

(19)日本国特許庁(JP)

**(12)特許公報(B2)**

(11)特許番号  
**特許第7278281号**  
**(P7278281)**

(45)発行日 令和5年5月19日(2023.5.19)

(24)登録日 令和5年5月11日(2023.5.11)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/455 (2006.01)	F I	A 6 1 K	31/455
A 6 1 K	9/20 (2006.01)		A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/26 (2006.01)		A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/12 (2006.01)		A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/32 (2006.01)		A 6 1 K	47/32

請求項の数 20 (全32頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-529346(P2020-529346)
(86)(22)出願日	平成30年12月7日(2018.12.7)
(65)公表番号	特表2021-505546(P2021-505546)
	A)
(43)公表日	令和3年2月18日(2021.2.18)
(86)国際出願番号	PCT/DK2018/050335
(87)国際公開番号	WO2019/110072
(87)国際公開日	令和1年6月13日(2019.6.13)
審査請求日	令和3年11月19日(2021.11.19)
(31)優先権主張番号	PA201770925
(32)優先日	平成29年12月8日(2017.12.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関	デンマーク(DK)

(73)特許権者	507002103
	フェルティン フアルマ アー／エス
	デンマーク DK - 7 1 0 0 ヴェイル ,
	ダンディヴェイ 1 9
(74)代理人	100105957
	弁理士 恩田 誠
(74)代理人	100068755
	弁理士 恩田 博宣
(74)代理人	100142907
	弁理士 本田 淳
(74)代理人	100152489
	弁理士 中村 美樹
(72)発明者	ニールセン、ブルーノ プロフストゴール
	デンマーク国 7 1 2 0 バイレ ウスト
	ヨハネビヤウバルケン 6 4

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ニコチン錠

**(57)【特許請求の範囲】****【請求項1】**

ニコチン渴望軽減用の口腔内崩壊ニコチン錠であって、前記口腔内崩壊ニコチン錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計されており、前記口腔内崩壊ニコチン錠は、或る量のニコチンと、pH調節剤と、少なくとも1つのポリオールと、崩壊剤とを含む圧縮粉末製剤を備えるものである、ニコチン渴望軽減用の口腔内崩壊ニコチン錠であって、

前記ポリオールは、前記錠の40重量%より多い量であり、

前記錠が、前記錠の1~10重量%の量で前記崩壊剤を含み、

前記pH調節剤は、アルカリ性緩衝剤である、前記口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項2】**

前記少なくとも1つのポリオールは、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、マンニトール、ラクチトール、イソマルトおよびそれらの組み合わせからなるリストから選択される、請求項1に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項3】**

経口投与して30秒未満の期間内に崩壊するように設計される、請求項1または2に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項4】**

経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液中に溶解するように設計される、請求項1~3のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 5】**

ニコチンを少なくとも 0.5 mg の量で含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 6】**

前記ニコチンはニコチン塩として用意される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 7】**

前記ニコチン塩はニコチン重酒石酸塩である、請求項 6 に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 8】**

前記ニコチンは、ニコチンとイオン交換樹脂との複合体として用意される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。 10

**【請求項 9】**

前記ニコチンは脂肪酸と会合したものとして用意される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 10】**

前記ニコチンは少なくとも 1 つの粘膜付着性かつ水溶性のアニオン性ポリマーとのイオン複合体で用意される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 11】**

舌下錠である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 12】**

2 ~ 20 kN の圧力でプレスされたものである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。 20

**【請求項 13】**

前記製剤は、経口投与して最初の 120 秒間に 0.3 mg / mL を超えるニコチンの唾液中ピーク濃度と 8 を超えるピーク唾液 pH とを与える、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 14】**

前記崩壊剤は架橋ポリビニルピロリドンを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 15】**

前記架橋ポリビニルピロリドンの少なくとも 50 重量 % が 50 マイクロメートル未満の粒子サイズを有する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。 30

**【請求項 16】**

前記錠は、前記錠の少なくとも 2.7 重量パーセントの量で pH 調節剤を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 17】**

前記錠の重量は、25 ~ 200 mg である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 18】**

前記錠は、前記錠の 1 ~ 10 重量 % の量の微結晶性セルロースを含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。 40

**【請求項 19】**

前記錠は、バルク甘味料としてマンニトールを含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

**【請求項 20】**

ニコチン渴求の緩和に使用するための口腔内崩壊ニコチン錠であって、前記錠は、圧縮粉末製剤を備え、前記錠は、経口投与して 60 秒未満の期間内に崩壊するよう設計され、前記粉末製剤は、或る量のニコチンと pH 調節剤と少なくとも 1 つのポリオールと崩壊剤とを含み、

前記ポリオールは、前記錠の 40 重量 % より多い量であり、

50

前記錠が、前記錠の1～10重量%の量で前記崩壊剤を含み、  
前記pH調節剤は、アルカリ性緩衝剤である、口腔内崩壊ニコチン錠。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、速崩壊性錠の分野に関する。特に、本発明は、舌下または頬側経由によって経口的に適用される速崩壊性錠からより効率的にニコチンを活用するために使用される製剤および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

使用者の口内に一定期間にわたってニコチンを放出する目的で適用されるニコチン放出錠が公知である。従来技術において使用者が喫煙したときのタバコのニコチン放出と口腔知覚を模倣することに多くの努力が払われてきた。このことは、従来技術においてニコチン錠からの放出プロファイルが徹底的に調査されたことを意味する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

しかし、タバコ以外の手段で1対1の喫煙エミュレーションがまだ達成されていないことは事実である。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、圧縮粉末製剤を含むニコチン渴求軽減用の口腔内崩壊ニコチン錠に関し、前記錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、前記粉末製剤は、或る量のニコチンとpH調節剤とを含む。

【0005】

本発明の1つの利点は、有効なニコチン渴求軽減が得られるとともに、喉での灼熱感を最小化することであり得る。ニコチンの経口投与の重要な課題は、しばしば喉に非常に不快な灼熱感をもたらすことである。この灼熱感は、ニコチンの放出速度を上げると通常悪化する。したがって、効果的なニコチン渴求軽減を達成しつつ、喉の灼熱感を最小限に抑えることは非常に驚くべきことである。

【0006】

本発明の1つの利点は、経口投与して60秒未満の期間内に錠のとても速い崩壊を得ることによって、pH調節剤と共にニコチンの高速放出を促進することにより、高濃度のニコチンと最適化されたpHとの組み合わせを口腔内で達成できる。

【0007】

さらに、上記のようにとても速い錠の崩壊を確実にすることによって、錠は、経口投与して所与の時間期間内に飲み込み禁止または吐き出し禁止などの指示を使用者が遵守するのを容易にする。ニコチンをゆっくりと口腔に送達する場合、使用者は唾液生成のために最終的に唾を吐くか飲み込む必要があり、したがって、吸収されないニコチンを飲み込むか吐き出す可能性があり、無駄になる。崩壊の期間を非常に短く、経口投与して60秒未満に保つことにより、使用者が飲み込むか吐き出す前の比較的長期間にわたって非常に高濃度のニコチンと最適化されたpHを得ることができる。

【0008】

本発明のさらなる利点は、上記した高いニコチンと最適化されたpHとの促進を舌下などの口腔内に局所的に集中させることができ、血流へのニコチンの吸収をさらに促進できることであり得る。

【0009】

予想に反して、ニコチンの濃度を上げても、頬側粘膜を通過するニコチンの透過性はさほど低下しないことが実験で示されている。たとえば、実験により、ニコチンの濃度が100マイクログラム/mLから14000マイクログラム/mLに増加すると、約2分の

10

20

30

40

50

1に低下することが示されている。これは非常に驚くべきことであり、以前に見られたまたは望まれていたよりもはるかに高い口腔内のニコチン濃度を目標とすることによって利用される。したがって、本送達ビヒクルは有益であり、口腔内の非常に高いニコチン含有量を目標とし、それによりニコチン摂取を増加させる。さらに、ニコチン濃度の効果は、口腔内のpH調節の効果と少なくとも匹敵することがわかった。これは予想に反する。

#### 【0010】

経口投与すると崩壊するように設計されるという意味は、すでに口の中にある唾液との反応によって、場合により口に挿入したときに挿入された錠自体に対する応答として生成される唾液との反応によって錠が、錠として崩壊することである。そのような錠は、例えば、本技術分野では、口腔内崩壊錠（ODT：口腔内崩壊錠）と呼ばれる。ここで、崩壊するという意味は、欧州薬局方2.9.1「錠およびカプセルの崩壊」によって定義されているように、経口製剤が碎けるか、より小さな凝集体に崩壊するプロセスである。所望の崩壊を得る時間期間、ここでは60秒未満は、本技術分野で知られているポリオールまたは結合剤などの材料を使用することによって設計することができる。錠の崩壊時間は、錠の製造工程も考慮すべきである。例えば、加圧力は、仕上げられたときの錠の崩壊性に影響を与えることがあるからである。特定の錠については、多くのパラメータを考慮する必要があり、以下では、本明細書に記載した個々の成分の組成と含有量、本明細書に記載したニコチンの量と形態、使用される崩壊剤の量と形態と加圧力、口腔内崩壊ニコチン錠の種類、口腔内崩壊ニコチン錠の使用目的など。本出願において当業者のための実施例が指示を与える。

10

#### 【0011】

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して2～60秒、例えば経口投与して5～60秒、例えば経口投与して10～60秒の期間内に崩壊するように設計される。

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して45秒未満の期間内に崩壊するように設計される。

#### 【0012】

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して2～45秒、例えば経口投与して5～45秒、例えば経口投与して10～45秒の期間内で崩壊するように設計される。

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して30秒未満の期間内に崩壊するように設計される。

30

#### 【0013】

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して2～30秒、例えば経口投与して5～30秒、例えば経口投与して10～30秒の期間内に崩壊するように設計される。

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して20秒未満の期間内に、例えば経口投与して2～20秒、例えば経口投与して5～20秒、経口投与して10～20秒などの期間内に崩壊するように設計される。

#### 【0014】

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して15秒未満の期間内に、例えば経口投与して2～15秒、例えば経口投与して5～15秒、経口投与して10～15秒などの期間内に崩壊するように設計される。

40

#### 【0015】

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して10～25秒の期間内に崩壊するように設計される。

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して20～40秒の期間内に崩壊するように設計される。

#### 【0016】

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して20～60秒の期間内に崩壊するように設計される。

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して30～60秒の期間内に崩壊するように設計される。

50

**【 0 0 1 7 】**

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して 90 秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計される。

本文脈において、ニコチンの溶解は、錠の崩壊によってニコチンが溶解され、それによつて粘膜を介して血流へ輸送可能になることを示すという意味である。

**【 0 0 1 8 】**

経口投与してニコチンが溶解する 90 秒の期間は、錠の崩壊よりもゆっくりとニコチンが溶解し得ることを反映していることに注意すべきである。第一に、錠の崩壊には依然として錠の小さな部分が存在することが含まれ、少なくともいくつかの粉末粒子は未溶解であることに注意すべきである。

10

**【 0 0 1 9 】**

ニコチン源としてニコチン塩を使用する場合、ニコチン塩は必ずしも水に溶解できるわけではないため、唾液に溶解しないことにも注意されたい。したがって、本発明の範囲内で水溶解性ニコチン塩を適用することが好ましい場合がある。

**【 0 0 2 0 】**

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して 60 秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計される。

本発明の一実施形態では、錠は、経口投与して 45 秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計される。

**【 0 0 2 1 】**

20

本発明の一実施形態では、錠は、少なくとも 0.5 mg の量のニコチンを含む。

本発明の一実施形態では、錠は、0.5 mg ~ 4 mg の間の量のニコチンを含む。

本発明の一実施形態では、ニコチンはニコチン塩として用意される。

**【 0 0 2 2 】**

錠にニコチン塩を適用する場合、例えば 1 mg のニコチンを得るのに必要なニコチン塩の量は、例えば、特定の塩によってより高くなる。このために、錠には、有効なニコチンの所望量に対応する量のニコチン塩が装填されることになる。例えば、ニコチン重酒石酸塩（水和形態ではない）を使用する場合、1 mg のニコチンを得るために必要なニコチン重酒石酸塩（水和物ではない）の量は、約 2.8 mg である。

**【 0 0 2 3 】**

30

本発明の一実施形態では、ニコチン塩は水溶性ニコチン塩である。

本文脈におけるニコチン塩の使用は、ニコチン崩壊錠におけるニコチンの存在感を得るために、錠中の比較的安定な化合物として適しているが、口腔内での速い溶解に関しても最適である。

**【 0 0 2 4 】**

本文脈において、「水溶性塩」という用語は、摂氏 25 度の温度、大気圧、および pH が 7 あることを含む標準的な実験室条件で、100 mL の水あたり少なくとも 10 g の塩の水への溶解度を有する塩として理解される。

**【 0 0 2 5 】**

40

本発明の一実施形態では、ニコチン塩は、ニコチニアスコルビン酸塩、ニコチニアスパラギン酸塩、ニコチン安息香酸塩、ニコチノモノ酒石酸塩、ニコチン重酒石酸塩（bi tartrate）、ニコチン塩化物（例えば、ニコチン塩酸塩およびニコチン二塩酸塩）、ニコチニクエン酸塩、ニコチントマール酸塩、ニコチングエンチニ酸塩（gentisate）、ニコチニ乳酸塩、ニコチニ粘液酸塩（mucate）、ニコチニラウリン酸塩、ニコチニレブリン酸塩、ニコチニリソゴ酸塩、ニコチニ過塩素酸塩、ニコチニビルビン酸塩、ニコチニサリチル酸塩、ニコチニソルビン酸塩、ニコチニコハク酸塩、ニコチニ塩化亜鉛、ニコチニ硫酸塩、ニコチントシラート（tosylate）、およびニコチニ塩水和物（例えば、ニコチニ亜鉛一水和物）から選択される。

**【 0 0 2 6 】**

本発明の一実施形態では、ニコチン塩はニコチニ重酒石酸塩である。

50

本文脈において、ニコチン重酒石酸塩はその水和物を含む。

本発明の範囲内で適用可能な特に適切なニコチン塩は、ニコチン重酒石酸塩である。ニコチン重酒石酸塩（水和されていない）を使用する場合、好ましい量は約1.4～11.6 mgである。というのは唾液中のニコチンの有効量が0.5～4 mg以下になるためである。

#### 【0027】

本発明の一実施形態では、ニコチンは、ニコチン塩、遊離塩基形態のニコチン、ニコチンポラクリレックス樹脂 (nicotine polacrilic resin) といったニコチンカチオン交換体などのニコチン誘導体、ニコチン包接複合体または任意のニコチン非共有結合したニコチン、ゼオライトに結合したニコチン、微結晶またはデンプン微小球などのセルロースに結合したニコチン、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

10

#### 【0028】

本発明の一実施形態では、前記ニコチンは合成ニコチンとして用意される。

上記実施形態の利点は、タバコから得られるニコチンに含まれることのある望ましくない風味を避けることによって、より望ましい味覚プロファイルが得られることである。

#### 【0029】

本発明の一実施形態において、前記ニコチンは、ニコチンとイオン交換樹脂と複合体として用意される。

本発明の一実施形態では、ニコチンとイオン交換樹脂との複合体は、ニコチンポラクリレックス樹脂 (NPR) である。

20

#### 【0030】

本発明の一実施形態では、ニコチンは、脂肪酸と会合したものとして用意される。

本発明の一実施形態では、脂肪酸はオレイン酸である。

本発明の一実施形態では、ニコチンは、少なくとも1つの粘膜付着性かつ水溶性のアニオン性ポリマーとのイオン複合体として用意される。

#### 【0031】

本発明の一実施形態では、錠は舌下錠である。

錠が舌下錠であり、錠が舌下錠として使用される場合、粘膜におけるニコチンの移送は、崩壊性錠の使用により非常に高い放出速度という結果が得られながら予想よりもはるかに少ないまたは従来技術のニコチン送達錠で経験する灼熱感を使用者に与えるという意味で、技術的に非常に有利である。この効果は、ニコチンが舌下移送に集中している場合に比べて、のどの灼熱感が使用者により強い影響を与え、その効果を長い時間期間にわたって維持するためであると考えられる。非常に高濃度のニコチンが舌下でかつ喉の灼熱感を最小限に抑えて得られるという事実を考えると、これはさらに有利である。したがって、非常に多い舌下摂取量によって、灼熱感を最小限に抑えることと、ニコチン摂取量を増加させることを両立する。

30

#### 【0032】

この灼熱感は、0.5 mg～50 mgのニコチン塩の形で錠にニコチンを適用するときに、例えば制御されるか低減さえされ得る。ニコチン塩のこの量は、0.5～4 mgのニコチン量に対応することになる。したがって、ニコチン塩の量は、利用する特定のニコチン塩に依存する。

40

#### 【0033】

本発明の一実施形態では、圧縮粉末は少なくとも1つのポリオールを含み、ポリオールは錠の40重量%より多い量である。

本発明の一実施形態では、錠は2～20 kNの圧力でプレスされたものである。

#### 【0034】

本発明の一実施形態によれば、錠は4～20 kNの圧力でプレスされたものである。

本発明の一実施形態では、製剤は、経口投与して最初の120秒間に、0.3 mg/m Lを超えるニコチンの唾液中ピーク濃度および8を超えるピーク唾液pHを与える。

50

**【 0 0 3 5 】**

本発明の一実施形態では、製剤は、経口投与して最初の120秒間に、0.4 mg / mLを超えるニコチンの唾液中ピーク濃度および8を超えるピーク唾液pHを与える。

本発明の一実施形態では、製剤は、経口投与して最初の120秒間に、ニコチンの唾液中ピーク濃度が0.5 mg / mLを超え、ピーク唾液pHが8を超える。

**【 0 0 3 6 】**

製剤が経口投与して最初の120秒間に0.3 mg / mLを超えるニコチンの唾液中ピーク濃度を与える実施形態では、錠中のニコチンの量は、少なくともこれを得るために必要な量に調節されるのがよい。特定の製剤によって、錠中のニコチンの量は、いくつかの実施形態では0.5 mgより高く、例えば、少なくとも1 mgまたは少なくとも2 mgである。10

**【 0 0 3 7 】**

製剤が経口投与して最初の120秒間に0.5 mg / mLを超えるニコチンの唾液中ピーク濃度を与える実施形態では、錠中のニコチンの量は、少なくともこれを得るために必要な量に調節されるのがよい。特定の製剤によって、錠中のニコチンの量は、いくつかの実施形態では0.5 mgより高く、例えば、少なくとも1 mgまたは少なくとも2 mgである。

**【 0 0 3 8 】**

本発明の一実施形態では、製剤は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が口腔唾液に溶解するように設計され、ニコチンの少なくとも40重量%が経口粘膜で吸収される。20

**【 0 0 3 9 】**

本発明の一実施形態では、製剤は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が口腔唾液に溶解するように設計され、ニコチンの少なくとも50重量%が経口粘膜で吸収される。

**【 0 0 4 0 】**

本発明の一実施形態では、錠は崩壊剤(disintegrant)をさらに含む。上記実施形態の1つの利点は、前記崩壊剤が錠の崩壊および溶解を促進することであり、それによりニコチンとpH制御剤の放出が達成される。

**【 0 0 4 1 】**

本発明の一実施形態において、崩壊剤は、デンプン、アルファ化デンプン(pregelatinated starch)、加工デンプン(ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、デンプン1500、デンブングリコール酸ナトリウムおよびデンプン誘導体を含む)、セルロース、微結晶性セルロース、アルギン酸塩、イオン交換樹脂、架橋セルロース(カルボキシメチルセルロースナトリウムなど)や架橋ポリビニルピロリドン(PVP)や架橋デンプンや架橋アルギン酸や天然超崩壊剤やケイ酸カルシウムなどの超崩壊剤、およびそれらの組み合わせから選択される。30

**【 0 0 4 2 】**

本発明の一実施形態では、崩壊剤は、架橋ポリビニルピロリドンを含む。

本発明の一実施形態において、崩壊剤は、架橋ポリビニルピロリドンである。40

クロスボビドンとしても知られる架橋ポリビニルピロリドンを崩壊剤として使用するとの利点は、圧縮力への崩壊時間の依存性を減少できるとともに、崩壊時間をかなり短縮できることである。これは、特に、速崩壊錠にとって非常に好ましいことがある。また、圧縮力により依存しないことにより、圧縮力の変動による錠のばらつきの低減が促進される。

**【 0 0 4 3 】**

本発明の一実施形態では、架橋ポリビニルピロリドンの少なくとも50重量%は、50マイクロメートル未満の粒子サイズを有する。

これは、市販品のCL-FおよびCL-SFグレードに対応する。

**【 0 0 4 4 】**

10

20

30

40

50

本発明の一実施形態では、架橋ポリビニルピロリドンの少なくとも 25重量%は、15マイクロメートル未満の粒子サイズを有する。

これは市販品のCL-SFグレードに対応する。

#### 【0045】

より小さい粒子サイズの架橋ポリビニルピロリドンを使用する上記実施形態の利点には、例えば崩壊剤粒子の大きな比表面積によって、より短い崩壊時間を促進することがある。

#### 【0046】

本発明の一実施形態では、錠は、錠の1~10重量%の量で崩壊剤を含む。

本発明の一実施形態によれば、錠は崩壊剤を錠の約2~8重量%で、例えば錠の約4~6重量%で、例えば錠の約5重量%の量で含む。

#### 【0047】

有利には、崩壊剤のレベルは、速い崩壊を得るのに十分に多いが、生産コストを不必要に増加させるほどには多すぎない。

本発明の一実施形態では、錠は、滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウム(SSF)を含む。

#### 【0048】

上記実施形態の利点は、錠のより短い崩壊時間を促進することであり得る。

本発明の一実施形態では、錠は、錠の少なくとも2.7重量パーセントの量のpH調節剤を含む。

#### 【0049】

本発明の一実施形態によれば、錠は、pH調節剤を錠の2.7~5.7重量%の量で含む。

本発明の一実施形態では、錠の重量は、25~200mgであり、例えば50~150mg、例えば70~120mg、例えば約75mgまたは約100mgである。

#### 【0050】

上記実施形態の利点は、十分に高いニコチン量を錠内に含めることができるとともに、所望の短い崩壊時間をもたらすことであり得る。

本発明の一実施形態では、錠は、錠の1~10重量%の量の微結晶性セルロースを含む。

#### 【0051】

上記実施形態の利点は、口当たりを損なうことなく、より低い摩損度(friability)を得ることができることである。微結晶性セルロースの量が多すぎると、ほこりっぽい口当たりになることがある。

#### 【0052】

本発明の一実施形態によれば、錠は、微結晶性セルロースを錠の2~8重量%の量で、例えば錠の4~6重量%で、例えば錠の約5重量%で含む。

本発明の一実施形態では、錠は、バルク甘味料としてマンニトールを含む。

#### 【0053】

マンニトールの使用は、例えば、ソルビトール、イソマルト、およびキシリトールと比較して、コンパクトアビリティ(compactability)の低さによる利点がある。すなわち、マンニトールを使用すると、ソルビトール、イソマルト、またはキシリトールと比較して所与の圧縮力に対してより低い硬度の錠が得られる。

#### 【0054】

本発明の一実施形態では、錠は圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、錠は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計される。

#### 【0055】

本発明の一実施形態では、錠は圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、錠は、経口投与して90秒未満の時間内にニコチンの含有量が溶解するように設計さ

10

20

30

40

50

れ、ニコチン塩は水溶性である。

**【 0 0 5 6 】**

本発明はさらに、ニコチン渴望の緩和に使用するための口腔内崩壊ニコチン錠であって、錠は圧縮粉末製剤を備え、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は或る量のニコチンとpH調節剤とを備える。

**【 0 0 5 7 】**

本文脈において、ニコチン渴望の緩和における前記使用は、口腔内崩壊ニコチン錠を経口投与することを含むと理解されるべきである。

本発明の一実施形態では、口腔内崩壊ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、錠は、経口投与して90秒未満の時間内にニコチンの含有量が溶解するように設計される。

10

**【 0 0 5 8 】**

本発明の一実施形態では、ニコチンは、粘膜付着性かつ水溶性のアニオン性ポリマーを有するイオン複合体中にはない。

本発明の一実施形態では、ニコチンはニコチン複合体を含まない。

**【 0 0 5 9 】**

本発明の一実施形態によれば、ニコチン渴望軽減用の口腔内崩壊ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチンとpH調節剤とを含み、錠は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計される。

20

**【 0 0 6 0 】**

本発明の一実施形態によれば、ニコチン渴望軽減用の口腔内崩壊ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチンとpH調節剤とを含み、錠は経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計され、ニコチンがニコチン塩として用意され、好ましくはこの塩は水溶性塩であるとよい。

**【 0 0 6 1 】**

本発明の一実施形態では、口腔内崩壊ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、錠は経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が溶解するように設計され、錠はニコチンを0.5mg～4mgの量で含む。

30

**【 0 0 6 2 】**

本発明の一実施形態では、口腔内崩壊ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、錠は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が溶解するように設計され、錠は、ニコチンを0.5mg～4mgの投与量で含み、ニコチンはニコチン塩として用意され、好ましくはこの塩は水溶性塩であるとよい。

**【 0 0 6 3 】**

本発明の一実施形態によれば、ニコチン渴望軽減用の口腔内崩壊ニコチン舌下錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチンとpH調節剤とを含み、錠は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計される。

40

**【 0 0 6 4 】**

本発明の一実施形態によれば、ニコチン渴望軽減用の口腔内崩壊ニコチン舌下錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチンとpH調節剤とを含み、錠は経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計され、ニコチンはニコチン塩として用意される。好ましくはこの塩は水溶性塩であるとよい。

**【 0 0 6 5 】**

50

本発明の一実施形態では、口腔内崩壊舌下ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、錠は、経口投与して90秒未満の時間内にニコチンの含有量が溶解するように設計され、錠はニコチンを0.5mg～4mgの量で含む。

#### 【0066】

本発明の一実施形態では、口腔内崩壊舌下ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、錠は、経口投与して90秒未満の時間内にニコチンの含有量が溶解するように設計され、錠は、ニコチンを0.5mg～4mgの投与量で含み、ニコチンがニコチン塩として用意される。好ましくはこの塩は水溶性塩であるとよい。

10

#### 【0067】

本発明の一実施形態によれば、ニコチン渴望軽減用の口腔内崩壊ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチンとpH調節剤とを含み、錠は経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計され、圧縮粉末は少なくとも1つのポリオールを含み、ポリオールは錠の40重量%より多い量である。

#### 【0068】

本発明の一実施形態によれば、ニコチン渴望軽減用の口腔内崩壊ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチンとpH調節剤とを含み、錠は経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計され、圧縮粉末は少なくとも1つのポリオールを含み、ポリオールは錠の40重量%より多い量であり、ニコチンはニコチン塩として用意される。好ましくはこの塩は水溶性塩であるとよい。

20

#### 【0069】

本発明の一実施形態では、口腔内崩壊ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、錠は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が溶解するように設計され、圧縮粉末が少なくとも1つのポリオールを含み、ポリオールは錠の40重量%より多い量であり、錠は、ニコチンを0.5mg～4mgの間の量で含む。

#### 【0070】

30

本発明の一実施形態では、口腔内崩壊ニコチン錠は、圧縮粉末製剤を含み、錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、錠は経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が溶解するように設計され、圧縮粉末は少なくとも1つのポリオールを含み、ポリオールは錠の40重量%より多い量であり、錠がニコチンを0.5mg～4mgの投与量で含み、ニコチンがニコチン塩として用意される。好ましくはこの塩は水溶性塩であるとよい。

#### 【0071】

さらに、本発明は、本発明またはその実施形態のいずれかによる口腔内崩壊ニコチン錠を有効量で投与することによってニコチン渴望を緩和する方法に関する。

#### 【発明を実施するための形態】

40

#### 【0072】

本明細書で使用する場合、「口腔内崩壊錠」という用語は、経口投与して約3分以内といった投与して比較的速く口腔内で崩壊する経口投与用の錠を指す。口腔内崩壊錠は、舌下に配置するための舌下錠として、バッカル錠として、舌上で溶けるための錠として、または他のタイプの錠として、経口投与に使用することを意図されたものとすることができる。

#### 【0073】

口腔内崩壊錠は、「口腔溶解性錠」とも呼ばれ、これらの2つの用語は、本明細書では互換的に使用される。一般に、これらの用語は略称ODTとして呼称される。同様に、用語「速溶解性錠」および「速崩壊性錠」ならびにその略語FDTは、本明細書では、口腔

50

内崩壊錠を指す。

**【 0 0 7 4 】**

本明細書で使用する場合、「崩壊」という用語は、物体を成分にまたは断片にまたは粒子に縮小することを指す。崩壊時間はインピトロ（生体外）で測定される。インピトロ測定は、欧州薬局方 9 . 0 セクション 2 . 9 . 1 の錠およびカプセルの崩壊に従って行われる。

**【 0 0 7 5 】**

本明細書で使用する「溶解」という用語は、固体物質が溶媒（口腔唾液）に入り、溶液を生じるプロセスである。特に明記しない限り、溶解は、着目している化合物が完全に溶解することを意味する。

10

**【 0 0 7 6 】**

本明細書で使用する場合、「崩壊剤」という用語は、口腔内崩壊錠が唾液と接触する場合に、口腔内崩壊錠の崩壊を促進する成分を指す。本発明の範囲内で使用可能な崩壊剤には、デンプン、アルファ化デンプン、加工デンプン（ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、デンプン 1500、デンブングリコール酸ナトリウムおよびデンプン誘導体を含む）、セルロース、微結晶性セルロース、アルギン酸塩、イオン交換樹脂、架橋セルロース（カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）や架橋ポリビニルピロリドン（PVP）や架橋デンプンや架橋アルギン酸や天然超崩壊剤やケイ酸カルシウムなどの超崩壊剤、およびそれらの組み合わせが含まれる。崩壊剤は、投与時に製剤のより小さな断片への崩壊を促進して、薬剤の溶解および最終的には吸収を開始させる手段と見なし得る。

20

**【 0 0 7 7 】**

本明細書で使用する場合、「ニコチン」という用語は、遊離塩基ニコチン、ニコチン塩、ニコチンポラクリレックスなどのイオン交換樹脂に結合したニコチン、ゼオライトに結合したニコチン、微生物由来のものやデンプンミクロスフェアや微結晶性セルロースなどのセルロースに結合したニコチン、CaCO<sub>3</sub>に結合したニコチン、およびそれらの混合物を含む任意の形態のニコチンを指す。したがって、ニコチン量に言及する場合、その量は純粋なニコチンの量を指す。したがって、ニコチン塩として追加されたニコチンの濃度を測定する場合、関連する塩の質量ではなく、純粋なニコチンの当量の質量である。ニコチンは、合成ニコチンと呼ばれることもある、タバコから得られないニコチンもカバーする。

30

**【 0 0 7 8 】**

本明細書で使用する場合、「ニコチン塩」という用語は、対イオンに静電結合したイオン化形態のニコチンを指す。

本明細書で使用する場合、「NBT」という用語は、ニコチン重酒石酸塩およびその水和物を指す。

**【 0 0 7 9 】**

本明細書で使用する場合、「%」および「パーセント」という用語は、特に明記しない限り、重量パーセントを指す。

本明細書で使用する場合、「ニコチンの放出」という用語は、ニコチンが生体利用可能にされていること、すなわち、ニコチンが口腔内の粘膜を介した吸収に利用可能にされていることを指す。ニコチンのいくつかの形態は、生体利用可能であるために溶解を必要とするが、他の形態は溶解せずに生体内に容易に吸収される。例えば、ニコチンが生体利用可能となるためには、固形製剤の母材は崩壊されるのがよい。ニコチンのいくつかの形態は、ニコチンが例えば担体からさらに放出されること、例えばニコチンがニコチンポラクリレックスなどのニコチンイオン交換樹脂から放出されることを必要とする。他のニコチン形態、例えばニコチン遊離塩基、本明細書に記載したニコチン重酒石酸塩は、固形製剤の母材の崩壊時に容易に溶解することがある。それでも、一部のニコチン形態は溶解を必要としないことがある。これは、例えば、固形製剤の母材の崩壊時に放出されるニコチン遊離塩基についても当てはまる。

40

**【 0 0 8 0 】**

50

本明細書で使用する場合、「ニコチンの唾液中ピーク濃度」という用語は、口腔の唾液中のニコチン濃度のピーク値を指し、この唾液には、その中に溶解したニコチンの送達ビヒクルが含まれる。また、基準が満たされた場合は常に、唾液の最高濃度が達成されたと見なされる。例えば、ニコチンの唾液中ピーク濃度が少なくとも $0.5\text{ mg}/\text{mL}$ 以上の場合、ニコチン濃度が $0.5\text{ mg}/\text{mL}$ を超えるかぎり、この唾液中ピーク濃度が達成される。ニコチンの唾液中ピーク濃度の測定は、次のように行われる。

#### 【0081】

少なくとも6人の個人に対して、錠1回分の用量を舌下に投与する。指定された時間間隔で唾液を採取する。この実験を繰り返す。したがって、各ニコチン濃度値は、6人から2回採取した唾液サンプルに対して実行された12の測定値の算術平均である。関連するバッファへの抽出後に、HPLCで唾液中ニコチン濃度を分析する。10

#### 【0082】

本明細書で使用する場合、「ピーク唾液pH」という用語は、口腔の唾液のpHのピーク値を指し、この唾液には、その中にpH調節剤の送達ビヒクルが含まれる。また、基準が満たされた場合は常に、ピーク唾液pHが達成されたと見なされる。例えばピーク唾液pHが少なくとも $7.5$ 以上の場合、pHが $7.5$ を超える限り、このピーク唾液pHが達成される。ピーク唾液pHはインビボ(生体内)で測定され、次のように測定される。

#### 【0083】

少なくとも6人が、バッファを有さないガムベースを1分間噛み、その後、各人の唾液からのサンプルの初期pHを適切なpH電極システムで測定した(例えばステンレス鋼電極PHW77-SS)。バッファを有さないガムベースで1分間噛んだ後の唾液の初期pHが $6.7 \sim 7.3$ の範囲内である人のみを選択し、こうした人を平均的な人とみなす。20

#### 【0084】

少なくとも6人に対して、錠1回分の投与量を舌下に投与する。この後、各人からの唾液を指定された時間間隔で測定する。したがって、各pH値は、6人からの唾液サンプルに対して実行された6の測定値の算術平均である。

#### 【0085】

本明細書で使用する場合、「pH調節剤」という用語は、それらが加えられた、または加えられる予定の溶液のpH値を能動的に調節および制限する薬剤を指す。したがって、pH調節剤は、酸性緩衝剤およびアルカリ性緩衝剤を含む酸および塩基のことがある。一方、pH調節剤には、希釈によってのみpHに影響を与える物質や組成物は含まれない。さらに、pH調節剤には、例えば、香料、充填剤なども含まれない。30

#### 【0086】

本明細書で使用する場合、「緩衝剤」という用語は、「バッファ」と互換的に使用され、緩衝液を得るために薬剤を指す。緩衝剤には、酸性緩衝剤、すなわち酸性pHを有する緩衝液を得るためにもの、およびアルカリ性緩衝剤、すなわちアルカリ性pHを有する緩衝液を得るためにものが含まれる。

#### 【0087】

本明細書で使用する場合、用語「即効性のニコチン渴求軽減」は、ニコチン渴求の軽減に対する効果発現が比較的速いこと、すなわち経口投与後に比較的短い時間期間のみであることを指す。本発明の一実施形態では、即効性は、経口投与後、渴求が緩和されるまでの期間が $180$ 秒以下、例えば $120$ 秒以下、例えば $60$ 秒以下であることを指す。40

#### 【0088】

##### 実施例

以下の非限定的な実施例は、本発明の様々な変形例を例示する。

##### 実施例1 速崩壊性錠の調製

本実施例では、 $1\text{ mg}$ のニコチンを有する6つの速崩壊性錠(FDT)を表1にまとめたような組成で調製した。速崩壊性錠は、NBT(ニコチン重酒石酸塩二水和物)で調製した。使用したパンチ： $7.00\text{ mm}$ 、円形、浅い凹面、Dツール(D tooling)。錠の重量： $100.0\text{ mg}$ 。50

【0089】

【表1】

表1 速崩壊性錠の組成

量はmg単位。FDT=速崩壊性錠

	FDT(a)	FDT(b)	FDT(c)	FDT(d)	FDT(e)	FDT(f)
NBT	2.849	2.849	2.849	2.849	2.849	2.849
微結晶性セルロース	-	-	-	40.175	40.175	40.175
マンニトール	81.351	81.351	81.351	40.175	40.175	40.175
クロスポビドン	5.0	-	-	5.0	-	-
クロスカルメロースナトリウム	-	5.0	-	-	5.0	-
デンブングリコール酸ナトリウム	-	-	5.0	-	-	5.0
ペパーミント	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
メントール	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
スクラロース	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
炭酸ナトリウム	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
二酸化ケイ素 (Silicium dioxide)	-	-	-	1.0	1.0	1.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表1 速崩壊性錠の組成。量はmgで示す。FDT=速崩壊性錠。

【0090】

原材料はバッグからまたはバケツから別々の計量容器に量り入れた。

すべての賦形剤を、800マイクロメートルのふるいを通してステンレス鋼またはプラスチックのピンに次の順序でふるい分けた。

【0091】

- ・半量の充填剤／バルク甘味料
- ・A P I および他のすべての賦形剤(ステアリン酸マグネシウムを除く)
- ・残りの半量の充填剤／バルク甘味料

これらはT u r b u l a m i k i s a r eで25 RPMで4~10分間混合した。次に、滑沢剤たとえばステアリン酸マグネシウムを800マイクロメートルのふるいを通して混合ピンに移し、さらに25 RPMで1~2分間混合して潤滑させた。標準化された慣例に従って、混合ピンの充填レベルを40%~70%の間に保った。潤滑された混合粉末を、打錠機のホッパーに移送した。

【0092】

速崩壊錠は、実験室規模の機械、例えば、R I V A P i c c o l a二層錠プレス機で製造される。打錠機は、ロゼンジ(ロゼンジ)の重量と硬度が許容基準に一致するように、充填深さと圧縮力を調整することによって運転した。キャッピングを回避するために、予圧力を含めることができる。

【0093】

10

20

30

40

50

## 【表 2】

表2 提案の開始パラメーター

パラメータ	目標値
速度	10 – 20 rpm
FDT 重量	100 mg +/- 5 %
圧縮力	2 – 8 kN
厚み	N/A*
摩損度 (100rpm)	< 1 %

\*※パンチのデザインは一律ではない。曲率が厚みに影響を与えるため、この開発時点では厚みは決まった目標値ではない。

表2 提案の起動パラメーター。パンチのデザインは一律ではない。曲率が厚みに影響を与えるため、この開発時点では厚みは決まった目標値ではない。

## 【0094】

得られる速崩壊性錠を包装できるように、摩損度の許容基準を満たすのがよいが、この実施形態では、バルク甘味料および／または充填剤は比較的良好な圧縮性を有しあつ速崩壊性を有するのがよい。

## 【0095】

本発明による速崩壊性錠は、着色剤を含み得る。本発明の一実施形態によれば、速崩壊性錠は、FD & Cタイプの染料、レーキ、果物および野菜の抽出物、二酸化チタン、およびそれらの組み合わせなどの着色剤および白色化剤(whitener)を含み得る。

## 【0096】

## 実施例2 そのまま使えるシステムを使用した速崩壊性錠の調製

速崩壊性錠を調製する別 の方法は、そのまま使えるシステムを使用することである。この目的に適するのは、限定ではないが、Roquette社のPearlitol Fl ash、SPI Pharma社のPharmaburst 500、BASF社のLud if lash、JRS Pharma社のProSolv、JRS Pharma社のProSolv EasyTab、富士化学のF-Melt、Shinetsu/Harke Pharma社のSmartEx 50またはSmartEx 100であってよい。これらのそのまま使えるシステムは、充填剤、崩壊剤、流動促進剤などが1つの粉末ミックスに実装された並列処理(co-processed)システムである。これにより、いくつかの賦形剤の取り扱いが節約され、賦形剤間の均一性が確実になる。

## 【0097】

本実施例では、ニコチンを含まない5つの速崩壊性錠(FDT(g) - FDT(k))を表3Aにまとめたような組成で、そのまま使えるシステムを使って調製する。速崩壊性錠はNBT(プラセボ)なしで調製される。速崩壊性錠へのニコチンの追加は、崩壊時間への影響はごくわずかであると予想される。

## 【0098】

この実施例では、次の条件を適用した。使用したパンチ：7.00mm、円形、浅い凹面、Bツール(B tooling)。錠の重量：100.0mg。

## 【0099】

10

20

30

40

50

## 【表 3 A】

表3A—そのまま使えるシステムを用いた崩壊性錠の組成  
量はmg単位。FDT=速崩壊性錠

	FDT(g)	FDT(h)	FDT(i)	FDT(j)	FDT(k)
Ludiflash	81.7	-	-	-	-
Pearlitol Flash	-	81.7	-	-	-
SmartEx QD50	-	-	81.7	-	-
F-Melt	-	-	-	83.7	-
ProSolv ODT G2	-	-	-	-	83.7
ペパーミント	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
メントール	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
スクラロース	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
炭酸ナトリウム	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
クロスポビドン	5.0	5.0	5.0	-	-
クロスカルメロースナトリウム	-	-	-	3.0	-
デンプングリコール酸ナトリウム	-	-	-	-	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表 3 A - 様々なそのまま使えるシステムを用いた崩壊性錠の組成。量はmgで示す。FDT = 速崩壊性錠。

## 【0100】

さらに、ニコチンを含む5つの速崩壊性錠(FDT(1) - FDT(p))を表3Bにまとめたような組成でそのまま使えるシステムを使って調製する。

この実施例では、次の条件を適用した。使用したパンチ：7.00mm、円形、浅い凹面、Bツール。錠の重量：100.0mg。

## 【0101】

10

20

30

40

50

## 【表 3 B】

表3B-そのまま使えるシステムとニコチン重酒石酸塩水素塩、NBTまたはニコチンポラクリ レックス、NPR(15%ニコチン装填)などのニコチンを含む速崩壊性錠の組成量はmg単位。FDT=速崩壊性錠

	<b>FDT(l)</b>	<b>FDT(m)</b>	<b>FDT(n)</b>	<b>FDT(o)</b>	<b>FDT(p)</b>
NBT	-	-	3.0	3.0	3.0
NPR	6.7	6.7	-	-	-
Ludiflash	75.0	-	-	-	-
Pearlitol Flash	-	75.0	-	-	-
SmartEx QD50	-	-	78.7	-	-
F-Melt	-	-	-	80.7	-
ProSolv ODT G2	-	-	-	-	80.7
ペーパーミント	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
メントール	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
スクラロース	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
炭酸ナトリウム	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
クロスボビドン	5.0	5.0	5.0	-	-
クロスカルメロースナトリウム	-	-	-	3.0	-
デンプングリコール酸ナトリウム	-	-	-	-	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表3B - そのまま使えるシステムとニコチン重酒石酸塩水素塩、NBTまたはニコチンpolacrilex、NPR(15%ニコチン装填)などのニコチンを含む速崩壊性錠の組成。量はmgで示す。FDT=速崩壊性錠。

## 【0102】

表3Cに示すように、さまざまな量のMCC(微結晶性セルロース)を充填剤として用いて、ニコチンを含む4つの速崩壊性錠(FDT(1)-FDT(4))を調製する。

この実施例では、次の条件を適用した。使用したパンチ：7.00mm、円形、浅い凹面、Bツール。錠の重量：100.0mg。

## 【0103】

10

20

30

40

50

## 【表 3 C】

表3C—さまざまな量のMCCと、炭酸カルシウムに1mg／錠で吸着したニコチン(合成遊離ニコチン塩基が炭酸カルシウムに重量比1:2で吸着)とを含む速崩壊性錠の組成  
量はmg単位。FDT=速崩壊性錠

	FDT(1)	FDT(2)	FDT(3)	FDT(4)
吸着したおよびニコチン-炭酸カルシウム	3.0	3.0	3.0	3.0
微結晶性セルロース	0.0	5.0	10.0	20.0
マンニトール	79.7	74.7	69.7	59.7
クロスポビドン	5.0	5.0	5.0	5.0
ペパーミント	4.4	4.4	4.4	4.4
メントール	1.5	1.5	1.5	1.5
スクラロース	0.4	0.4	0.4	0.4
炭酸ナトリウム	5.0	5.0	5.0	5.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0	1.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

10

20

表3C - さまざまな量のMCCと、炭酸カルシウムに吸着したニコチン(1mg／錠)とを含む速崩壊性錠組成物(合成遊離ニコチン塩基が炭酸カルシウムに1:2の重量比で吸着したもの)。量はmgで示す。FDT=速崩壊性錠。

## 【0104】

ニコチンを有する4つの速崩壊性錠FDT(5)-FDT(8)は、表3Dでまとめたような組成で、さまざまな量の崩壊剤を用いて調製する。

この実施例では、次の条件を適用した。使用したパンチ：7.00mm、円形、浅い凹面、Bツール。錠の重量：100.0mg。

## 【0105】

## 【表 3 D】

30

表3D—さまざまな量の崩壊剤を有する速崩壊性錠の組成  
量はmg単位。FDT=速崩壊性錠。

	FDT(5)	FDT(6)	FDT(7)	FDT(8)
NBT	3.0	3.0	3.0	3.0
マンニトール	41.7	39.2	41.7	31.7
微結晶性セルロース	43	43	43	43
クロスポビドン	0.0	2.5	5.0-	10.0
ペパーミント	4.4	4.4	4.4	4.4
メントール	1.5	1.5	1.5	1.5
スクラロース	0.4	0.4	0.4	0.4
炭酸ナトリウム	5.0	5.0	5.0	5.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0	1.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

40

表3D - さまざまな量の崩壊剤を有する速崩壊性錠の組成。量はmgで示す。FDT=速崩壊性錠。

## 【0106】

ニコチンを有する3つの高速崩壊性錠FDT(9)-FDT(11)を、表3Eにまと

50

めたような組成で、さまざまなタイプの滑沢剤を用いて調製する。

この実施例では、次の条件を適用した。使用したパンチ：7.00mm、円形、浅い凹面、Bツール。錠の重量：100.0mg。

**【0107】**

**【表3E】**

表3E－速崩壊性錠の組成

量はmg単位。FDT=速崩壊性錠。

	FDT(9)	FDT(10)	FDT(11)
NBT	3.0	3.0	3.0
微結晶性セルロース	5	5	5
マンニトール	78.6	77.6	77.6
クロスボビドン	5.0	5.0	5.0
ユーカリメントール香料	2	2	2
スクラロース	0.4	0.4	0.4
炭酸ナトリウム	5.0	5.0	5.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	-	-
ステアリルフルマル酸ナトリウム	-	2.0	-
Compritol HD5	-	-	2.0
合計	100.0	100.0	100.0

表3E - 速崩壊性錠の組成。量はmgで示す。FDT = 速崩壊性錠。

**【0108】**

ニコチンを有する3つの速崩壊性錠、FDT(12) - FDT(14)を表3Fにまとめたような組成で調製する。

この実施例では、次の条件を適用した。使用したパンチ：7.00mm、円形、浅い凹面、Bツール。錠の重量：75.0mg。

**【0109】**

10

20

30

40

50

## 【表 3 F】

表3F－速崩壊性錠の組成

量はmg単位。FDT=速崩壊性錠

FDT(13)はFDT(12)と似ているが、バッファを有さない。

FDT(14)はFDT(12)と似ているが、崩壊剤を有さない。

	<b>FDT(12)</b>	<b>FDT(13)</b>	<b>FDT(14)</b>
SmartEx QD 50	60.0	65.0	65.0
ニコチン重酒石酸 塩(NBT)	3.0	3.0	3.0
炭酸ナトリウム anhydrous	5.0	0.0	5.0
クロスポビドン (Kollidon CL-F, BASF)	5.0	5.0	0.0
ペパーミント粉末	0.4	0.4	0.4
スクラロース	0.4	0.4	0.4
Aerosil 200(二酸化 ケイ素)	0.2	0.2	0.2
ステアリン酸マグネシ ウム	1.0	1.0	1.0
合計	75.0	75.0	75.0

表3F - 速崩壊性錠の組成。量はmgで示す。FDT = 速崩壊性錠。FDT(13)はFDT(12)と似ているが、バッファを有さない。FDT(14)はFDT(12)と似ているが、崩壊剤を有さない。

## 【0110】

FDT(12) - FDT(13)は15 - 20Nの硬度にプレスした。FDT(14)は25 - 35Nの硬度にプレスした。

以下に説明するように、これらの錠は、広範なさまざまな処方で作製され得る。

## 【0111】

表1からわかるように、微結晶性セルロースは充填剤として使用される。微結晶性セルロースなどの少量の充填剤も使用できる。使用可能な充填剤の例には、炭酸マグネシウムおよび炭酸カルシウム、硫酸ナトリウム、粉碎石灰岩、ケイ酸マグネシウムおよびアルミニウムケイ酸塩、カオリン、および粘土といったケイ酸塩化合物、酸化アルミニウム、ケイ質酸化物(silicium oxide)、タルク、酸化チタン、モノリシン酸カルシウム、ジリシン酸カルシウム、トリリシン酸カルシウム、木材などのセルロースポリマー、デンプンポリマー、繊維およびそれらの組み合わせが含まれる。

## 【0112】

表1からわかるように、マンニトールはバルク甘味料として使用される。使用可能なバルク甘味料の例には、糖甘味料および/または無糖甘味料が含まれる。

バルク甘味料は、多くの場合、製剤の味わいを補助する。

## 【0113】

糖甘味料は一般に、スクロース、デキストロース、マルトース、サッカロース、ラクトース、ソルボース、デキストリン、トレハロース、D-タガトース、乾燥転化糖、フルクトース、レブロース、ガラクトース、コーンシロップ固体、グルコースシロップ、水素化グルコースシロップなどの糖類含有成分を、単独でまたは組み合わせて含むが、これらに限定されない。これらの糖甘味料は、保湿剤として含まれてもよい。

## 【0114】

無糖甘味料は、一般に、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール

10

20

30

40

50

、マンニトール、ラクチトール、およびイソマルトなどの糖アルコール（ポリオールと呼ばることもある）を含むが、これらに限定されない。

**【0115】**

表1および表3A～3Fからわかるように、崩壊剤としてクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、およびデンプングリコール酸ナトリウムが使用される。使用可能な崩壊剤の例には、デンプン、アルファ化デンプン、加工デンプン（ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、デンプン1500、デンプングリコール酸ナトリウムおよびデンプン誘導体を含む）、セルロース、微結晶性セルロース、アルギン酸塩、イオン交換樹脂、架橋セルロース（カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）や架橋ポリビニルピロリドン（PVP）や架橋デンプンや架橋アルギン酸や天然超崩壊剤やケイ酸カルシウムなどの超崩壊剤、およびそれらの組み合わせが含まれる。10

**【0116】**

表1および表3A～3Fからわかるように、強力甘味料としてスクラロースが使用される。使用可能な強力甘味料には、スクラロース、アスパルテーム、アセスルファムカリウムなどのアセスルファムの塩、アリテーム、サッカリンとその塩、サイクラミン酸とその塩、グリチルリチン、ジヒドロカルコン、タウマチン、モネリン、ステビオシドなどの単独または組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

**【0117】**

表1および表3A～3Fからわかるように、香料としてペパーミントとメントールが使用される。使用可能な香料には、アーモンド、アーモンドアマレット、リンゴ、バイエルンクリーム、ブラックチェリー、黒ゴマ種子、ブルーベリー、ブラウンシュガー、バブルガム、バースコッチ、カプチーノ、キャラメル、キャラメルカプチーノ、チーズケーキ（グラハムの皮）、シナモンレッドホット、綿菓子、サーカスコットンキャンディー、クローブ、ココナッツ、コーヒー、クリアコーヒー、ダブルショコレート、エナジーカウ（energy cow）、グラハムクラッカー、グレープジュース、青リンゴ、ハワイアンパンチ、ハチミツ、ジャマイカラム、ケンタッキー・バーボン、キウイ、クーラダ、レモン、レモンライム、タバコ、メープルシロップ、マラスキーノチェリー、マシュマロ、メンソール、ミルクチョコレート、モカ、マウンテンデュー、ピーナッツバター、ピーカン、ペパーミント、ラズベリー、バナナ、完熟バナナ、ルートビール、RY4、スペアミント、イチゴ、甘いクリーム、甘いタルト、甘味料、トーストアーモンド、タバコ、タバコブレンド、バニラビーンアイスクリーム、バニラカップケーキ、バニラソフトクリーム、バニリン、ワッフル、ベルギーワッフル、スイカ、ホップクリーム、ホワイトチョコレート、ウインターグリーン、アマレット、バナナクリーム、ブラックウォールナット、ブラックベリー、バター、バターラム、チエリー、ショコレートヘーゼルナッツ、シナモンロール、コーラ、クレームデメント、エッグノッグ、イングリッシュ・タフィー、グアバ、レモネード、甘草、メープル、ミントチョコレートチップ、オレンジクリーム、ピーチ、ピニャコラーダ、パイナップル、プラム、ザクロ、プラリネクリーム、赤甘草、塩水タフィー、ストロベリーバナナ、ストロベリーキウイ、トロピカルパンチ、トウツティフルッティ、バニラ、またはそれらの任意の組み合わせが含まれる。20

**【0118】**

本発明の一実施形態によれば、香料は、ニコチンの味マスキング剤として使用することができる。

本発明のいくつかの実施形態では、製剤はpH調節剤を含む。

**【0119】**

本発明のいくつかの実施形態では、製剤は、製剤の2.7～5.7重量%の量でpH調節剤を含む。

本発明のいくつかの実施形態では、pH調節剤はバッファを含む。

**【0120】**

表1および3A～3Fからわかるように、緩衝剤として炭酸ナトリウムが使用される。使用可能な緩衝剤には、モノ炭酸塩、重炭酸塩およびセスキ炭酸塩などの炭酸塩、グリセ50

リン酸塩、リン酸塩、グリセロリン酸塩、酢酸塩、グルコン酸塩またはクエン酸塩などのアルカリ金属塩、アンモニウム、トリスバッファ、アミノ酸およびそれらの混合物が含まれる。Effersodaなどのカプセル化バッファも使用できる。

#### 【0121】

いくつかの実施形態では、製剤は、製剤の2.7~5.7重量%の量の緩衝剤を含む。緩衝剤は、水溶性速崩壊性錠成分と一緒に製剤に添加されてもよい。

緩衝剤が水溶性速崩壊性錠成分の一部として速崩壊性錠に添加される場合、本発明の実施形態によるpHプロファイルを得ることができる。

#### 【0122】

錠中の緩衝剤を使用して、錠使用者の所望の唾液pH値を得ることができる。

いくつかの実施形態では、緩衝剤は、炭酸ナトリウムおよび重炭酸ナトリウムを、例えば5:1~2.5:1の重量比で、好ましくは4.1:1~3.5:1の重量比で含む。

#### 【0123】

本発明の有利な実施形態による非常に適切な緩衝剤は、炭酸ナトリウム-重炭酸ナトリウムバッファ系である。

表1からわかるように、流動促進剤として二酸化ケイ素が使用される。製剤に使用可能な他の流動促進剤も本発明の範囲内で使用することができる。

#### 【0124】

表1と3A-3Fからわかるように、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムが使用される。製剤に使用可能な他の潤滑剤も本発明の範囲内で使用できる。

表3A~3Fからわかるように、そのまま使えるシステムを使用できる。通常、そのようなそのまま使えるシステムは、例えば、充填剤、崩壊剤、流動促進剤などを単一の粉末ミックスに置き換える。この目的に適したそのまま使えるシステムには、Roquette社のPearlitol Flash、SPI Pharma社のPharmaburst 500、BASF社のLudiflash、JRS Pharma社のProSolv、JRS Pharma社のProSolv EasyTab、富士化学のF-Melt、Shinetsu/Harke Pharma社のSmartEx 50またはSmartEx 100などがある。経口投与して60秒以内に崩壊するように設計される錠を得るために、各種パラメーターの範囲を調整することができる。

#### 【0125】

第一に、組成を変更することによって、崩壊時間変えることができる。水溶性の高い成分を使用すると、崩壊時間を短くできることがある。

組成全体に左右されるが、特に、崩壊剤を含むことは、崩壊時間に著しく影響を与えることがある。また、崩壊剤の量および種類を変えることにより、崩壊時間をさらに調整することができる。例えば、より短い崩壊時間を有する錠が望まれる場合、崩壊剤の含有率を増加させ、および/または崩壊剤のタイプを少なくとも部分的に、より効果的な崩壊剤に交換することができる。

#### 【0126】

また、崩壊剤の粒子サイズを小さくすると、おそらく表面積と体積の比が大きくなるため、崩壊時間が短くなる傾向がある。

さらに、圧縮錠に使用される圧縮力は、得られる硬度と有意に相関しており、その結果、高い圧縮力は、通常、得られる錠の硬度を増加させる。錠の硬度を調整することにより、崩壊時間も影響を受ける可能性があり、その結果、硬度が低下すると、通常、崩壊時間が短くなる。ここで、適切な圧縮力を適用することにより、経口投与して60秒未満の崩壊時間を達成できることが多くの組成物について観察したが、高すぎる圧縮力は、60秒を超える長い崩壊時間をもたらすことがある。これに関して、閾値圧縮力は、全体的な組成、崩壊剤の含有量およびタイプなどの他のパラメーターに応じて、大きく異なる場合があることに留意されたい。例えば、特定の設定により崩壊が遅すぎる場合、さらに調整の方法は、通常の崩壊剤を超崩壊剤で置き換えること、すなわち、より効率的な方法で崩壊を促進することであり得る。

10

20

30

40

50

**【 0 1 2 7 】**

水溶性の増加は、水溶性の低い成分を水溶性の高い成分と交換することによっても促進され得る。例えば、糖アルコールを充填剤として使用すると、糖アルコールが代替の充填剤よりも高い水溶性を有する場合、非常に有利であり得る。

**【 0 1 2 8 】**

さらに、成形性 (compactibility) の低い糖アルコールを使用すると、崩壊時間が短くなる。成形性が低すぎると、錠の機械的強度が低下し、摩損度が高くなり、ひび割れなどが発生する可能性がある。

**【 0 1 2 9 】**

経口投与して 60 秒以内に崩壊するように設計される錠を得るために調整することができるパラメーターのさらなる例には、錠のサイズおよび形状が含まれる。錠が大きいほど、崩壊時間が長くなり、ニコチンと pH 調節剤の放出時間が長くなる。

10

**【 0 1 3 0 】**

例えば、円盤形状の錠の平坦度（例えば、直径と高さの比で定量化）を増加させると、通常、表面 - 体積比の増加によって崩壊時間が増加する。錠が十分な機械的強度を有する限り、平面度を増加してよい。

**【 0 1 3 1 】**

また、断面形状を凸型錠から凹型錠に変更すると、崩壊時間が短くなる。これは、錠の機械的強度をある程度低下させることがあるが、満足できる限り、凹状断面を追求すると、崩壊を増加させ、ひいては崩壊時間を短縮するのに役立ち得ることに留意されたい。

20

**【 0 1 3 2 】**

また、例えば錠のより高い凝集性および機械的強度を得るために結合剤を使用する場合、そのような結合剤の量を可能な限り減らして、より高い崩壊速度、ひいてはより短い崩壊時間を得ることができる。

**【 0 1 3 3 】**

さらに、唾液分泌促進剤を錠に添加することにより、錠の近くの唾液の量の増加を促進でき、これにより、錠の溶解および崩壊が再び促進され、崩壊時間が短縮される。

さらに、もし滑沢剤がある場合には、滑沢剤のタイプおよび量は、崩壊時間を最適化するように調整され得る。たとえば、ステアリルフル酸ナトリウム (SSF) を使用すると、通常、ステアリン酸マグネシウム MgSt を使用する場合と比較して、崩壊時間が短くなる。

30

**【 0 1 3 4 】**

このように、経口投与して 60 秒以内に崩壊するように設計される錠を設計するとき、広範なパラメーターを調整することができる。

典型的には、製剤は、バルク甘味料、充填剤、そのまま使えるシステム、香料、乾燥結合剤、崩壊剤、本明細書に記載した超崩壊剤、錠化補助剤、固結防止剤、乳化剤、抗酸化剤、エンハンサー、吸収促進剤、緩衝剤、強力甘味料、着色料、流動促進剤、滑沢剤、またはそれらの任意の組み合わせ、からなる群から選択される成分を含む。吸収促進剤には、例えば、緩衝剤などの pH 調節剤、および粘膜付着剤が含まれる。

**【 0 1 3 5 】**

40

本発明の一実施形態では、錠コアに外側コーティングが設けられる。

本発明の一実施形態では、外側コーティングは、ハードコーティング、ソフトコーティング、および食用フィルムコーティング、またはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

**【 0 1 3 6 】**

本発明の一実施形態によれば、ニコチンの少なくとも一部は、乾燥結合剤粒子に付着している。

本発明の一実施形態によれば、ニコチンをバルク甘味料に付着させるために、或る量の乾燥結合剤が使用される。

**【 0 1 3 7 】**

50

本発明の一実施形態によれば、速崩壊性錠は、1つまたは複数のカプセル化送達システムを含む。

### 実施例 3 インビボ pH

速崩壊性錠は、安静時の口内の唾液pHよりも高いインビボpHを持つように設計される。したがって、pHは次のようにインビボで測定される。

#### 【0138】

少なくとも6人が、バッファを有さないガムベースを1分間噛み、その後、各個人の唾液からのサンプルの初期pHを適切なpH電極システムで測定した（例えばステンレス鋼電極PHW77-S5）。バッファを有さないガムベースを1分間噛んだ後の唾液の初期pHが6.7～7.3の範囲内である人のみを選択し、こうした人を平均的な個人とみなす。

#### 【0139】

6人に1錠を舌下に投与する。この後、6人の各個人の唾液のpHを指定された時間間隔で測定する。したがって、各pH値は、6人の個人の唾液サンプルに対して実行された6の測定値の算術平均である。

#### 【0140】

得られた唾液の量は各個人によって異なる場合があるため、個々の唾液サンプルのサンプル量は異なる場合がある。このサンプル量の違いは、pH測定に大きな影響を与えない。また、適切なテストによれば、サンプル収集の間の時間の変動が結果を大幅に変更しないことが分かっている。これは、3分後に測定されたpH値が、6人の個人から別の唾液サンプルを例えば2分後に採取したかどうかには大きく影響されないことを意味する。さらに、適切な試験により、サンプルを採取してから測定するまでの時間が測定値にとって重要ではないことが確認されている。しかしながら、本測定では、pH値はサンプル収集から最大15分以内にサンプルで測定された。

#### 【0141】

結果を表3Gに示す。

#### 【0142】

#### 【表3G】

表3G－インビボpH

Nicorette Microtab(2 mg)、Nicotinell Mint Lozenge(2mg)、Nicotinell Mint  
チューインガム(2mg)は市販製品。

	pH				DT(秒)
	10秒	20秒	90秒		
FDT (12) (1 mg)	9.3	9.1	8.4	20	
FDT (14) (1 mg)	7.4	7.2	7.6	210	
FDT (13) (1 mg)	5.3	5.8	6.5	15	
Nicorette Microtab (2 mg)	6.7	6.8	6.8	>600	
Nicotinell Mint Lozenge (2 mg)	6.9	7.1	7.2	>600	
Nicotinell Mint Chewing gum (2 mg)	7.2	7.4	7.6	NA	

表3G - インビボpH Nicorette Microtab(2 mg)、Nicotinell Mint Lozenge(2 mg)、Nicotinell Mint Chewing gum(2 mg)は市販の製品である。

#### 【0143】

表3Gからわかるように、FDT12およびFDT13のpHは7.5を超えている。

10

20

30

40

50

FDT 12 の場合、口腔唾液との接触から 10 秒および 20 秒でこれに当てはまる。バッファを用いずに作成された FDT (13) は、7.5 を超える pH にならなかった。

#### 【0144】

必要とされる唾液 pH の上昇は少なくとも 0.5 - 1.0 pH 単位である。比較のため、従来のニコチン口内スプレーと、ニコレットマイクロタブ (Nicorette Microtab)、ニコチネルミントロゼンジ (Nicotinell Mint Lozenge)、ニコチネルミント (Nicotinell Mint) チューリングムを選択した。従来のニコチン口内スプレーも、渴感を素早く緩和する。内部測定によれば、従来のニコチン口内スプレーは、唾液の pH を最大 8.5 に上昇させる。ニコレットマイクロタブとニコチネルミントロゼンジのいずれも、7.2 を超える pH をもたらさなかった。ニコチネルミントチューリングムは、7.6 以上の pH にはならなかった。

10

#### 【0145】

得られる唾液の量は各個人によって異なる場合があるため、個々の唾液サンプルのサンプル量は異なる場合がある。このサンプル量の違いは、pH 測定に大きな影響を与えない。

#### 【0146】

酸性の重炭酸ナトリウムが唾液中で通常連続的に生成され、それによりバッファからのアルカリの寄与を中和するという事実により、インビボ pH はインビトロ pH とは異なることに注意すべきである。したがって、インビボで得られる pH は、例えば、錠をビーカーで溶解する等によって測定されるインビトロのものより低くなるであろう。

#### 【0147】

20

##### 実施例 4 ニコチン錠の崩壊

実施例 1 および 2 の速崩壊性錠のインビトロ崩壊は、欧洲薬局方 9.0、セクション 2.9.1、錠およびカプセルの崩壊に従って行った。それらの実施例に記載されているように、各バッチは、圧縮力が変化したさまざまな錠サプロットで製造されているため、硬度や摩損度などの出力パラメーターも変化する。これらの出力パラメーターは、インビトロ崩壊にも影響を与える。実施例 1 の結果の概要を表 4 に示す。測定された崩壊の最小値と最大値を示し、これは多かれ少なかれ硬度に依存する。

#### 【0148】

#### 【表 4】

表4-インビトロ崩壊、硬度、摩損度

時間は秒単位

30

	平均インビトロ 崩壊(秒)		Mean hardness (N)		Mean 摩損度 (%)	
	Min (秒)	Max (秒)	Min (N)	Max (N)	Min (%)	Max (%)
FDT(a)	21	24	14	63	0.0	0.3
FDT(b)	23	98	12	50	0.0	0.6
FDT(c)	29	177	14	55	0.0	0.5
FDT(d)	15	177	19	62	0.0	0.0
FDT(e)	13	175	15	45	0.0	0.2
FDT(f)	11	259	14	43	0.0	0.2

40

表 4 - インビトロ崩壊、硬度、摩損度。時間は秒単位。

#### 【0149】

上記の表は、次の実施例に示すように解釈する必要がある。たとえば、FDT (a) を見ると、最小平均崩壊時間 21 秒は、最小平均硬度 14 N と摩損度 0.3 % をもつ粘着性錠を得るのに十分なほど強くプレスされた錠に対応する。同様に、最大平均崩壊時間 24 秒は、最大平均硬度 63 N を持つように強くプレスされた別の錠に対応する。このように、平均摩損度が 0.0 % である FDT (a) の錠は、最大平均硬度 63 N を持つ状に対応

50

する。言い換えれば、表 4 の F D T ( a ) は、2 つの異なる圧力でプレスされた 2 つの異なる錠を指し、その関係は上に示した。つまり各行は 2 つの異なる錠に対応している。1 つは崩壊時間と硬度の最小値および摩損度の最大値で、もう 1 つは崩壊時間と硬度の最大値および摩損度の最小値である。

## 【 0 1 5 0 】

実施例 2 の結果の概要を表 5 に示す。

## 【 0 1 5 1 】

## 【表 5 】

表5－インビトロ崩壊、硬度、摩損度

時間は秒単位

	平均インビトロ 崩壊 (秒)		平均硬度 (N)		平均摩損度 (%)	
	Min (秒)	Max (秒)	Min (N)	Max (N)	Min (%)	Max (%)
FDT(g)	120	210	17	22	N/A	0.5
FDT(h)	40	80	16	24	0.5	0.8
FDT(i)	10	46	17	22	0.3	0.3
FDT(j)	42	150	17	22	0.7	1.0
FDT(k)	45	201	17	22	0.6	0.9

10

表5 - インビトロ崩壊、硬度、摩損度。時間は秒単位。

## 【 0 1 5 2 】

上記の表は、表 4 の下の実施例に示すものと解釈されたい。

インビトロ崩壊は、ここに開示した速崩壊性錠間で大きく異なり得ることが分かる。これにより、必要に応じて崩壊プロファイルを（実施例 3 に記載されたような）高いインビボ pH と共に使用することができ、それによりニコチンをより効率的に使用することができる。比較的高いインビボ pH と組み合わせて高濃度のニコチンを確保するため、60 秒未満のインビトロ崩壊プロファイルが望ましい。

## 【 0 1 5 3 】

インビトロ崩壊は、錠性能の時間とメカニズムを判定するための迅速な方法である。より好ましくはまたは組み合わせて、インビボ崩壊が測定される。インビボ崩壊時間は、舌下の舌下錠の実際の崩壊についての値である。表 6 および 7 は、インビボ崩壊の結果を強調して示す。

30

## 【 0 1 5 4 】

## 【表 6 】

表6－インビボ崩壊 時間は秒単位

	平均インビボ 崩壊 (秒)	
	Min (秒)	Max (秒)
FDT(a)	34	52
FDT(b)	18	27
FDT(c)	37	N/A
FDT(d)	42	N/A
FDT(e)	46	N/A

40

表 6 - インビボ崩壊 時間は秒単位。

## 【 0 1 5 5 】

50

## 【表 7】

表7－インビボ崩壊 時間は秒単位

	平均インビボ 崩壊(秒)	
	Min (秒)	Max (秒)
FDT(g)	19	40
FDT(h)	13	48
FDT(i)	32	80
FDT(j)	N/A	56
FDT(k)	N/A	81

10

表 7 - インビボ崩壊 時間は秒単位。

## 【0156】

上の表 6 ~ 7 は、表 4 の下の例に示すものと解釈されたい。

上記のインビトロ崩壊結果について認識したように、インビボ崩壊の速度は、開示されたバッチ間で異なり得る。崩壊時間は、崩壊の開始から 60 秒以内に完了するのがよく、より速いのが好ましく。

## 【0157】

ニコチン重酒石酸塩の溶解は比較的速いプロセスであるため、ニコチンの含有量を放出するために使用される時間は、母材（ここでは錠）の崩壊時間と見なすことができる。

20

## 実施例 5 ニコチンの放出と吸収

ニコチン濃度の測定は次のように行われる。

## 【0158】

少なくとも 6 人の個人に対して、実施例 1 および 2 の錠 1 回分の用量を舌下に投与する。指定された時間間隔で唾液を採取する。この実験を繰り返す。したがって、各ニコチン濃度値は、6 人から 2 回採取した唾液サンプルに対して実行された 12 の測定値の算術平均である。関連するバッファに抽出した後、HPLC で唾液のニコチン濃度を分析する。

30

## 【0159】

結果を表 8 A - 8 C に示す。

## 【0160】

## 【表 8 A】

表8A－唾液中のニコチン量 N/A=該当なし(評価なし)

	口腔唾液との初期接触からの測定時間 [秒]		
	10	20	90
	ニコチン濃度 [mg/mL]		
2 mg Nicotinell Mint Lozenge	0.06	0.05	0.10
1 mg FDT (12)	0.52	0.59	0.52
1 mg FDT (13)	0.74	0.66	0.66
1 mg FDT (14)	0.36	0.39	0.33
Nicorette Microtab 2 mg	0.03	0.05	0.13
Nicotinell Mint チューインガム (2 mg)	0.02	0.04	0.18

40

表 8 A - 唾液中のニコチン量 N / A = 評価なし (該当なし)

## 【0161】

50

## 【表 8 B】

表8B-残留物中のニコチン量 N/A=該当なし(評価なし)

	口腔唾液との初期接触からの測定時間 [秒]		
	10	20	90
	ニコチン濃度 [mg/mL]		
2 mg Nicotinell Mint Lozenge	1.90	1.91	1.85
1 mg FDT (12)	No residue	No residue	No residue
1 mg FDT (13)	No residue	No residue	No residue
1 mg FDT (14)	N/A	N/A	No residue
Nicorette Microtab 2 mg	1.90	1.87	1.77
Nicotinell Mint チューインガム(2 mg)	1.98	1.96	1.72

表 8 B - 残留物中のニコチン量 N / A = 該当なし (評価なし)

【0162】

## 【表 8 C】

表8C-ニコチン吸収 N/A=該当なし(評価なし)

	口腔唾液との初期接触からの測定時間 [秒]		
	10	20	90
	ニコチン吸収 [質量%]		
2 mg Nicotinell Mint Lozenge	2	2	3
1 mg FDT (12)	48	41	48
1 mg FDT (13)	26	34	35
1 mg FDT (14)	N/A	N/A	67
Nicorette Microtab 2 mg	4	4	5
Nicotinell Mint チューインガム (2 mg)	0	0	5

表 8 C - ニコチン吸収 N / A = 該当なし (評価なし)

表 8 A ~ 8 C から分かるように、本発明の製剤は、40 %を超えるまたはさらには50 %を超える非常に高い吸収をもたらした。また、FDT 1 と FDT 2 は比較可能であり、FDT 2 にはバッファが含まれていないだけなので、バッファを含めることの効果を確認できる。FDT 1 の最終吸収は FDT 2 よりも大幅に高く、バッファを含めるとニコチンの吸収がどのように増加するかがわかる。また、ニコチンの吸収は 10 秒、20 秒、90 秒の時点ではほぼ一定であることが観察され、崩壊時間 (FDT 1 の場合は約 10 秒) がどのような制限要因であるかが示され、および崩壊後のニコチンの放出ならびにニコチンの吸収時間が本組成物では無視できることが示される。

【0163】

実施例 1 および 2 の錠は、圧縮粉末製剤を含むニコチン渴求軽減用の口腔内崩壊ニコチン錠を得るのに非常に適しており、錠は経口投与して 60 秒未満の期間内に崩壊するよう設計され、粉末製剤は或る量のニコチンと pH 調節剤とを含む。

【0164】

## 実施例 6 速崩壊性錠の評価 - 灼熱感

概略的実験では、本発明によるニコチン速崩壊性錠は、速崩壊性錠使用者にとって、ニコチンの血流への高い吸収効率をもたらすことが開示されている。このような迅速な崩壊

10

20

30

40

50

では、高 pH 値と高ニコチン濃度との組み合わせにより、ニコチンのごく一部のみが、血液系に入らずに使用者によって飲み込まれ、それにより迅速な渴望緩和がもたらされる。

【0165】

口内の pH が高い場合、ニコチンは非常に効率的な方法で使用される。しかしながら、速崩壊性錠使用者の唾液 pH が高すぎるのは望ましくない場合がある。アルカリ性の高い pH 値は、舌下組織の刺激および灼熱感の問題を引き起こすからである。

【0166】

したがって、本発明の速崩壊性錠は、ニコチンを効率的に利用するとともに、使用者にとって快適である点で、すなわち、特に喉でのニコチン灼熱感と呼ばれる望ましくない副作用が明らかに減少するという点で実際に適している。

【0167】

灼熱感は以下のように評価する。

ニコチンの灼熱感は、7人の訓練を受けた評価者の集団によって評価された。「既知の」灼熱感強度を持つ2つの標準ニコチン含有チューインガムを噛んで較正した後、各評価者は1~15の段階で喉の灼熱感を評価した。15が最も激しい灼熱感である。各評価者は、すべてのサンプルを2回評価した。指定された期間についての評価を記録した。平均値を計算した。

【0168】

【表9】

表9-喉の灼熱感の官能評価

	時間 [秒]		
	145	295	505
灼熱感スコア (1-15)			
FDT (12)	3.5	1.8	0.8
FDT (14)	6.6	4.5	2.7
Nicotinell Mint チューインガム(2 mg)	4.6	4.6	3.4
Nicotinell Mint Lozenge (2 mg)	4.8	4.9	4.2
Nicorette Microtab (2 mg)	6.4	5.9	5.5

10

20

表9-喉の灼熱感の官能評価

実施例7 ニコチン渴望の緩和

ニコチン渴望の緩和は、3人の使用者集団がすべてのサンプルを2回評価することでテストした。各使用者は、経口投与から渴望が緩和されるまでの時間、つまり頭にニコチンの効果が届いたと感じるまでの時間を記録した。FDT (12) と FDT (14) および3つの市販製品についての平均時間を表10に示す。

【0169】

【表10】

表10-緩和までの時間

緩和までの時間	FDT (12)	FDT (14)	Nicotinell Mint チューインガム (2 mg)	Nicotinell Mint Lozenge (2 mg)	Nicorette Microtab (2 mg)
平均	240	300	560	480	400

30

40

50

表10 - 緩和までの時間。

【0170】

表10からわかるように、市販製品と比較して大幅に速い緩和が得られた。

[付記1] 経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するよう設計され、或る量のニコチンとpH調節剤とを含む圧縮粉末製剤を備えるニコチン渴求軽減用の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記2] 経口投与して45秒未満の期間内に崩壊するよう設計される、付記1に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記3] 経口投与して30秒未満の期間内に崩壊するよう設計される、付記1または2に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記4] 経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液中に溶解するよう設計される、付記1~3のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記5] 経口投与して60秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液中に溶解するよう設計される、付記1~4のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記6] 経口投与して45秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液中に溶解するよう設計される、付記1~5のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記7] ニコチンを少なくとも0.5mgの量で含む、付記1~6に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記8] ニコチンを0.5mg~4mgの間の量で含む、付記1~7に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記9] 前記ニコチンはニコチン塩として用意される、付記1~8のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記10] 前記ニコチン塩は水溶性ニコチン塩である、付記9に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記11] 前記ニコチン塩は、ニコチニアスコルビン酸塩、ニコチニアスパラギン酸塩、ニコチン安息香酸塩、ニコチンモノ酒石酸塩、ニコチン重酒石酸塩、ニコチン塩化物（例えば、ニコチン塩酸塩およびニコチン二塩酸塩）、ニコチニクエン酸塩、ニコチニフル酸塩、ニコチングエンチン酸塩、ニコチニ乳酸塩、ニコチニ粘液酸塩、ニコチニラウリニ酸塩、ニコチニレブリン酸塩、ニコチニリンゴ酸塩、ニコチニ過塩素酸塩、ニコチニピルビン酸塩、ニコチニサリチル酸塩、ニコチニソルビン酸塩、ニコチニコハク酸塩、ニコチニ塩化亜鉛、ニコチニ硫酸塩、ニコチントシラート、およびニコチニ塩水和物（例えば、ニコチニ亜鉛一水和物）から選択される、付記10に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記12] 前記ニコチン塩はニコチン重酒石酸塩である、付記10に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記13] 前記ニコチンは、ニコチンとイオン交換樹脂との複合体として用意される、付記1~12のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記14] ニコチンとイオン交換樹脂との前記複合体はニコチニポラクリレックス樹脂（N P R）である、付記13に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記15] 前記ニコチンは脂肪酸と会合したものとして用意される、付記1~8のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記16] 前記ニコチンは少なくとも1つの粘膜付着性かつ水溶性のアニオン性ポリマーとのイオン複合体で用意される、付記1~8のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記17] 前記ニコチンは合成ニコチンとして用意される、付記1~16のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記18] 舌下錠である、付記1~17のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記19] 前記圧縮粉末は少なくとも1つのポリオールを含み、前記ポリオールは、前記錠の40重量%より多い量である、付記1~18のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

10

20

30

40

50

[付記20] 2~20kNの圧力でプレスされたものである、付記1~19のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記21] 前記製剤は、経口投与して最初の120秒間に0.3mg/mLを超えるニコチンの唾液中ピーク濃度と8を超えるピーク唾液pHとを与える、付記1~20のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記22] 前記製剤は、経口投与して最初の120秒間に0.5mg/mLを超えるニコチンの唾液中ピーク濃度と8を超えるピーク唾液pHとを与える、付記1~21のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記23] 前記製剤は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が口腔唾液に溶解するように設計され、ニコチンの少なくとも40重量%が口腔粘膜から吸収される、付記1~22のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

10

[付記24] 前記製剤は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が口腔唾液に溶解するように設計され、ニコチンの少なくとも50重量%が口腔粘膜から吸収される、付記1~23のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記25] 前記錠は崩壊剤をさらに含む、付記1~24のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記26] 前記崩壊剤は架橋ポリビニルピロリドンを含む、付記1~25のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記27] 前記架橋ポリビニルピロリドンの少なくとも50重量%が50マイクロメートル未満の粒子サイズを有する、付記1~26のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

20

[付記28] 前記架橋ポリビニルピロリドンの少なくとも25重量%が15マイクロメートル未満の粒子サイズを有する、付記1~27のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記29] 前記錠が、前記錠の1~10重量%の量で崩壊剤を含む、付記1~28のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記30] 前記錠が滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウム(SSF)を含む、付記1~29のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記31] 前記錠は、前記錠の少なくとも2.7重量パーセントの量でpH調節剤を含む、付記1~30のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

30

[付記32] 前記錠の重量は、25~200mg、例えば50~150mg、例えば70~120mg、例えば約75mgまたは約100mgである、付記1~31のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記33] 前記錠は、前記錠の1~10重量%の量の微結晶性セルロースを含む、付記1~32のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記34] 前記錠は、バルク甘味料としてマンニトールを含む、付記1~33のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記35] 前記錠は、圧縮粉末製剤を備え、前記錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、前記粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、前記錠は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計される、付記1~34のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

40

[付記36] 前記錠は、圧縮粉末製剤を備え、前記錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、前記粉末製剤は、或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、前記錠は、経口投与して90秒未満の期間内にニコチンの含有量が唾液に溶解するように設計され、前記ニコチン塩が水溶性である、付記1~35のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記37] ニコチン渴求の緩和に使用するための口腔内崩壊ニコチン錠であって、前記錠は、圧縮粉末製剤を備え、前記錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、前記粉末製剤は、或る量のニコチンとpH調節剤とを含む、口腔内崩壊ニコチン錠。

50

[付記38]前記錠は、圧縮粉末製剤を備え、前記錠は、経口投与して60秒未満の期間内に崩壊するように設計され、前記圧縮粉末製剤は或る量のニコチン塩とpH調節剤とを含み、前記錠は、経口投与して90秒未満の時間内にニコチン含有量が溶解するように設計され、ニコチン渴望の緩和に使用するための圧縮粉末製剤を含む、付記37に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記39]付記1～36のいずれか一つに記載の口腔内崩壊錠を備える、ニコチン渴望の緩和に使用するための付記37または38に記載の口腔内崩壊ニコチン錠。

[付記40]付記1～36のいずれか一つに記載の口腔内崩壊ニコチン錠を投与することによってニコチン渴望を緩和する方法。

10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 61K 47/10 (2017.01)	F I	A 61K 47/10
A 61K 47/38 (2006.01)		A 61K 47/38
A 61P 25/34 (2006.01)		A 61P 25/34

## (72)発明者 ニールセン、ケント アルビン

デンマーク国 7330 ブランデ ティングスコーヴェン 22

審査官 鶴見 秀紀

## (56)参考文献

米国特許出願公開第2014/0328973 (US, A1)

特表2012-505878 (JP, A)

特表2015-503581 (JP, A)

特表2011-519862 (JP, A)

米国特許出願公開第2013/0289079 (US, A1)

特表2006-518761 (JP, A)

国際公開第2009/007771 (WO, A1)

特表2010-526876 (JP, A)

特表2014-503539 (JP, A)

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 61K 9/00 - 9/72

A 61K 31/00 - 31/80

A 61K 47/00 - 47/69

A 61P 25/34

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)

Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)