

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-149675

(P2009-149675A)

(43) 公開日 平成21年7月9日(2009.7.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	

審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-41207 (P2009-41207)	(71) 出願人	500155844 ノバデル ファーマ インコーポレイテッド
(22) 出願日	平成21年2月24日 (2009.2.24)		アメリカ合衆国, ニュージャージー州 O 8822, フレミントン, エメリー アベ ニュー 43
(62) 分割の表示	特願2000-513555 (P2000-513555) の分割	(74) 代理人	110000671 八田国際特許業務法人
原出願日	平成9年10月1日 (1997.10.1)	(72) 発明者	ドジャー, ハリー, エイ., ザ・サード アメリカ合衆国, ニュージャージー州 O 8822, フレミントン, サージェントピ ル ロード 548
		Fターム(参考)	4C076 AA24 BB22 CC16 CC29 DD37A DD38A DD43A EE23A FF12

最終頁に続く

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

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 極性または非極性溶媒を用いたバツカルエアロゾルスプレーの開発。

【解決手段】 これらは口腔粘膜を經由して迅速に吸収される生物学的な活性化合物、極性または非極性溶媒を用いたバツカルエアロゾルスプレーは口腔粘膜を經由して迅速に吸収される、従って活性な化合物は効果が迅速に発現する。本バツカル極性組成物は、30～99.89%の非極性溶媒、0.001～60%の活性化合物、任意に0.1～10%の着香剤を含む配合物からなる。非極性組成物は20～85%の非極性溶媒、0.005～50%の活性化合物、ならびに、任意に0.1～10%の着香剤、および50～80%の噴射剤を含む配合物からなる。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物の口腔粘膜にスプレーすることにより前記哺乳動物に有効量の薬理的な活性化合物を投与して前記活性化合物の薬理的に活性な量を前記哺乳動物の口腔粘膜を介して経粘膜吸収させるための医薬の製造のためのスプレー組成物の使用であって、

前記活性化合物が医薬的に許容される極性溶媒に溶解し、前記スプレー組成物は、組成物の総量に対して、スマトリプタンコハク酸塩 0.5 ~ 30 質量%、エタノール 5 ~ 60 質量%、プロピレングリコール 5 ~ 30 質量%、ポリエチレングリコール 0 ~ 60 質量%、水 5 ~ 30 質量%、および着香剤 0.1 ~ 5 質量%を含む、スプレー組成物の使用。

【請求項 2】

スマトリプタンコハク酸塩 1 ~ 20 質量%、エタノール 7.5 ~ 50 質量%、プロピレングリコール 7.5 ~ 20 質量%、ポリエチレングリコール 30 ~ 45 質量%、水 7.5 ~ 20 質量%、および着香剤 1 ~ 4 質量%を含む、請求項 1 に記載のスプレー組成物の使用。

【請求項 3】

スマトリプタンコハク酸塩 10 ~ 15 質量%、エタノール 10 ~ 20 質量%、プロピレングリコール 10 ~ 15 質量%、ポリエチレングリコール 35 ~ 40 質量%、水 10 ~ 15 質量%、および着香剤 2 ~ 3 質量%を含む、請求項 2 に記載のスプレー組成物の使用。

【請求項 4】

哺乳動物の口腔粘膜にスプレーすることにより前記哺乳動物に有効量の薬理的な活性化合物を投与して前記活性化合物の薬理的に活性な量を前記哺乳動物の口腔粘膜を介して経粘膜吸収させるための医薬の製造のためのスプレー組成物の使用であって、

前記活性化合物が医薬的に許容される極性溶媒に溶解し、前記スプレー組成物は、組成物の総量に対して、オンダンセトロン塩酸塩 1 ~ 25 質量%、一水素クエン酸 1 ~ 10 質量%、二水素クエン酸 0.5 ~ 5 質量%、水 1 ~ 90 質量%、エタノール 5 ~ 30 質量%、プロピレングリコール 5 ~ 30 質量%、ポリエチレングリコール 5 ~ 30 質量%、および着香剤 1 ~ 10 質量%を含む、スプレー組成物の使用。

【請求項 5】

オンダンセトロン塩酸塩 2 ~ 20 質量%、一水素クエン酸 2 ~ 8 質量%、二水素クエン酸 1 ~ 4 質量%、水 5 ~ 85 質量%、エタノール 7.5 ~ 20 質量%、プロピレングリコール 7.5 ~ 20 質量%、ポリエチレングリコール 7.5 ~ 20 質量%、および着香剤 3 ~ 8 質量%を含む、請求項 4 に記載のスプレー組成物の使用。

【請求項 6】

オンダンセトロン塩酸塩 2.5 ~ 15 質量%、一水素クエン酸 2.5 ~ 5 質量%、二水素クエン酸 1.25 ~ 2.5 質量%、水 10 ~ 75 質量%、エタノール 9.5 ~ 15 質量%、プロピレングリコール 9.5 ~ 15 質量%、ポリエチレングリコール 9.5 ~ 15 質量%、および着香剤 5 ~ 7.5 質量%を含む、請求項 5 に記載のスプレー組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ある種の生物学的な活性化合物は、例えば胃または腸を経由するような投与経路より、口腔粘膜を経由してよく吸収されることが知られている。しかしながら後者の経路による投与に適した調合物は独自の問題がある。例えば、該生物学的な活性化合物は、噴射剤、溶媒等の他の組成物成分と相溶性を有していなければならない。多くのこのような配合物が提供されており、例えば、ドヴォルスキー (Dvorsky) 等の U.S.P. 4,689,233、において、ポリエーテルアルコールの混合物に溶解した、非冠状動脈薬のニフェジピンの投与のためのソフトゼラチンカプセルを開示している。ジョーンズ等の U.S.P. 4,755,389 において、ニフェジピンを含む咀嚼ハードゼラチンカプセルを開示している。ポーカン (Borkan) 等の U.S.P. 4,935,243 において、薬剤の溶液または分散液を含む咀嚼ゼラチンカプセルを開示している。オーダ (A

10

20

30

40

50

ouda)等のU.S.P 5,370,862、クロッカーズ-ベッケ(Klorkkers-Bethke)のU.S.P 5,370,862において、ニトログリセリン、エタノール、およびその他の成分を含む口腔粘膜投与用のニトログリセリンスプレーを開示している。 Cholcha)のU.S.P 5,186,925において、口腔投与用のポンプスプレーが開示されている。スー(Su)のU.K. 2,082,457、シルソン(Silson)等のU.S.P 3,155,574、ワング(Wang)等のU.S.P 5,011,678、およびパーネル(Parnell)のU.S.P 5,128,132において、炭化水素の噴射剤および薬剤を含む口腔表面への投与用のエアロゾル組成物を開示している。これらの引例は、それらが投与される粘膜を通してというよりはむしろ、吸入による溶液の生物学的利用可能性を論じたものであることに留意すべきである。

10

【発明の概要】

【0002】

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

【0003】

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

20

【0004】

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

30

【0005】

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

40

【0006】

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

50

化剤、0.025～55%の活性化合物、1～8%の着香剤を含み、最も適切には、44～96.925%の非極性溶媒、0～10%の乳化剤、0.075～50%の活性化合物、2～6%の着香剤を含む。

【0007】

本発明のバツカルポンブスプレー組成物は、医薬的な活性化合物を粘膜経由で投与するためのものであり、前記活性化合物は医薬的に許容される非極性溶媒に溶解し、前記組成物は、組成物の総量の質量%で、30～99.69%の非極性溶媒、0.005～55%の活性化合物、0.1～10%の着香剤を含む。

【0008】

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

10

【0009】

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

【0010】

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

【0011】

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

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

20

【0012】

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

30

【0013】

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

【0014】

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

40

【0015】

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

50

【0016】

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

【0017】

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

10

【0018】

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

20

【0019】

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

【図面の簡単な説明】

【0020】

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

30

【発明を実施するための形態】

【0021】

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

【0022】

40

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

【0023】

カプセル用の適切な非極性溶媒および非極性スプレーは、炭素数2~24の脂肪酸と炭

50

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

該極性カプセルまたはスプレー用の溶媒として、分子量 400 ~ 1000 (好ましくは 400 ~ 600) の低分子量のポリエチレングリコール (PEG)、低分子量の (炭素数 2 ~ 8 の) モノおよびポリオール、ならびに炭素数 7 ~ 18 の直鎖状または分岐状の炭化水素のアルコール、グリセリンもまた用いられ、水も該スプレーに用いられるが、カプセルの場合限られた量だけである。

【0024】

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

【0025】

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

【0026】

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

【0027】

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

【0028】

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

10

20

30

40

50

な塩基性イオン交換樹脂を含む。

【0029】

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

【0030】

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

【実施例】

【0031】

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

F. オクトレオチド酢酸塩 (サンドスタチン*) リンガルスプレー

【0032】

【表1】

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

【0033】

G. カルシトニン-サーモンリンガルスプレー

【0034】

【表2】

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

【0035】

H. インスリンリスプロリンガルスプレー

【0036】

10

20

30

40

50

【表 3】

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

塩酸または水酸化ナトリウムを用いてpHを7.0~7.8に調整した。

【0037】

実施例 2

中枢神経系活性アミンおよびそれらの塩：

トリサイクリックアミン、GABA類似体、

チアジド、フェノチアジン誘導体、セロトニン拮抗薬、

およびセロトニン再吸収阻害剤を含む

(ただしこれらに限定されない)

A. スマトリプタンコハク酸塩リンガルスプレー

【0038】

【表 4】

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

【0039】

B. スマトリプタンコハク酸塩咬合カプセル

【0040】

【表 5】

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

【0041】

C. クロゼピンリンガルスプレー

【0042】

50

【表 6】

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

10

【0043】

D. 噴射剤を含むクロゼピン非極性リンガルスプレー

【0044】

【表 7】

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

20

【0045】

E. 噴射剤を含まないクロゼピン非極性リンガルスプレー

【0046】

【表 8】

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

30

【0047】

F. シクロベンザプリン非極性リンガルスプレー

【0048】

【表 9】

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

40

【0049】

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

【0050】

【表 1 0】

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

10

【 0 0 5 1】

実施例 3

スルホニル尿素

A . グリブリドリリングルスプレー

【 0 0 5 2】

【表 1 1】

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

20

【 0 0 5 3】

B . グリブリド非極性咬合カプセル

【 0 0 5 4】

【表 1 2】

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

30

【 0 0 5 5】

実施例 4

抗生物質、抗真菌剤、および抗ウイルス剤

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

【 0 0 5 6】

40

【表 1 3】

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

【 0 0 5 7】

B . エリスロマイシン 咬合カプセル

10

【 0 0 5 8】

【表 1 4】

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

【 0 0 5 9】

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

20

【 0 0 6 0】

【表 1 5】

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

30

【 0 0 6 1】

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

【 0 0 6 2】

【表 1 6】

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

40

【 0 0 6 3】

実施例 5

制吐剤

A . オンダンセトロン 塩酸塩 リンガルスプレー

【 0 0 6 4】

【表 17】

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

【0065】

B. ジメンヒドリネート咬合カプセル

【0066】

【表 18】

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

【0067】

C. ジメンヒドリネート極性リンガルスプレー

【0068】

【表 19】

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

【0069】

実施例 6

ヒスタミンH-2受容体拮抗薬

A. シメチジン塩酸塩咬合カプセル

【0070】

【表 20】

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

【 0 0 7 1 】

B . ファモチジンリンガルスプレー

【 0 0 7 2 】

【 表 2 1 】

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

【 0 0 7 3 】

C . ファモチジン非極性リンガルスプレー

【 0 0 7 4 】

【 表 2 2 】

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

【 0 0 7 5 】

実施例 7

バルビツレート

A . フェニトインナトリウムリンガルスプレー

【 0 0 7 6 】

【 表 2 3 】

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

【 0 0 7 7 】

B . フェニトイン非極性リンガルスプレー

【 0 0 7 8 】

【表 2 4】

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

10

【 0 0 7 9 】

実施例 8

プロスタグランジン

A . カルボプロストスロメタミンリンガルスプレー

【 0 0 8 0 】

【表 2 5】

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

20

PHは塩化ナトリウムおよび/または塩酸で調整した。

【 0 0 8 1 】

B . カルボプロスト非極性リンガルスプレー

【 0 0 8 2 】

【表 2 6】

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

40

【 0 0 8 3 】

実施例 9

中性薬剤

A . 咬合カプセルとしてのカルニチン (内容物はペーストである)

【 0 0 8 4 】

【表 27】

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

【0085】

10

B．リンガルスプレーとしての吉草根

【0086】

【表 28】

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

20

【0087】

B．咬合カプセルとしてのエキヌス上目

【0088】

【表 29】

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

30

【0089】

B．成分の混合

【0090】

【表 30】

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

40

【0091】

50

実施例 10

睡眠誘導剤（または中枢神経系活性アミン）

A．ジフェンヒドラミン塩酸塩リンガルスプレー

【0092】

【表31】

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

【0093】

実施例 11

抗喘息気管支拡張薬

A．極性リンガルスプレーとしてのイソプロテレノール塩酸塩

【0094】

【表32】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
イソプロテレノール塩酸塩	0.1~10	0.2~7.5	0.5~6	
水	5~90	10~80	50~75	20
エタノール	1~80	3~50	5~10	
ポリエチレングリコール	1~80	3~50	5~15	
ソルビトール	0.1~5	0.2~4	0.4~1.0	30
アスパルテーム	0.01~0.5	0.02~0.4	0.04~0.1	
着香剤	0.1~5	1~4	2~3	

【0095】

B．極性リンガルスプレーとしてのテルブタリン硫酸塩

【0096】

【表33】

	質量	好ましい質量	最も好ましい質量	
テルブタリン硫酸塩	0.1~10	0.2~7.5	0.5~6	40
水	5~90	10~80	50~75	
エタノール	1~10	2~8	2.5~5	
ソルビトール	0.1~5	0.2~4	0.4~1.0	
アスパルテーム	0.01~0.5	0.02~0.4	0.04~0.1	
着香剤	0.1~5	1~4	2~3	

【0097】

C．非極性リンガルスプレーとしてのテルブタリン

【0098】

【表 3 4】

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

10

【 0 0 9 9 】

D . テオフィリン極性咬合カプセル

【 0 1 0 0 】

【表 3 5】

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

20

【 0 1 0 1 】

E . 極性リンガルスプレーとしてのアルブテロール硫酸塩

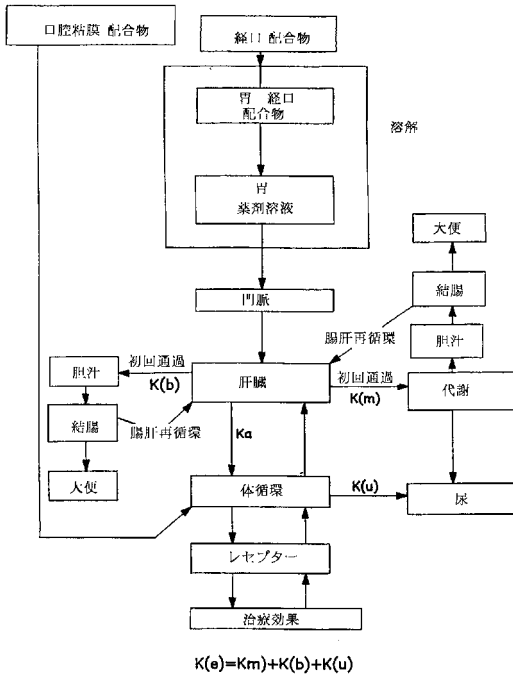
【 0 1 0 2 】

【表 3 6】

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

30

【 図 1 】



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 47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC14 BC38 GA07 MA03 MA05 MA08 MA09 MA13
MA57 NA10 ZA68 ZC02