び PDA 検出器を用いて、HPLC-DAD によって溶出及び分析した。

## 【0081】

HPLC-DAD 条件は以下のとおりであった。すなわち、

カラム：C18 アトランティス

温度：35 °C

分析時間：10 分

注入量：20 µl

検出：PDA、UV 及び RI

溶出：50 : 50 のアセトニトリル : 0.1 % トリエチルアミンを含む水

この研究結果を以下の表 4 に示す。

## 【0082】

10

20

30

40

50

【表 4】

成分	参考サンプル	通常 e シガレット加熱	周囲温度
ニコチン	2.21 ± 0.179	0.020 ± 0.002	0.022 ± 0.002
プロピレン・グリコール	N. D. *	N. D. *	N. D. *
グリセリン	10.05 ± 1.23	0.0012 ± 0.0001	0.001 ± 0.0001
ジエチレングリコール	N. D. *	N. D. *	N. D. *
エチレングリコール	N. D. *	N. D. *	N. D. *
アセトン	N. D. *	N. D. *	N. D. *
アセトイン	N. D. *	N. D. *	N. D. *
ジアセチル	N. D. *	N. D. *	N. D. *
2, 3-ペンタンジオン (アセチルプロピオニル)	N. D. *	N. D. *	N. D. *
酸化プロピレン	N. D. *	N. D. *	N. D. *
アクロレイン	N. D. *	N. D. *	N. D. *
ホルムアルデヒド	N. D. *	N. D. *	N. D. *
アセトアルデヒド	N. D. *	N. D. *	N. D. *

表 4 : 劣化検査結果

N. D. \* = 検出せず

## 【0083】

結果は、送給モードに無関係に、調製剤蒸気には通常 e シガレット毒素が検出可能なレベルで存在しなかったことを示し、本発明調製剤は周囲温度及び通常 e シガレット温度の双方で有害な副生成物形成の減少を示した。

## 【0084】

本明細書（任意な特許請求の範囲請求項、要約書及び図面を含む）に記載のすべての特徴、及び/又は任意な方法又はプロセスにおける記載したすべてのステップは、任意な組合せで組み合わせることができ、ただし、このような特徴及び/又はステップの少なくとも幾つかが相互に排他的である組合せを除く。本明細書（任意な特許請求の範囲請求項、要約書及び図面を含む）に記載の各特徴は、そうでないと明記しない限り、同一、等価又は類似目的に供される他の特徴と交換することができる。したがって、そうでないと明記しない限り、記載された各特徴は、等価的又は類似の特徴における総括シリーズのうちの単なる一例に過ぎない。本発明は、上述の実施形態の詳細に制限されない。本発明は、本明細書（任意な特許請求の範囲請求項、要約書及び図面を含む）に記載の特徴のうち任意の新規な1つ、若しくは任意の新規な組合せ、記載した任意な方法若しくはプロセスにおけるすべてのステップのうち、任意の新規な1つ、若しくは任意の新規な組合せに範囲が及ぶものである。

10

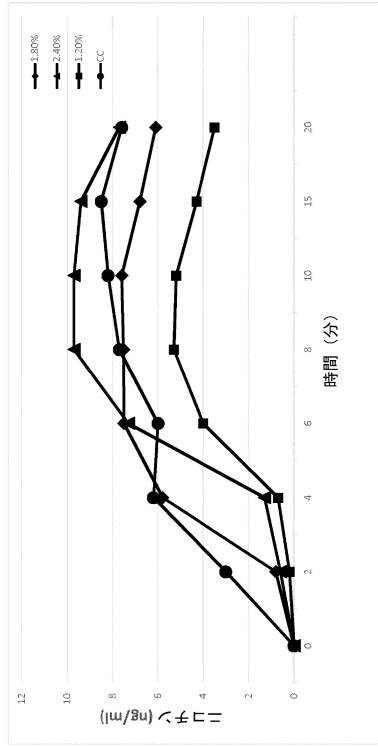
20

30

40

50

【図面】  
【図 1】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/54	(2017.01)	A 6 1 K	47/54
A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/44	(2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/14	(2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/18	(2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12

## ラクフィールド

(72)発明者 ジョセフ カヴァナー

アイルランド国 カウンティ ウィックロウ バルティングラス キャリジーン ザ グランジ

(72)発明者 キーラン ラレー

アイルランド国 カウンティ ウェクスフォード エニスコーシー バンクロディ グレイグモア

(72)発明者 ブライアン オルーク

アイルランド国 カウンティ キルデア ニューブリッジ ステーション ロード カレッジ パーク 16

審査官 伊藤 幸司

## (56)参考文献

特開昭59-135878(JP,A)

特表2005-533770(JP,A)

特表2016-520061(JP,A)

独国特許出願公開第102015117811(DE,A1)

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

A 6 1 P

A 2 4 B

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )