

(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2012-524771

(P2012-524771A)

(43) 公表日 平成24年10月18日(2012.10.18)

(51) Int.Cl.

A61K 9/12 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)

F 1

A 61 K 9/12
A 61 K 45/00
A 61 K 9/08
A 61 K 47/10
A 61 K 47/14

テーマコード(参考)

4 C 076
4 C 084

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-506583 (P2012-506583)
(86) (22) 出願日 平成22年4月23日 (2010.4.23)
(85) 翻訳文提出日 平成23年12月20日 (2011.12.20)
(86) 國際出願番号 PCT/GB2010/050671
(87) 國際公開番号 WO2010/122355
(87) 國際公開日 平成22年10月28日 (2010.10.28)
(31) 優先権主張番号 0906977.4
(32) 優先日 平成21年4月23日 (2009.4.23)
(33) 優先権主張国 英国(GB)
(31) 優先権主張番号 PCT/GB2009/050416
(32) 優先日 平成21年4月23日 (2009.4.23)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

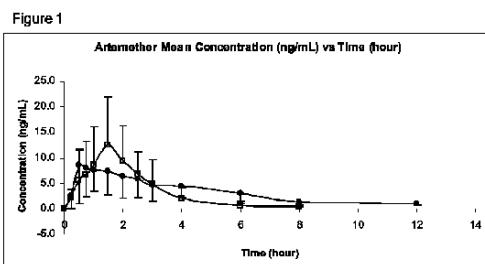
(71) 出願人 511256152
ロンドンファーマ リミテッド
LONDON PHARMA LTD.
イギリス国 ノリッチ エヌアール4 7
ユーエイチ コルニー レーン ノリッチ
リサーチ パーク ノリッチ バイオインキュベイター
(74) 代理人 100147485
弁理士 杉村 憲司
(74) 代理人 100119530
弁理士 富田 和幸
(74) 代理人 100136858
弁理士 池田 浩

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】中性油を含む舌下用の医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、中性油及び前記油に可溶性の薬物を含む医薬組成物であり、前記薬物はニトログリセリンでない舌下薬物送達用の医薬組成物を提供する。また、本発明は、前記組成物の舌下送達に適した送達器具を提供する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

中性油；及び

前記油中において可溶性の薬物を含む医薬組成物であり；

前記薬物は、前記油中溶液において、組成物 1 mL 未満の体積中に必要とされる投与量を与える濃度であり；

前記薬物は、ニトログリセリンでない、
薬物の舌下送達用の医薬組成物。

【請求項 2】

前記中性油は、グリセリドを含む、請求項 1 に記載の組成物。 10

【請求項 3】

前記グリセリドは、トリグリセリドを含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記トリグリセリドは、ミグリオールを含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記ミグリオールは、

ミグリオール 8 1 0 ；

ミグリオール 8 1 2 ；

ミグリオール 8 1 8 ；

ミグリオール 8 2 9 ；及び

ミグリオール 8 4 0

20

を含む群から選択されるミグリオールを含む、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記中性油は、

精製されたトウモロコシ油 (Ph Eur) ；

バージンキャスター油 (Ph Eur) ；

精製されたオリーブオイル及び

精製されたレプシードオイル (Ph Eur)

を含む群から選択される油を含む、請求項 1 に記載の組成物。 30

【請求項 7】

前記中性油は、

グリセロールモノオレアート類 (Ph Eur) ；

リノレオイルマクロゴールグリセリド類 (Ph Eur) ；

オレオイルマクロゴールグリセリド類 (Ph Eur) ；

植物性脂肪油類 (Ph Eur) ；

トリグリセリドに富んだ中鎖トリグリセリド類 (Ph Eur) ；

ココナッツオイル (Ph Eur) ；

精留パーム核油 (Ph Eur) ；

水素化された綿実油 (Ph Eur) ；

オメガ - 3 - マリントリグリセリド類 (Ph Eur) ； 40

オメガ - 3 - 酸類に富んだ魚油 (Ph Eur) ；

タラ肝油 (Ph Eur) ；

ジグリセリド類；

モノグリセリド類、及び

ジグリセロール

40

を含む群から選択される油を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記中性油は、

グリセロールモノオレアート類 (Ph Eur) ；

リノレオイルマクロゴールグリセリド類 (Ph Eur) ； 50

オレオイルマクロゴールグリセリド類 (Ph Eur) ;
 植物性脂肪油類 (Ph Eur) ;
 トリグリセリドに富んだ中鎖トリグリセリド類 (Ph Eur) ;
 ココナツオイル (Ph Eur) ;
 精留パーム核油 (Ph Eur) ;
 水素化された綿実油 (Ph Eur) ;
 オメガ - 3 - マリントリグリセリド類 (Ph Eur) ;
 オメガ - 3 - 酸類に富んだ魚油 (Ph Eur) ;
 タラ肝油 (Ph Eur) ;
 ジグリセリド類 ;
 モノグリセリド類、及び
 ジグリセロール

10

を含む群から選択される油の誘導体又は部分グリセリドを包含する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

実質的に、前記中性油、及び前記油中において可溶性の薬物からなる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

実質的にエタノールを含まない、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 11】

実質的にアルコールを含まない、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

エタノール ;
 イソプロパノール ;
 プロピレンギリコール ;
 ポリエチレングリコール

を含む群から選択される共溶媒をさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

酸化防止剤 ;
 防腐剤 ;
 粘膜浸透促進剤 ;
 香味料

30

を含む群から選択される賦形剤をさらに含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記粘膜浸透促進剤は、エッセンシャルオイルを含む、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記香味料は、エッセンシャルオイルを含む、請求項 13 に記載の組成物。

40

【請求項 16】

前記薬物は、
 フェンタニル、
 スフェンタニル、カーフェンタニル、ロフェンタニル、アルフェタニル等のフェンタニルの誘導体、並びに、
 それらの薬学的に許容可能な塩、でない、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記薬物は、アルテミシニン（アルテムエーテル、アルテエーテル及びアーテスネットを含むが、制限しない）でない、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

50

前記薬物は、ジヒドロポリプレノール（特に、ジヒドロヘプタプレノール）、プロブコール、又はタクロリムスでない、請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

20% (w/w) 未満の界面活性剤を含む、請求項1～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

10% (w/w) 未満の界面活性剤を含む、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

5% (w/w) 未満の界面活性剤を含む、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

1% (w/w) 未満の界面活性剤を含む、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

実質的に界面活性剤を含まない、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記投与量は、少なくとも約10ミクロンの平均直径を有する液滴を含む、請求項1～23のいずれか一項に記載の組成物の連続的な投与量を送達するのに適した送達器具。

【請求項25】

前記液滴は、少なくとも20ミクロンの平均直径を有する、請求項24に記載の送達器具。

【請求項26】

前記液滴は、約20ミクロンから約200ミクロンの平均直径を有する、請求項24及び25のいずれかに記載の送達器具。

【請求項27】

前記投与量は、ポンプスプレーによって送達される、請求項24～26のいずれか一項に記載の送達器具。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物送達の改良方法、及び薬剤送達のための器具に関する。

【背景技術】

【0002】

薬剤送達経路の進歩は、薬学の発展の重要な要因となっている。一旦、活性化合物が同定されると、送達機構のデザインを通じて、保存性、生物学的利用能、毒性、及び患者へのコンプライアンスなどの問題に対処しながら、薬物を体内で処置することが必要とされる部位へ輸送するという課題を克服しなければならない。所望の治療効果を得るために、これらの課題の全てを克服する必要がある。薬剤送達の選択肢の中でも、経口投与は、注射投与、局所投与、吸入投与、及び経粘膜投与などの他の選択肢と比べて、最も一般的な経路である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

経口送達経路は、おそらく、薬物が最終処置部位に到達するのに最も困難な経路に直面する：前記組成物は、酸性且つ酵素活性の胃内環境において残存しなければならない：胃で吸収されない場合、前記薬物は、胆汁酸塩の作用、さらには腸管中の腸内酵素及び細菌酵素の作用に抗して残存しなければならず、吸収のため消化管腔から腸壁まで渡ることができ、その後、肝門脈系による輸送に続く肝臓の分解工程に抗して残存し、初回通過効率により有効性がしばしば乏しくなる。さらに、多くの生物活性化合物は、それらが体循環に達する前に、薬物分解率の増加を導く酵素の自己誘導機構（例えば肝臓系）を誘発して、薬物投与計画の長期に亘って、前記分子の生物学的利用能の減少を導く。これらの課題があるにもかかわらず、薬剤投与の経口経路は、最も一般的なものとして残存する。

10

20

30

40

50

【0004】

これらの問題を解決しようとすることが、本発明の目的の1つである。

【課題を解決するための手段】**【0005】**

したがって、本発明は、中性油と、前記油中に可溶性である薬物とを含む、舌下薬剤送達用の医薬組成物を提供する。前記薬物は、前記油中の溶液において、1mL未満の体積の組成物中において必要とされる服用量を提供する濃度である；但し、前記薬物は、二トログリセリンではない。

【0006】

舌下薬剤送達の組成物に必要なものは、経口薬剤送達のものと全く異なる。経口薬剤送達は、消化管からの薬物の吸収を必要とし、前記薬剤は、前記消化管における水溶液中に可溶性であることが理想的である。しかしながら、舌下薬剤送達のため、生成物は、体の舌下部位から吸収されるように、脂肪親和性であることを必要とする。したがって、本発明の親水性の製剤は優れた吸収を生じない。このような製物は、吸収されることなく消化管に洗い流される危険性がある。斯かる方法で舌下送達のために使用することができる薬剤の多くは、消化管から吸収されず、望ましくない副作用を導くことがあり得る。

10

【0007】

想定される特定の薬物としては、特に、フェンタニル及びブプレノルフィン等のオピオイド、その薬学的に許容な塩、その類似体、又はその誘導体を含む。他の想定されるオピオイドとしては、アルフェタニル、スフェンタニル、ブトルファノール、コデイン、ハイドロコドン、ヒドロモルフォン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルフォン、プロポキシフェン、トラマドール、フェンピプラミド、ペントゾシン、ピリトラミド、チリジン、トラマドール、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの誘導体、などが挙げられる。

20

【0008】

好ましくは、前記薬物は、組成物の500μL未満の体積；より好ましくは組成物の200μL未満の体積、最も好ましくは組成物の100μL未満の体積中において必要とされる薬物の投与量を付与する濃度で、前記油中に溶液として存在する。

【0009】

よって、舌下経路による薬物送達のための斯かる医薬組成物の使用が、中性油中で適度に高い溶解度を有するそれらの薬物に適切である。必要とされる投与量（例えば、必要とされる医薬作用のための有効量）が、前記のように、組成物の比較的少ない体積中に溶解され得る。このことは、他の投与経路に対する舌下送達経路が、（多くの薬物に関して）実質的にこれまで未評価だった利点を発明者が見出したことから、特に重要である。この舌下送達経路は、腸の作用における多種多様な酵素及び他の工程により薬物が頻繁に分解され、肝臓経路によって吸収されることにより、肝臓における「初回通過効果」の結果として、著しい吸収不良を引き起こす経口経路に対して、特に有利である。その結果、経口投与された薬物は、それらがよく吸収され、初回通過効果を回避できる場合は、必要量よりも高濃度で与えられる。結果として、不要な副作用が生じ得る。したがって、経口吸収を回避するために、薬物は、舌下粘膜を被覆して、あらゆる組成物が嚥下される可能性を低減するのに十分な少量で送達される。当業者は、選択した薬物が十分な溶解度を有するかどうかを容易に決定することができ、例えば、これがどのように行われるかを示すため、以下に実施例を提供する。

30

【0010】

本発明は、特に、局所治療としての使用の薬物のためというより、むしろヒトの治療系のための舌下経路による薬物送達の組成物に関する。

【0011】

さらに好ましい特徴は、溶液中に残存する等の物理化学的な態様に関する事、及び、薬物の長期に渡る化学的（生化学を含む）な分解に関する事の双方で、薬物が組成物中で安定であることが好ましい。したがって、薬物が、製薬学的に許容可能な限度である、

40

50

少なくとも1ヶ月間、好ましくは6ヶ月間、最も好ましくは1年間の期間に渡って、組成物中で安定であることが特に好ましい。

【0012】

好ましくは、前記中性油はグリセリド、より好ましくはトリグリセリドを含む。

【0013】

特に好ましい実施形態において、前記トリグリセリドは、ミグリオールを含み、特にミグリオール810；ミグリオール812；ミグリオール818；ミグリオール829；及びミグリオール840を含む群から選択されるミグリオールを含む。

【0014】

また特に好ましい実施形態において、前記中性油は、精製されたトウモロコシ油（Ph Eur）；バージンキャスター油（Ph Eur）；精製されたオリーブオイル及び精製されたレプシードオイル（Ph Eur）を含む群から選択される油を含む。 10

【0015】

また特に好ましい実施形態において、前記中性油は、グリセロールモノオレアート類（Ph Eur）；リノレオイルマクロゴールグリセリド類（Ph Eur）；オレオイルマクロゴールグリセリド類（Ph Eur）；植物性脂肪油類（Ph Eur）；トリグリセリドに富んだ中鎖トリグリセリド類（Ph Eur）；ココナッツオイル（Ph Eur）；精留パーム核油（Ph Eur）；水素化された綿実油（Ph Eur）；オメガ-3-マリントリグリセリド類（Ph Eur）；オメガ-3-酸類に富んだ魚油（Ph Eur）；タラ肝油（Ph Eur）；ジグリセリド類；モノグリセリド類及びジグリセロールを含む群から選択される油を含む。 20

【0016】

また特に好ましい実施形態において、前記中性油は、グリセロールモノオレアート類（Ph Eur）；リノレオイルマクロゴールグリセリド類（Ph Eur）；オレオイルマクロゴールグリセリド類（Ph Eur）；植物性脂肪油類（Ph Eur）；トリグリセリドに富んだ中鎖トリグリセリド類（Ph Eur）；ココナッツオイル（Ph Eur）；精留パーム核油（Ph Eur）；水素化された綿実油（Ph Eur）；オメガ-3-マリントリグリセリド類（Ph Eur）；オメガ-3-酸類に富んだ魚油（Ph Eur）；タラ肝油（Ph Eur）；ジグリセリド類；モノグリセリド類及びジグリセロールを含む群から選択される油の誘導体又は部分グリセリドを含む。 30

【0017】

中鎖長トリグリセリド類は、European Pharmacopoeia Monograph 0868に以下の様に規定されている：

【0018】

飽和脂肪酸のトリグリセリド混合物、主にカブリル酸（オクタン酸、 $C_8H_{16}O_2$ ）及びカプリン酸（デカン酸、 $C_{10}H_{20}O_2$ ）。中鎖トリグリセリド類は、Cocos nucifera L. の内胚乳の硬い、乾燥した部分から、又は、Elaeis guineensis Jacq の乾燥した内胚乳から抽出した油から得られた。中鎖トリグリセリド類が、Cocos nucifera L. の内胚乳から調製される場合、名称「精留ヤシ油」が使用される。中鎖長トリグリセリド類は、8から10の炭素原子を有する飽和脂肪酸の最低95.0%を含む。さらに化学的及び物理的性質が、European Pharmacopoeia Monograph 0868及び同様の文書に記載されている。 40

【0019】

オメガ-3-マリントリグリセリド類は、European Pharmacopoeia Monograph 0868に主にトリエステルを含むグリセロールを有するオメガ-3酸類のモノ、ジ及びトリエステルの混合物として規定されていて、グリセロールと、濃縮され且つ精製されたオメガ-3-酸類のエステル化によって、又は、グリセロールとオメガ-3酸類エチルエステルのトランスエステル化のいずれかによって得られる。オメガ-3酸類の由来は、カタクチイワシ科、アジ科、ニシン科、キュウリウオ科、サケ

10

20

30

40

50

科及びサバ科族からの脂肪性の魚の種の由来の体油である。オメガ-3酸類は、-リノレン酸(C 18:3 n-3)、モロクチン酸(C 18:4 n-3)、エイコサテトラエン酸(C 20:4 n-3)、ティムノドン酸(エイコサペンタエン酸)(C 20:5 n-3; EPA)、ヘネイコサペンタエン酸(C 21:5 n-3)、クルパノドン酸(C 22:5 n-3)、及びセルボン酸である(ドコサヘキサエン酸)(C 22:6 n-3; DHA)の酸類として同定される。トリグリセリドとして示すオメガ-3酸類のEPA及びDHAの総容量は、最低45.0%であり、トリグリセリドとして示す総オメガ-3酸類の総量は、最低60.0%である。トコフェロールは、酸化防止剤として添加することができる。

【0020】

10

オメガ-3酸類に富んだ魚油は、またEuropean Pharmacopoeiaにカタクチイワシ科、アジ科、ニシン科、キュウリウオ科、サバ科及びイカナゴ科族の種の魚から得られた精製され、冬に備えられ、脱臭された脂肪酸としても規定されている。オメガ-3酸類は、-リノレン酸(C 18:3 n-3)、モロクチン酸(C 18:4 n-3)、エイコサテトラエン酸(C 20:4 n-3)、ティムノドン酸(エイコサペンタエン酸)(C 20:5 n-3; EPA)、ヘネイコサペンタエン酸(C 21:5 n-3)、クルパノドン酸(C 22:5 n-3)及びセルボン酸(ドコサヘキサエン酸)(C 22:6 n-3; DHA)の酸類として規定されている。

【0021】

20

オメガ-3酸類に富んだ魚油の含有量は、

トリグリセリドとして示すEPA:最低13.0%、

トリグリセリドとして示すDHA:最低9.0%、

トリグリセリドとして示す総オメガ-3酸:最低28.0%である。

【0022】

前記組成物のいずれかの好ましい実施形態において、前記組成物は、実質的に、前記中性油及び前記油中に可溶な薬物からなる。

【0023】

30

前記組成物の別の実施形態において、前記組成物が、エタノール;イソプロパノール;プロピレングリコール;及びポリエチレングリコールを含む群から選択される共溶媒をさらに含むことが好ましい。

【0024】

40

好ましい実施形態において、前記組成物のいずれかは、前記組成物が、酸化防止剤;防腐剤;粘膜浸透促進剤及び香味料を含む群から選択される賦形剤をさらに含む。好ましくは、前記香味料又は前記粘膜浸透促進剤が、メントール、バニラもしくはオレンジオイル、レモンオイル、丁子油、ペパーミント油、スペアミントオイル等のエッセンシャルオイルを含む。発明者は、このようなエッセンシャルオイルの添加が、驚くべきことに3つの利点を有することを見出した:(1)前記エッセンシャルオイルが、浸透促進剤として働き、舌下粘膜によるこのような薬物の取り込みの速度及び程度を改善する;(2)前記エッセンシャルオイルが、多くの場合、共溶媒として働くことから、薬物の溶解度を上昇する;(3)エッセンシャルオイルが、香味成分を与え、官能的フィードバックを薬物の使用者に示し、それが効率よく送達されたことを確かめる。

【0025】

このような組成物のあらゆる個々の好ましい実施形態において、前記薬剤が、(i)フェンタニル、(ii)例えば、スフェンタニル、カーフェンタニル、ロフェンタニル、アルフェタニル等のフェンタニルの誘導体、及び、(iii)その薬学的に許容可能な塩、でないことが好ましい。

【0026】

50

また、このような組成物のあらゆる個々の好ましい実施形態において、前記薬物が、アルテミシニン(アルテムエーテル、アルテエーテル、及びアーテスネットを含むが、制限しない)でないことが好ましい。

【 0 0 2 7 】

また、このような組成物のあらゆる個々の好ましい実施形態において、前記薬物が、ジヒドロポリブレノール（特に、ジヒドロヘプタブレノール）、プロブコール、又はタクロリムスでないことが好ましい。

【 0 0 2 8 】

また、このような組成物のあらゆる個々の好ましい実施形態において、前記薬物がベンゾジアゼピンでないことが好ましい。

【 0 0 2 9 】

ここに開示の組成物及び薬物での治療に反応するいくつかの条件において、患者は、特に、オピオイドを投与している場合、粘膜炎及び口内乾燥症を示すことがあり得る。発明者は、ミグリオールが活性化合物（エタノールを共溶媒として使用する必要のあるブブレノルフィンを除く）の唯一の溶媒として使用することができるを見出した；このことは、製剤から共溶媒としてのエタノール及び他のアルコールを除くことを可能とする点で、特に利点がある。なぜなら、アルコール製剤は、特に、口内乾燥症、又は、粘膜炎を有する患者を刺激し、患者に対して不快感又は痛みを与えることがあり得ることからである。したがって、ここに開示の組成物の好ましい実施形態において、前記組成物は、実質的にエタノールを含まず、又は、好ましくは、エタノールを全く含まず、より好ましくは、実質的に他のアルコールを含まず、又は、好ましくは、他のアルコールを全く含有しない。このような製剤は、それらが文化的又は宗教的な背景において、アルコールの摂取が許されていない場合に、使用することができるという、さらなる利点を有する。

10

【 0 0 3 0 】

なお、そのような脂肪親和性組成物へのアルコールの添加は、前記組成物がスプレーの形態で送達される場合、液滴の粒絆を減少する（表面張力及び粘度効果による）効果を有する。これは、 $20 \mu m$ 未満又は $10 \mu m$ 未満の液滴が形成されて、液滴が肺に到達する可能性があるため、好ましくない。さらに、アルコールは、粘膜を「閉じる」効果も有することがあることから、薬物の吸収に悪影響があり得る。

20

【 0 0 3 1 】

また、このような組成物のあらゆる個々の実施形態において、前記組成物が界面活性剤の20% (w/w)未満であることが好ましく、10% (w/w)未満であることがより好ましく；5% (w/w)未満であることがさらに好ましく；1% (w/w)未満であることが最も好ましい。特に好ましい実施形態において、前記組成物は界面活性剤を実質的に含まない。舌下送達達成の重要な特徴は、実質的に疎水性（脂肪親和性）の組成物の供給であり；これは、その経路による吸收のために舌下粘膜に残る組成物とする。界面活性剤が、組成物中に存在する場合、前記組成物を実質的に水溶性の唾液と口内で混合して、前記組成物を前記舌下粘膜から移動させて、極限には、使用者に嚥下される可能性が高く、このことにより舌下投与よりむしろ経口投与に導く。

30

【 0 0 3 2 】

なお、以下の請求項による組成物の連続投与量を送達するのに適している送達器具が本発明の範囲内に包含される。前記投与には、少なくとも約10ミクロンの平均直径を有する液滴が含まれる。

40

【 0 0 3 3 】

好ましくは、本発明の組成物は、少なくとも約20ミクロンの平均直径、より好ましくは約20から約200ミクロンの平均直径を有する液滴として送達される。最も好ましくは、前記製剤が、約5ミクロンから約500ミクロン、好ましくは約10ミクロンから約200ミクロン、好ましくは約20ミクロンから約100ミクロン、より好ましくは約30ミクロンから約70ミクロンのサイズ分布を有する液滴として送達される。これらの液滴サイズの選択は、スプレーが肺に入ることを確実に防止する。

【 0 0 3 4 】

それぞれ個々の又は連続した投与量が、1000マイクロリットル未満の体積であることが、特に好ましい。小さい投与量体積の使用は、患者により、組成物が嚥下される可能

50

性、又は、吐き出される可能性を減少する。この可能性は、小さい体積（特に、小児科の事情において、又は、鼻腔送達のため）の使用によって、さらに減少され、さらなる好ましい実施形態において、それぞれの連続投与量は、 $600\text{ }\mu\text{L}$ 未満； $400\text{ }\mu\text{L}$ 未満； $200\text{ }\mu\text{L}$ 未満；又は $100\text{ }\mu\text{L}$ 未満を有する。より小さい体積であることは、小児への使用に特に好ましい。

【0035】

好ましくは、これらの態様による送達器具は、スプレー、特に、ポンプスプレーを含む。ポンプスプレーの使用は、前記組成物が適用される粘膜面積を広げて、このことにより、吸収率を上昇し、薬物が嚥下される可能性を最小にすることができる。

【図面の簡単な説明】

10

【0036】

【図1】 15 mg アルテムエーテルの舌下スプレー用の 3 mg /作動（T1）の单一の舌下投与、及び、 30 mg アルテムエーテル錠剤 10 mg /錠剤（T4）の单一経口投与後の、血漿アルテムエーテルの平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。
平均 \pm SD（黒丸=参照、T4、白四角=試験、T1）

【図2】 30 mg アルテムエーテルの舌下スプレー用の 3 mg /作動（T2）の单一の舌下投与、及び、 30 mg アルテムエーテル錠剤 10 mg /錠剤（T4）の单一経口投与後の、血漿アルテムエーテルの平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。
平均 \pm SD（黒丸=参照、T4、白四角=試験、T2）

【図3】 30 mg アルテムエーテルの舌下スプレーの 6 mg /作動（T3）の单一の舌下投与後の血漿のアルテムエーテルの平均濃度及び標準偏差に対する、 30 mg アルテムエーテル錠剤 10 mg /錠剤（T4）の单一経口投与後の血漿アルテムエーテルの平均濃度及び標準偏差の、時間に対するグラフを示す。平均 \pm SD（黒丸=参照、T4、白四角=試験、T3）

20

【図4】 15 mg アルテムエーテルの舌下スプレーの 3 mg /作動（T1）の单一の舌下投与後の血漿アルテムエーテルの平均濃度及びその標準偏差に対する、 30 mg アルテムエーテルの舌下スプレー 3 mg /作動（T2）の单一舌下投与後の血漿アルテムエーテルの平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。平均 \pm SD（黒丸=参照、T2、白四角=試験、T1）

【図5】 30 mg アルテムエーテルの舌下スプレーの 3 mg /作動（T2）の单一の舌下投与後の血漿アルテムエーテルの平均濃度及びその標準偏差に対する、 30 mg アルテムエーテルの舌下スプレー 6 mg /作動（T3）の单一舌下投与後の血漿アルテムエーテルの平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。平均 \pm SD（黒丸=参照、T3、白四角=試験、T2）

30

【図6】 15 mg アルテムエーテルの舌下スプレーの 3 mg /作動（T1）の单一の舌下投与後の血漿アルテムエーテルの平均濃度及びその標準偏差に対する、 30 mg アルテムエーテルの舌下スプレー 6 mg /作動（T3）の单一舌下投与後の血漿アルテムエーテルの平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。平均 \pm SD（黒丸=参照、T3、白四角=試験、T1）

【図7】 15 mg アルテムエーテルの舌下スプレーの 3 mg /作動（T1）の单一の舌下投与、及び、 30 mg アルテムエーテル錠剤 10 mg /錠剤（T4）の单一経口投与後の、血漿ジヒドロアルテミシンの平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。平均 \pm SD（黒丸=参照、T4、白四角=試験、T1）

40

【図8】 30 mg アルテムエーテルの舌下スプレー用の 3 mg /作動（T2）の单一の舌下投与、及び、 30 mg アルテムエーテル錠剤 10 mg /錠剤（T4）の单一経口投与後の、血漿ジヒドロアルテミシンの平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。平均 \pm SD（黒丸=参照、T4、白四角=試験、T2）

【図9】 30 mg アルテムエーテルの舌下スプレーの 6 mg /作動（T3）の单一の舌下投与後の血漿ジヒドロアルテミシンの平均濃度及びその標準偏差に対する、 30 mg アルテムエーテル錠剤 10 mg /錠剤（T4）の单一経口投与後の血漿ジヒドロアルテミシン

50

の平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。平均±SD（黒丸=参照、T4、白四角=試験、T3）

【図10】15mgアルテムエーテルの舌下スプレーの3mg/作動(T1)の単一の舌下投与後の血漿ジヒドロアルテミシンの平均濃度及びその標準偏差に対する、30mgアルテムエーテルの舌下スプレー3mg/作動(T2)の単一舌下投与後の血漿ジヒドロアルテミシンの平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。平均±SD（黒丸=参照、T2、白四角=試験、T1）

【図11】30mgアルテムエーテルの舌下スプレーの3mg/作動(T2)の単一の舌下投与後の血漿ジヒドロアルテミシンの平均濃度及びその標準偏差に対する、30mgアルテムエーテルの舌下スプレー6mg/作動(T3)の単一舌下投与後の血漿ジヒドロアルテミシンの平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。平均±SD（黒丸=参照、T3、白四角=試験、T2）

【図12】15mgアルテムエーテルの舌下スプレーの3mg/作動(T1)の単一の舌下投与後の血漿ジヒドロアルテミシンの平均濃度及びその標準偏差に対する、30mgアルテムエーテルの舌下スプレー6mg/作動(T3)の単一舌下投与後の血漿ジヒドロアルテミシンの平均濃度及びその標準偏差の、時間に対するグラフを示す。平均±SD（黒丸=参照、T3、白四角=試験、T1）

【発明を実施するための形態】

【0037】

発明者は、薬物の舌下送達への使用が、これまで認められたものより前記薬剤送達の課題の克服において、より広範囲に亘って実用的であることを見出した。舌下静脈床は、肝臓の循環よりはむしろ体循環に流出するため、初回通過効果の問題が取り除かれる。さらに、薬剤の取り込み中における肝門脈系のバイパスは、自己誘導を防ぎ、多くの薬物に関して、薬剤の連続投与の生物学的利用能の減少を導く。舌下送達経路の使用は、初回通過効果を回避するために使用し得る静脈注射の他の選択肢と比較して、経口経路を避けつつ、非熟練者にとっても、薬物を送達することができる意味する。さらに、一部の薬剤は、静脈注射のための製剤とすることができない。舌下送達のさらなる利点は、賦形剤及び液滴サイズを慎重に選択することによって、経口経路による薬剤の故意でない送達を回避することができ、このことから経口送達経路による不要な問題を防ぐことができる。

【0038】

いくつかの舌下用の製剤が使用されている、一方、これらは、しばしば、推進剤、及びアルコール類等の刺激性賦形剤を用いて製剤化される。数人の患者、例えば、彼らの状態の症状として、敏感な粘膜を有する者にとっては、これらの賦形剤は望ましくない。したがって、いくつかの好ましい実施形態において、製剤としては、特に、噴射剤及びアルコール性賦形剤が除外される。

【0039】

非制限の例として、以下の油溶性薬物の製剤を提案する。

【0040】

実施例A：ニコチン

【表1】

10

20

30

40

	% (w/w)						
ニコチン	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06
丁子油	-	1.06	1.07	1.06	1.06	1.06	1.06
BHT*	-	-	0.11	0.26	0.53	0.80	1.06
ミグリオール	98.94	97.88	97.76	97.62	97.35	97.08	96.82

* プチル化ヒドロキシトルエン

【0041】

50

実施例 B : ブプレノルフィン
【表 2】

	% (w/w)		
ブプレノルフィン塩基	1.1	4.4	8.4
エタノールabs.	22.7	21.4	20.8
ミグリオール	76.2	74.2	70.8

【0042】

10

実施例 C : フェンタニル
【表 3】

	% (w/w)									
フェンタニル 塩基	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23
プロピル パラベン	-	-	0.11	0.21	0.42	-	-	0.11	0.21	0.43
オレンジ オイル	-	0.85	0.85	0.85	0.86	-	0.85	0.85	0.85	0.86
ミルグリオール	99.94	99.09	98.96	98.99	98.66	99.77	89.92	98.81	98.71	98.48

【0043】

20

ミグリオール中に容易に溶解すると発明者に見出された付加的な賦形剤であって、したがって本発明の製剤に使用できるものは、下記を含む：

【0044】

30

香味料：オレンジオイル；レモンオイル；アニスの実；ペパーミント及びメントール

防腐剤：プロピルパラベン及びブチルパラベン

酸化防止剤：ブチル化ヒドロキシトルエン；ブチル化ヒドロキシアニソール及びトコフェロール

【0045】

30

油性の賦形剤は、薬物の低い吸収率へ導くことが考えられる。国際公開パンフレットWO 2007087431号は、「また、研究はミグリオールを含むフェンタニル系の製剤が、非常に低い透過率を示す」ことを教示する。これらの結果とは対照的に、発明者は、ここに記載するような油溶性薬剤のための油性の賦形剤の使用が、驚くべきことに、薬物の高い効率的な取り込みを誘発すると見出した。

【0046】

40

例として、発明者は、出願中の国際出願PCT/GB2008/050999に記載のアルテミシン・アルテエーテルの舌下の取り込みに関する秘密試験を実施して、ここに再現する：

【0047】

40

試験は、健常男子成人志願者（コホートにつき16人の対象）に実施され、通常の薬事承認を受けた。本発明による3つの単回投与計画が研究され、経口投与用錠剤を用いた投与計画と、以下の様に比較された：

【0048】

50

舌下スプレー用の投与計画

アルテムエーテルのスプレー用製剤は、前記のように調製され、一回で志願者の群に舌下経路で投与された。スプレーの数々の連續した作動は、以下の図6に示すように施行された。

【0049】

表6 - 単回投与の研究のための投与計画

舌下スプレー用製剤

【表4】

試験	製剤	作動当たりの 投与量(mg)	作動回数	総投与量(mg)
T1	錠剤3として	3	5	15
T2	錠剤3として	3	10	30
T3	錠剤4として	6	5	30

10

経口投与量の参考

参考として、第4群の志願者は、以下の図7に示すようにアルテムエーテルを含む錠剤を一回で投与された。

20

【0050】

表7 - 単回投与の研究のための投与計画

経口錠剤用製剤

【表5】

20

試験	製剤	錠剤当たりの 投与量(mg)	錠剤の数	総投与量(mg)
T4	錠剤	10	3	30

30

【0051】

以下のそれぞれの投与計画の投与に続いて、血液サンプルが対象から得られて、アルテムエーテルの血漿濃度及びその即効性の代謝物質ジヒドロアルテミシニンが、2つの経路による生物学的利用能を比較するために、測定された。

【0052】

図1-6は、2つの比較投与計画の後のアルテムエーテルの平均血漿濃度を示す。図7-12は、対応するジヒドロアルテミシニンの平均血漿濃度を示す。

40

【0053】

図1及び7は、投与計画T1(白四角)及びT4(黒丸)を比較する:5回の舌下スプレーの投与による15mgアルテムエーテルに対する錠剤による30mgアルテムエーテル。

【0054】

図2及び8は、投与計画T2(白四角)及びT4(黒丸)を比較する:10回の舌下スプレーの投与による30mgアルテムエーテルに対する錠剤による30mgアルテムエーテル。

【0055】

図3及び9は、投与計画T3(白四角)及びT4(黒丸)を比較する:5回の舌下スプ

50

レーの投与による 30 mg アルテムエーテルに対する錠剤による 30 mg アルテムエーテル。

【0056】

図4及び10は、投与計画T1(白四角)及びT2(黒丸)を比較する：5回の舌下スプレーの投与による15 mg アルテムエーテルに対する10回の舌下スプレー投与による30 mg アルテムエーテル。

【0057】

図5及び11は、投与計画T2(白四角)及びT4(黒丸)を比較する：10回の舌下スプレーの投与による30 mg アルテムエーテルに対する5回の舌下スプレーの投与による30 mg アルテムエーテル。

10

【0058】

図6及び12は、投与計画T1(白四角)及びT3(黒丸)を比較する：5回の舌下スプレーの投与による15 mg アルテムエーテルに対する5回の舌下スプレーの投与による30 mg アルテムエーテル。

【0059】

それぞれ4つの投与計画に関する薬物動態学データを、以下の表8-11に与える：

【0060】

表8：試験群T1

15 mg アルテムエーテルの舌下スプレーの単回舌下投与：作動当り 3 mg
【表6】

20

	血漿アルテムエーテル (n=16) (平均±SD)	血漿ジヒドロアルテミシニン (n=16) (平均±SD)
AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	25.85±13.88	29.63±11.58
C _{max} (ng/mL)	16.11±8.69	18.29±7.52
T _{max} (h)	1.70±0.68	1.83±0.68
t _{1/2} (h)	0.72±0.30	
λ _z (h ⁻¹)	1.11±0.40	
CL/F (ng/h)	0.74±0.46	0.54±0.15
V/F (L)	0.68±0.33	0.51±0.16

30

【0061】

注 (Key)

A U C_{0 - 1 2} (n g · h / m L) 0 - 1 2 時間の間の濃度曲線の下の面積

C_{m a x} (n g / m L) 最大観測血漿濃度

T_{m a x} (h) 最大観測血漿濃度の時間

t_{1 / 2} (h) 排出半減期
z (h⁻¹) 排出率定数

C L / F (n g / h) 明白なクリアランス率

V / F (L) 明白な体積分布

40

【0062】

表9：試験群T2

30 mg アルテムエーテルの舌下スプレーの単回舌下投与：作動当り 3 mg

【表7】

	血漿アルテムエーテル (n=16) (平均 ±SD)	血漿ジヒドロアルテミシニン (n=16) (平均 ±SD)
AUC ₀₋₁₂ (ng.h/mL)	76.60 ± 43.12	99.51 ± 50.33
C _{max} (ng/mL)	32.12 ± 16.39	44.11 ± 28.48
T _{max} (h)	1.73 ± 0.82	2.10 ± 1.17
t _{1/2} (h)	1.39 ± 0.49	
λ _x (h ⁻¹)	0.56 ± 0.20	
CL/F (ng/h)	0.56 ± 0.37	0.36 ± 0.13
V/F (L)	1.00 ± 0.55	0.72 ± 0.36

10

表8の注と同じ

【0063】

表10：試験群T3

30mgアルテムエーテルの舌下スプレーの単回舌下投与：作動当り6mg

【表8】

20

	血漿アルテムエーテル (n=16) (平均 ±SD)	血漿ジヒドロアルテミシニン (n=16) (平均 ±SD)
AUC ₀₋₁₂ (ng.h/mL)	71.11 ± 41.08	86.19 ± 27.68
C _{max} (ng/mL)	35.24 ± 23.91	41.14 ± 16.45
T _{max} (h)	1.67 ± 0.77	1.88 ± 0.74
t _{1/2} (h)	1.40 ± 0.59	
λ _x (h ⁻¹)	0.59 ± 0.25	
CL/F (ng/h)	0.63 ± 0.49	0.39 ± 0.15
V/F (L)	1.01 ± 0.49	0.91 ± 0.67

30

表8の注と同じ

【0064】

表11：試験群T4

30mgアルテムエーテルの舌下スプレーの単回舌下投与：錠剤当り10mg

【表9】

	血漿アルテムエーテル	血漿ジヒドロアルテミシニン
薬物動態パラメーター	(n=16) (平均 ±SD)	(n=16) (平均 ±SD)
AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	34.59 ± 21.01	38.49 ± 12.38
C _{max} (ng/mL)	10.12 ± 7.19	10.99 ± 4.39
T _{max} (h)	1.02 ± 0.86	1.39 ± 0.88
t _{1/2} (h)	3.44 ± 4.26	
λ _z (h ⁻¹)	0.31 ± 0.15	
CL/F (ng/h)	1.11 ± 1.01	0.76 ± 0.23
V/F (L)	3.90 ± 2.90	2.36 ± 1.26

10

表8の注と同じ

【0065】

これらの予備結果から、一般に受け入れられている吸収率の測定である投与(AUC₀₋₁₂)後の12時間の血漿濃度曲線下の面積の比較は、ここに開示するようなスプレー製剤として舌下用として投与したとき、経口錠剤投与と比較して、アルテムエーテルの著しく、驚くべき程高い吸収率を示すことが分かる。

20

【0066】

経口錠剤による投与とここに記載の舌下スプレー経路によるアルテムエーテルの生物学的利用能の比較のため、2つの投与計画、概してA及びBを比較するために一般的に使用されるF-値をアルテムエーテルのデータのため、以下の様に算出した：

20

【0067】

【数1】

$$F_{A-B} = \frac{AUC_A}{AUC_B} \frac{\text{投与量}_B}{\text{投与量}_A}$$

30

【0068】

結果は以下の通りである：

【0069】

【数2】

$$F_{T1-T4} = 1.67 \pm 0.60 (\text{S.D.})$$

$$F_{T2-T4} = 2.24 \pm 0.92 (\text{S.D.})$$

$$F_{T3-T4} = 2.09 \pm 0.69 (\text{S.D.})$$

40

【0070】

上記結果は、本明細書に記載した舌下スプレーによる投与が、錠剤による経口投与と比較して、経口投与量が初回において2倍であるにも関わらず、約1.7倍から2.2倍のアルテムエーテルが吸収されたことを示す。舌下経路による示された生物学的利用能は、したがって、等量の投与量に関して、経口経路によるものの少なくとも2倍である。

40

【0071】

50

また、表 8 - 1 1 のデータ及び図 1 - 1 2 の検討は、アルテムエーテル（ジヒドロアルテミシニン）の 1 次活性代謝物質に関する一般的な結果を確認する。

【 0 0 7 2 】

自己誘導機構の回避

アルテミシニンの経口及び直腸投与の双方が、ヒトの薬剤代謝の自己誘導に関連していると知られている（例えば、Ashton M, Hai TN, Sy ND, Huong DX, Van Huong N, Nieu N T, Cong LD. 「Artemisinin pharmacokinetics is time-dependent during repeated oral administration in healthy male adults.」 Drug Metab Dispos. 1998; 26:25-7 及び「Retrospective analysis of artemisinin pharmacokinetics: application of a semiphysiological autoinduction model.」 Asimus and Gordi, Br. J Clin Pharmacol. 2007 Jun e; 63(6): 758-762 を参照とする）。その結果、体を循環するアルテミシニンは、それぞれの連続投与で減少することから、薬剤投与計画の効果を低減する。

10

【 0 0 7 3 】

秘密試験において、発明者は、経粘膜的舌下経路によるアルテミシニンの投与が、一貫性のある摂取を導き、活性薬剤代謝物質及びジヒドロアルテミシニンの体内の濃度を蓄積することから、舌下経路による投与に有意な利点を提供する前記自己誘導を回避することを見出した。同様の自己誘導回避が、経口腔内粘膜又は経鼻経路による送達で予期されている。

【 0 0 7 4 】

秘密試験において、志願者は以下の処置を適用された：一晩の断食後、30 mg アルテムエーテル舌下スプレーを 6 mg / 作動で、1 日目及び 5 日目に、単回投与する；朝食又は夕食後、30 mg アルテムエーテル舌下スプレーを 3 mg / 作動で、2 日目、3 日目及び 4 日目に、1 日当たり 2 回投与する。血液サンプルは、薬物動態学分析のために以下の時点で採取した：

20

【 0 0 7 5 】

1 日目：前投与：投与後 0 . 2 5 時間，0 . 5 時間，0 . 7 5 時間，1 時間，1 . 5 時間，2 時間，2 . 5 時間，3 時間，4 時間，6 時間，8 時間及び 1 2 時間。

2 日目，3 日目及び 4 日目：朝投与前、朝投与後 0 . 5 時間，1 時間，2 時間及び 4 時間、及び夜投与前、夜投与後 1 時間。

30

【 0 0 7 6 】

5 日目：前投与：投与後 0 . 2 5 時間，0 . 5 時間，0 . 7 5 時間，1 時間，1 . 5 時間，2 時間，2 . 5 時間，3 時間，4 時間，6 時間，8 時間，1 2 時間，及び 2 4 時間。

血漿ジヒドロアルテミシニンの 1 日目及び 5 日目の薬物動態学分析は、効果的に同様の反応を示し、自己誘導の欠如を示した。血漿濃度曲線を図 1 4 に示す。

【 0 0 7 7 】

薬物の溶解度

一例として、斯かる組成物が一定の薬物に適切であるかどうかを当業者がどのように決定するかを示すため、溶解度試験を、以下のような多くの製剤活性物質に対して実施した。アモキシシリン及びジフェンヒドラミンを除く、全ての薬剤は、静脈注射で使用されるときのそれらの最低濃度で使用した。溶液を、ミグリオール 8 1 0 中で調製した。

40

【 0 0 7 8 】

アモキシシリン：アモキシシリン 4 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 5 0 mL を添加した。これを、その後、1 0 0 mL までミグリオールで希釈した。淡黄色の懸濁液を、磁気によって攪拌したが、溶解しなかった。アモキシシリンは、ミグリオール中において可溶性でないと考えられる。しかしながら、使用したアモキシシリンは、他の賦形剤を含む。

【 0 0 7 9 】

ブデソニド：ブデソニド 5 0 mg をビーカーで秤量し、ミグリオール 5 0 mL を添加した。これを、その後、1 0 0 mL までミグリオールで希釈した。磁気による攪拌を延長して行った後に、さらに希釈し、その後、攪拌したが、懸濁液が分散しなかったことを観測した。加熱し、メントール（溶液を分離するため）を添加した後、ブデソニドが溶解した

50

ことを観測した。ブデソニドは、加熱又はメントールを加えることで、可溶性になると考えられる。

【0080】

ジフェンヒドラミン：ジフェンヒドラミン 2.5 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。搅拌後、さらにミグリオール 150 mL を添加した。淡白色の濁った懸濁液において、磁気による搅拌により濁りがより少なくなったことを観測した。ジフェンヒドラミンは、ミグリオール中において難溶性であると考えられる。

【0081】

ケトプロフェン：ケトプロフェン 1 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。濁ったオフホワイトの懸濁液において、磁気による搅拌により色が薄くならなかったことを観測した。ケトプロフェンは、ミグリオール中において不溶性であると考えられる（溶解度の増大に関して、以下を参照とする）。

10

【0082】

ケトロラク：ケトロラク 750 mg をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。搅拌後、さらにミグリオール 50 mL を添加した。淡白色、非常に濁った懸濁液が、磁気による搅拌によって分散しないように見られた。ケトロラクは、ミグリオール中において不溶性であると考えられる。

【0083】

ラミブジン：ラミブジン 500 mg をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。磁気による搅拌を延長した後、濁った白い懸濁液が分散しなかったことを観測した。ラミブジンは、ミグリオール中において不溶性であると考えられる。

20

【0084】

リドカイン塩基：リドカイン塩基 1.25 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。磁気による搅拌を約 15 分間行った後、溶液は、わずかに濁りが少なくなり、さらに 15 分間搅拌した後、溶液は透明になった。リドカイン塩基は、ミグリオール中において易溶性である。

【0085】

ロラタジン：ロラタジン 500 mg をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。磁気による搅拌をした後、透明な溶液を観測した。ロラタジンは、ミグリオール中において易溶性である。

30

【0086】

メラトニン：メラトニン 3.75 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。これを、その後、さらにミグリオールで 100 mL まで希釈し、その後 200 mL まで希釈した。磁気により搅拌した後、濃い淡黄色の懸濁液を観測した。最初に 100 mL まで希釈してから、その後 200 mL まで希釈した後、溶液は変化しなかった。メラトニンは、ミグリオール中において不溶性であると考えられる。

【0087】

ナルブフィン H C 1：ナルブフィン H C 1 500 mg をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。前記懸濁液を、約 40 分間磁気により搅拌したが、変化は見られなかった。ナルブフィン H C 1 は、ミグリオール中において可溶性でない。

40

【0088】

ナロキソン：ナロキソン 100 mg をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。磁気により搅拌した際に、濁った溶液を観測したが、粒子状物質を底部で観測しなかった。ナロキソンは、ミグリオール中において難溶性であると考えられる。

【0089】

ナルトレキソン塩基：ナルトレキソン塩基 1 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。これを、さらに、ミグリオールで 100 mL まで希釈した。1 回目の希釈では、濁った懸濁液が、分散しなかったことを観測した。ミグリオール 50 mL の添加及びさらなる搅拌によって、懸濁液において、色が薄くならなかったことを観測した。ナルトレキソン塩基は、難溶性であると考えられる。それは、低濃度では、完全に溶解し得

50

る（溶解度増大に関して以下を参照とする）。

【0090】

オンダンセトロンH C 1：オンダンセトロンH C 1 1 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。これを、さらに、ミグリオールで 100 mL まで希釈した。濁った懸濁液は、磁気による搅拌又はミグリオール 50 mL の添加を行った際に、溶解しないことを観測した。オンダンセトロンH C 1 は、不溶性であると考えられる。

【0091】

ブリロカイン塩基：ブリロカイン塩基 1.25 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。5 分間磁気によって搅拌した際、透明な溶液を、一定時間後溶解する底部に残存するわずかな粒子上物質と共に観測した。ブリロカイン塩基は、ミグリオール中において易溶性であると考えられる。10

【0092】

硫酸サルブタモール：硫酸サルブタモール 200 mg をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。磁気による搅拌を延長した後、濁った白い懸濁液を観測した。硫酸サルブタモールは、ミグリオール中において不溶性であると考えられる。

【0093】

クエン酸シルデナフィル：クエン酸シルデナフィル 1 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 10 mL を添加した。これを、さらに、ミグリオールで 50 mL まで希釈した。高濃度の白い懸濁液は、磁気によって搅拌した際に、分散しなかったことを観測した。クエン酸シルデナフィルは、ミグリオール中において不溶性であると考えられる。20

【0094】

シルデナフィル塩基：シルデナフィル塩基 1 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 10 mL を添加した。これを、さらに、ミグリオールで 50 mL まで希釈した。高濃度の白い懸濁液は、磁気によって搅拌した際に、分散しなかったことを観測した。シルデナフィル塩基は、ミグリオール中において不溶性であると考えられる。

【0095】

テルブタリン硫酸：テルブタリン硫酸 50 mg をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。純度の高い懸濁液は、磁気によって搅拌しても、分散しないことを観測した。テルブタリン硫酸は、ミグリオール中において不溶性であると考えられる。

【0096】

トラマドールH C 1：トラマドールH C 1 2.5 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。濁った懸濁液は、磁気によって搅拌しても、分散しないことを観測した。トラマドールH C 1 は、ミグリオール中において不溶性であると考えられる。30

【0097】

ジドブジン：ジドブジン 500 mg をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。濁った白い懸濁液は、搅拌しても、分散しないことを観測した。ジドブジンは、ミグリオール中において不溶性であると考えられる。

【0098】

エッセンシャルオイルによる溶解度増大

さらなる試験は、加熱の溶解度増大効果を確認し、驚くべきことに、エッセンシャルオイル；メントールの添加を、本実施例に使用した。40

【0099】

ケトプロフェン：ケトプロフェン 50 mg をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。このサンプルは、加熱又はメントールで溶解し、加熱により速く溶解すると考えられる。ケトプロフェンは、加熱又はメントールの添加でミグリオール中において可溶性である。

【0100】

ナルトレキソン塩基：ナルトレキソン塩基 100 g をビーカーで秤量し、ミグリオール 50 mL を添加した。このサンプルは、加熱又はメントールで溶解し、加熱により速く溶解すると考えられる。ナルトレキソン塩基は、加熱又はメントールの添加で可溶性である50

と考えられる。

【0101】

ミグリオール中において優れた溶解度を示した、前記試験された薬物（リドカイン塩基、ブリロカイン塩基、ロラタジン及びブデソニド）について、さらなる研究が実施され、溶解制限を評価し、当業者を本発明の他の薬物の製剤への応用に導く製剤例を提供了。
。

【0102】

リドカイン塩基：ほぼ正確な溶解制限が、約 $140\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ であることを見出した。3つの製剤を調製し、表10.1に示す。

ブリロカイン塩基：ほぼ正確な溶解制限が、約 $137\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ であることを見出した。3つの製剤を調製し、表10.2に示す。

ロラタジン：ほぼ正確な溶解制限が、約 $20\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ であることを見出した。3つの製剤を調製し、表10.3に示す。

【0103】

【表10】

表10.1

製剤	リドカイン塩基 (g)	メントール (g)	ミグリオール (ml)	薬剤の最終濃度 (mg·ml ⁻¹)
1	2.5053	0.600	100	25.1
2	5.0008	0.590	100	50.0
3	10.0152	0.605	100	100.2

10

20

表10.2

製剤	ブリロカイン塩基 (g)	ミグリオール (ml)	薬剤の最終濃度 (mg·ml ⁻¹)
1	2.5086	100	25.1
2	5.0111	100	50.0
3	10.0971	100	101.0

30

表10.3

製剤	ロラタジン (g)	ミグリオール (ml)	薬剤の最終濃度 (mg·ml ⁻¹)
1	1.0397	100	10.4
2	2.0176	100	20.2

40

【0104】

さらなる製剤研究

さらなる研究が、ミグリオール中において不溶性であると考えられるブデソニドを考慮して、前記ミグリオール中において不溶性であると予め考えられた薬剤に対して行われ、さらに、加熱又はメントールで溶解する製剤に対して行われた（以下参照）。例示的な製剤を、以下の表10.4及び表10.5に記載する。

【0105】

【表11】

表10.4

製剤	ケトプロフェン (g)	メントール (g)	ミグリオール (ml)	薬剤の最終濃度 (mg.ml ⁻¹)
1	0.0520	0.335	50	1.04
2	0.0500	-	50	1.00

10

表10.5

製剤	ナルトレキソン塩基 (g)	メントール (g)	ミグリオール (ml)	薬剤の最終濃度 (mg.ml ⁻¹)
1	0.1041	0.340	50	2.08
2	0.1061	-	50	2.12

20

【0106】

ブデソニド：溶解制限は、ミグリオールに対して相溶性がないと考えられたので、この薬剤に関しては確立されなかった。しかしながら、加熱及びメントール（別途）の使用後、ブデソニドは溶解すると考えられる。2つの製剤が表10.6に示される。

【0107】

【表12】

表10.6

製剤	ブデソニド (g)	メントール (g)	ミグリオール (ml)	薬剤の最終濃度 (mg.ml ⁻¹)
1	0.0507	0.605	50	1.01
2	0.0503	-	50	1.01

30

【0108】

これらの結果は、エッセンシャルオイルの性能である溶解補助剤としての作用を示す。

【0109】

薬物の安定性

例示的な製剤の安定性を評価するため、4つの薬物（リドカイン、ブリロカイン、ロラタジン及びブデソニド）を、血清ボトル中に充填し、密閉し、温度及び相対湿度の範囲で安定性試験の対象とした。結果を表11.1及び11.2に示す。

40

【0110】

【表13】

表11.1

<u>薬剤</u>	<u>安定性のための条件</u>	<u>時点</u>	<u>観測</u>
リドカイン塩基 (25mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24 時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
リドカイン塩基 (50mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24 時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
リドカイン塩基 (100mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24 時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
ブリロカイン塩基 (25mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24 時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
ブリロカイン塩基 (50mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24 時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
ブリロカイン塩基 (100mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24 時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
ロラタジン (10mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24 時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
ロラタジン (20mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24 時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
ブデソニド+加熱 (1mg/ml)	5°C, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24 時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
ブデソニド+メントール (1mg/ml)	5°C, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24 時間	色の変化なし、溶解性の問題なし

10

20

30

40

【0111】

50

また、サンプルを4日目及び5日目に検査した。色の変化又は溶解性の問題は、一見して見られなかった。

【0 1 1 2】

【表14】

表11.2

薬剤	安定性のための条件	時点	観測
リドカイン塩基 (25mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	1ヶ月	色の変化なし、溶解性の問題なし
リドカイン塩基 (50mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	1ヶ月	色の変化なし、溶解性の問題なし
リドカイン塩基 (100mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	1ヶ月	色の変化なし、溶解性の問題なし
ブリロカイン塩基 (25mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	1ヶ月	色の変化なし、溶解性の問題なし
ブリロカイン塩基 (50mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	1ヶ月	色の変化なし、溶解性の問題なし
ブリロカイン塩基 (100mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	1ヶ月	色の変化なし、溶解性の問題なし
ロラタジン (10mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	1ヶ月	色の変化なし、溶解性の問題なし
ロラタジン (20mg/ml)	5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	1ヶ月	血清ボトルの底部に付着した粒子状物質少、色の変化なし
ブデソニド+加熱 (1mg/ml)	5°C, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	1ヶ月	色の変化なし、溶解性の問題なし
ブデソニド+メントール (1mg/ml)	5°C, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	1ヶ月	色の変化なし、溶解性の問題なし

10

20

30

40

さらに、安定性試験をケトプロフェン及びナルトレキソンで実施した。結果を表11.3に示す。

【0114】

【表15】

表11.3

薬剤	安定性のための条件	時点	観測
ケトプロフェン+メントール (1mg/ml)	5°C, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
ケトプロフェン+加熱 (1mg/ml)	5°C, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
ナルトレキソン塩基+メントール (2mg/ml)	5°C, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24時間	色の変化なし、溶解性の問題なし
ナルトレキソン塩基+加熱 (2mg/ml)	5°C, 30°C/65% RH 及び 40°C/75% RH	24時間	色の変化なし、溶解性の問題なし

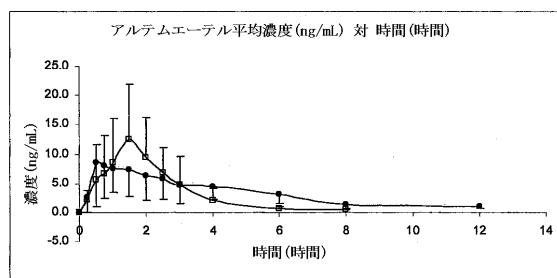
10

20

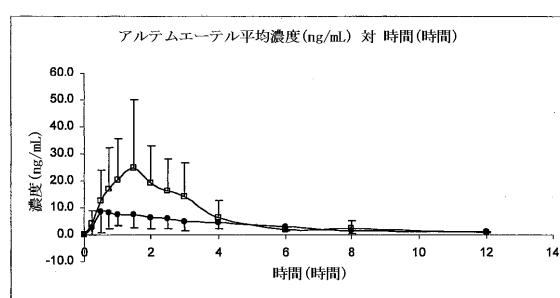
【0115】

これらのサンプルを、5日後及び6日後にも検査した。色の変化又は溶解性の問題は、見られなかった。

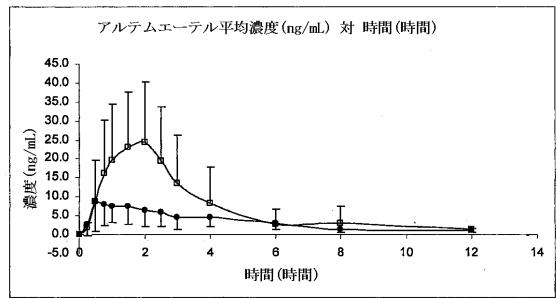
【図1】



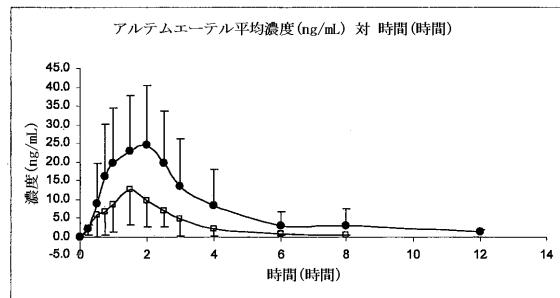
【図3】



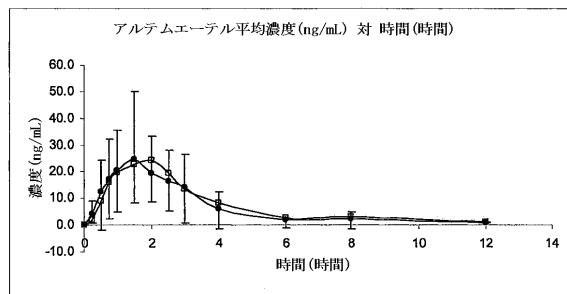
【図2】



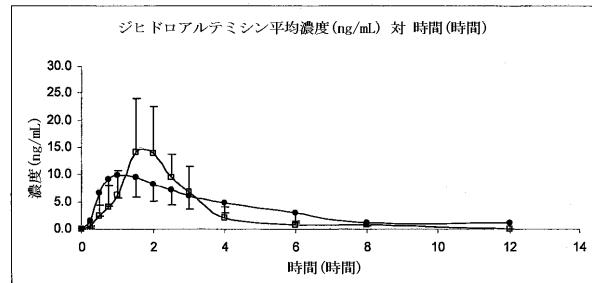
【図4】



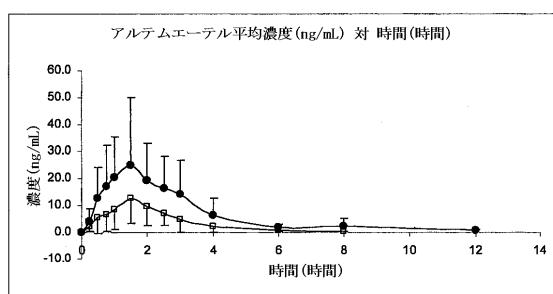
【図5】



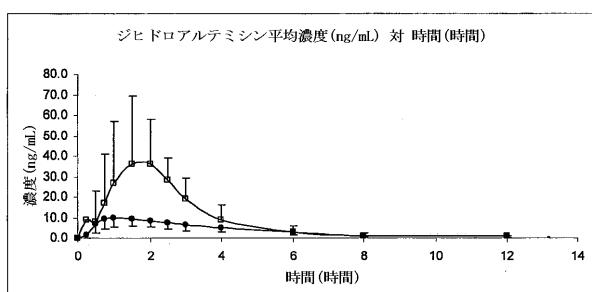
【図7】



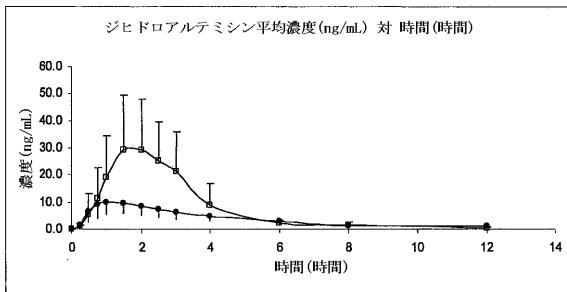
【図6】



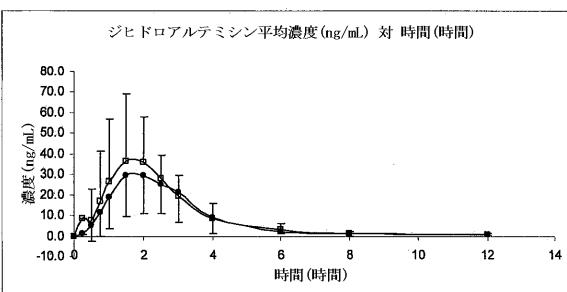
【図8】



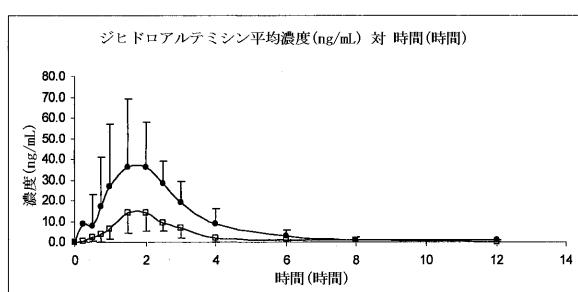
【図9】



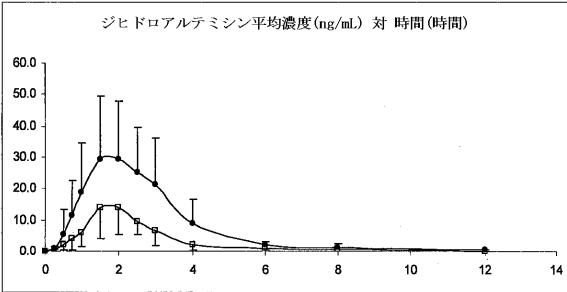
【図11】



【図10】



【図12】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/050671

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/00 A61K9/12 A61K31/335		
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) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, 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 2007/261695 A1 (KOTTAYIL S G [US] ET AL) 15 November 2007 (2007-11-15) paragraph [0117] table 20 claims 1-54	1-9, 12, 13, 17-27 1-23
X	US 2005/281752 A1 (DUGGER HARRY A III [US]) 22 December 2005 (2005-12-22) paragraph [0064] paragraph [0075] claims 124-143	1-11, 13, 16-23
X	EP 1 275 374 A1 (NOVADEL PHARMA INC [US]) 15 January 2003 (2003-01-15) examples 1-14	1-11, 16-23
	----- ----- -----	-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
18 June 2010	28/06/2010	
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 Sindel, Ulrike	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2010/050671

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>TOUITOU E ET AL: "Treatment of malaria in a mouse model by intranasal drug administration" INTERNATIONAL JOURNAL OF PARASITOLOGY, PERGAMON PRESS, GB LNDK- DOI:10.1016/J.IJPARA.2006.07.006, vol. 36, no. 14, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 1493-1498, XP025241521 ISSN: 0020-7519 [retrieved on 2006-12-01] * abstract page 1494, paragraph 3</p> <p>-----</p>	1-23
X,P	<p>WO 2009/053758 A1 (PROTOPHARMA LTD [GB]; BOOLES CLIVE [GB]; ROSS CALVIN [GB]; SAMS MARTIN) 30 April 2009 (2009-04-30) the whole document</p> <p>-----</p>	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2010/050671

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 2007261695	A1 15-11-2007	AU 2007208229	A1	02-08-2007	
		CA 2637672	A1	02-08-2007	
		CN 101378735	A	04-03-2009	
		EP 1976521	A2	08-10-2008	
		JP 2009528272	T	06-08-2009	
		WO 2007087431	A2	02-08-2007	
US 2005281752	A1 22-12-2005	NONE			
EP 1275374	A1 15-01-2003	NONE			
WO 2009053758	A1 30-04-2009	AU 2008315767	A1	30-04-2009	
		CA 2702506	A1	30-04-2009	
		GB 2454567	A	13-05-2009	
		PE 13222009	A1	04-10-2009	

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 47/44 (2006.01) A 6 1 K 47/44

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

(72) 発明者 クライヴ ブールス
イギリス国 ノーフォーク エヌアール4 7ユーエイチ ノリッチ コルニー レーン ノリッチ バイオインキュベーター ルーム 204
F ターム(参考) 4C076 AA14 AA24 BB02 CC50 DD34 DD37 DD46 EE53 EE54 FF15
FF68
4C084 AA17 MA13 MA17 MA57 NA10