

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4827725号
(P4827725)

(45) 発行日 平成23年11月30日(2011.11.30)

(24) 登録日 平成23年9月22日(2011.9.22)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
C O 7 D 211/58 (2006.01)	C O 7 D 211/58

請求項の数 18 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2006-500187 (P2006-500187)	(73) 特許権者	505260176
(86) (22) 出願日	平成16年1月12日 (2004.1.12)		アルキメデス ディヴェロプメント リミテッド
(65) 公表番号	特表2006-516272 (P2006-516272A)		イギリス, ノッティンガム エヌジー7
(43) 公表日	平成18年6月29日 (2006.6.29)		2ティーエヌ, ユニヴァーシティー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/000057		ブルヴァード, ノッティンガム サイエンス
(87) 国際公開番号	W02004/062561		アンド テクノロジー パーク,
(87) 国際公開日	平成16年7月29日 (2004.7.29)		アルバート アインシュタイン センター
審査請求日	平成18年8月29日 (2006.8.29)	(74) 代理人	100090033
(31) 優先権主張番号	0300531.1		弁理士 荒船 博司
(32) 優先日	平成15年1月10日 (2003.1.10)	(74) 代理人	100093045
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 荒船 良男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬品組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フェンタニルまたは薬学的に許容されるその塩の経鼻送達のための組成物であって、前記組成物は、

(i) フェンタニルまたは薬学的に許容されるその塩と、

(i i) エステル化度 (D E 値) が 7 ~ 30 % であるペクチンと、を有し、

前記組成物の 97 % より大きい割合は 2 価金属イオン以外の成分 からなり、

経鼻投与される同量のフェンタニルの単純な水溶液との比較において前記組成物は、同量のフェンタニルを単純な水溶液を用いて経鼻投与した場合に対して 30 ~ 70 % のフェンタニルの血漿濃度ピーク ($C_{m a x}$) が得られる組成物。

【請求項 2】

薬学的に許容されるフェンタニルの塩を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記薬学的に許容されるフェンタニルの塩は、クエン酸フェンタニルである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ペクチンは D E 値が 10 ~ 25 % である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記ペクチンの濃度は 1 ~ 40 mg / ml である、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ペクチンの濃度は $2 \sim 30 \text{ mg/ml}$ である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記ペクチンの濃度は $5 \sim 25 \text{ mg/ml}$ である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物の 99% 超は 2 価金属イオン以外の成分からなる、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

重量オスモル濃度が $0.25 \sim 0.35 \text{ osmol/kg}$ である、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 10】

pH が $3.4 \sim 5.0$ である、請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

フェンタニルまたは薬学的に許容されるその塩の濃度が $0.2 \sim 15 \text{ mg/ml}$ (フェンタニルとして表示) である、請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

(i) $0.2 \sim 16 \text{ mg/ml}$ のフェンタニルまたは薬学的に許容されるその塩 (フェンタニル遊離塩基として表示) と、

(ii) $5 \sim 25 \text{ mg/ml}$ の DE 値が $7 \sim 30\%$ であるペクチン
の水溶液を有し、

20

pH が $3.4 \sim 5.0$ 及び重量オスモル濃度が $0.25 \sim 0.35 \text{ osmol/kg}$ である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

滴液または噴霧の形態によって鼻へ送達するように構成された、請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

激痛または慢性痛の治療または予防に用いられる、請求項 1 ~ 13 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

エステル化度 (DE 値) が $7 \sim 30\%$ であるペクチンの、フェンタニル及び薬学的に許容されるその塩を必要としている患者へ経鼻送達するための薬剤の製造における使用であって、前記薬剤の 97% より大きい割合は 2 価金属イオン以外の成分からなり、経鼻送達される同量のフェンタニル用量の単純な水溶液を用いて得られる場合に対して $30 \sim 70\%$ のフェンタニルの血漿濃度ピーク (C_{max}) が得られるように構成されている、使用方法。

30

【請求項 16】

激痛または慢性痛の治療または予防のための薬剤の製造のための、請求項 15 に記載の使用方法。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 14 の何れか 1 項に記載の組成物を装填した噴霧装置。

40

【請求項 18】

請求項 1 ~ 14 の何れか 1 項に記載の組成物を調整するための方法であって、フェンタニルまたは薬学的に許容できるその塩を前記ペクチンと水中にて混合する工程を有する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フェンタニルの経鼻投与のための医薬品組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

50

経鼻による薬物送達は、迅速な作用や、患者及び/または介護者にとっての簡便さという利点がある。特にこの経路では、薬物を血液循環へと迅速に吸収させることができる。場合によっては、投与したほとんどすべてを吸収させることができ、その薬物動力学は静脈注射と同様となりうる。このような迅速で効果的な薬物送達は、突出痛、頭痛、偏頭痛などの緊急な状況での処置に有用である(Nasal Systemic Drug Delivery, Chien et al (eds), Dekker, New York, 1987)。

【0003】

フェンタニル(N-(1-フェンタニル-4-ピペリジル)プロリオナニリド)は強力なオピオイド鎮痛薬であり、激しい激痛や慢性痛の処置に用いることができる。

【0004】

フェンタニルは、鼻腔から迅速かつ良好に吸収されることが報告されている(Striebel et al, Brit. J. Anaesthesia, 96, suppl 1, 108, 1993)。また、数々の研究において、フェンタニルの経鼻投与が患者に痛覚脱失をもたらすことが実証されている(例えば、Striebel et al, Brit. J. Anaesthesia, 96, suppl 1, 108 and 109, 1993; Striebel et al, Anaesthesia, 48, 753-757, 1993; Majushree et al, Can. J. Anesth., 49, 190-193, 2002; Toussaint et al, Can. J. Anesth., 47, 299-302, 2000)。これらの研究において、フェンタニルの経鼻投与は、すべて市販の注射用処方薬を鼻へ滴下又は噴霧することによって行われている(JanssenのSublimaze(登録商標))。市販のフェンタニルの注射用処方薬は、1mlの塩化ナトリウム水溶液にクエン酸塩として0.05mgのフェンタニルを含有しており、薬物を治療上有効な用量とするには大量の鼻腔内投与が必要である。

【0005】

現在、フェンタニルは経皮貼付剤及び経粘膜トローチとしても市販されている。経皮貼付剤(例えばJanssenのDurogesic(登録商標))は、血漿中にフェンタニルを安定した濃度で長期間にわたって供給するが、終末期の疾患に伴う突出痛や、外傷や外傷後の手術に伴う激しい痛みからの素早い開放という点では、好適なものではない。経粘膜トローチ(Actiq(登録商標), Cephalon社)は、突出痛の処置に用いられ、0.2~1.6mgの範囲の様々な投与量のものが市販されている。経粘膜の処方からのフェンタニルの吸収は比較的遅い。血漿濃度(T_{max})がピークに達する時間は20~480分であることが報告されている(pp. 405-409, Physician's Desk Reference, 54th edition, Medical Economics company, Montvale, NJ, 2000)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、フェンタニル送達には、例えば経鼻などのその他の手段の必要性が残されている。

【0007】

本明細書では先行して公開された文献が列挙されまたは議論されているが、これらが技術水準または一般的な共通知識の一部であることを自認するものではない。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、上記の1又はそれ以上の問題を解決する、フェンタニルの経鼻投与の処方薬に好適な組成物を提供するものである。

【0009】

驚くべきことに、我々は実用的な用量でフェンタニルを鼻腔内に投与し、単純な水溶液による投与の場合よりも迅速な吸収かつ低い血漿濃度のピーク、そしてより長い血漿濃度-時間プロフィールが得られることを見いだした。また我々は、こうした長所を、フェンタニルを含む単純な水溶液の経鼻投与の場合に匹敵する生物学的利用能を保持したまま達成できることを見いだした。

【0010】

生物学的利用能が匹敵するとは、血漿濃度-時間曲線(AUC)下の面積が、フェンタ

10

20

30

40

50

ニルの単純な水溶液を同量の用量で投与した場合に対して少なくとも50%、好ましくは60%、最も好ましくは70%であることを意味する。

【0011】

単純な水溶液とは、フェンタニルと、マンニトール、デキストロースまたは塩化ナトリウムなどの溶液を等張性とする試薬を水に溶解したものを意味する。単純な水溶液は、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤を任意に含んでもよい。このような単純な水溶液の例としては、1.57mg/mlクエン酸フェンタニル、48mg/mlマンニトール及び0.15mg/ml塩化ベンザルコニウムの水溶液が挙げられる。

【0012】

本発明は、動物へのフェンタニル及び薬学的に許容されるその塩の経鼻送達のための組成物であって、

(i) フェンタニルまたは薬学的に許容されるその塩と、
(ii) エステル化度(DE値)が7~30%であるペクチンと、
を含む水溶液を有する組成物を提供するものである。但し、前記組成物は、2価のイオン、特にカルシウムイオンなどのペクチンをゲル化させる試薬を実質的に含まない。

【0013】

同じ用量のフェンタニルの単純な水溶液を経鼻投与する場合と比較すると、本発明の組成物ではより低いフェンタニルの血漿濃度ピーク(C_{max})が得られ、任意でより長い血漿濃度-時間プロフィールが得られる。本発明の組成物を用いて得られる血漿濃度ピーク(C_{max})は、同一のフェンタニル用量を単純な水溶液で経鼻投与することにより得られるピークに対して10~80%、好ましくは20~75%、より好ましくは30~70%である。これは、例えばフェンタニルの単純な水溶液により1000 μ g/mlの C_{max} が得られる場合、同一のフェンタニル用量となる本発明の組成物を投与した後に得られる C_{max} が100~800 μ g/ml、好ましくは200~750 μ g/ml、より好ましくは300~700 μ g/mlとなることを意味する。

【0014】

本発明の組成物の経鼻投与によって血漿濃度がピークとなるまでの時間(T_{max})は、好ましくは5~60分、より好ましくは5~45分、最も好ましくは5~30分である。

【0015】

フェンタニルは、好ましくは薬学的に許容される塩の形で用いられる。最も好ましくは、クエン酸フェンタニルが用いられる。

【0016】

本発明の組成物におけるフェンタニルまたはその塩の濃度は、好ましくは0.05~30mg/ml、より好ましくは0.1~20mg/ml、最も好ましくは0.2~16mg/mlの範囲である(フェンタニル塩基として)。

【0017】

“薬学的に許容される”という語句は、当業者にとって容易に理解されるものであり、市販の製薬または食用製品、及び/またはGRAS(一般的に安全とみなされる)を持つ、及び/またはアメリカ薬局方やヨーロッパ薬局方などの薬局方に列挙される材料を包含すると考えることができる。

【0018】

本発明は、フェンタニル及び薬学的に許容されるその塩の経鼻送達のための組成物であって、フェンタニルまたは薬学的に許容されるその塩、及びDE値が7~30%のペクチンの水溶液を有し、血漿濃度ピーク(C_{max})が、同一のフェンタニル用量となる単純な水溶液を経鼻投与して得られる場合に対して30~70%である組成物を提供する。

【0019】

ペクチンは、すべての植物組織の細胞壁に存在する多糖類の物質である。ペクチンは柑橘類の外皮内部またはリンゴの絞りかすの希酸抽出物として一般的に市販されている。ペクチンは不均一な材料であり、部分的にメトキシル化したポリガラクトuron酸を含んでい

10

20

30

40

50

る。

【0020】

メチルエステル型のガラクトロン酸部分の割合は、エステル化度(DE)によって表される。DEという語句は、当業者に公知な語句であり、エステル化されたカルボキシル基の総数の割合もしくはペクチンのメトキシル含量である。すなわち、5個の酸性基のうちの4個がエステル化されていたとすると、それはエステル化度80%であることを示す。それぞれの理論最大値は100%及び16%である。本願において用いられるDEは、エステル化されたカルボキシル基の総パーセントである。自然界におけるペクチンのエステル化度(DE)は、かなり多様である(60~90%)。

【0021】

ペクチンは、エステル化度の低いもの(低メトキシル化)またはエステル化度の高いもの(高メトキシル化)に分類される。“低DE”または“LM”ペクチンのエステル化度は50%以下であり、“高DE”または“HM”ペクチンのエステル化度は50%より高い。

【0022】

ペクチン水溶液のゲル化特性は、ペクチン濃度と、ペクチンのタイプ、特にガラクトロン酸のエステル化度と、塩の添加の有無によってコントロールすることができる。

【0023】

低DEペクチンが本発明の組成物に用いられる。これらのペクチンは、好ましくは7~30%といったエステル化度を有する。

【0024】

低DEペクチンは、通常抽出ペクチンを脱エステル化することにより調製され、通常ベンチスケールでは酵素処理によって、また工業的スケールではアルコール性不均一溶媒中での酸またはアンモニア処理によって調製される。アンモニアによる処理によって、いわゆる低DEアミド化ペクチンが作られる。本願において、“低DEペクチン”は、アミド化及び非アミド化DEペクチンの両方を含む。

【0025】

低DEペクチンは市販品を購入してもよい。本発明に用いられる低DEペクチンの例は、CP Kelco (Lille Skensved, デンマーク)より市販されるSLENDID(登録商標)100であり、そのエステル化度は約15~25%である。

【0026】

低DEペクチンが水溶液中でゲル化する主な機構は、金属イオンへ曝すことであり、たとえばW098/47535に記載される鼻粘膜液において見いだされている。

【0027】

本発明の溶液は、保存においてはゲル化すべきではない。従って、ペクチンを含む溶液は、例えば2価のイオン、特にカルシウムイオンといったペクチンをゲル化させる試薬を実質的に含まない。2価のイオンを“実質的に含まない”とは、97%より大きく、好ましくは99%より大きく、より好ましくは99.9%より大きく、特に99.99%より大きい割合が2価金属イオンではないことを意味する。

【0028】

本発明の組成物におけるペクチンの濃度は、好ましくは1~40mg/ml、好ましくは2~30mg/ml、最も好ましくは5~25mg/mlの範囲である。

【0029】

好ましい本発明のペクチン含有組成物は、0.2~16mg/mlのフェンタニル(フェンタニルとして表示)と、5~25mg/mlのDE値が7~30%のペクチンを有し、pHが3.4~5.0及び重量オスモル濃度が0.25~0.35osmol/kgである。

【0046】

本発明の組成物のpHは、調整することができる。例えば、緩衝溶液を用いることがで

10

20

30

40

50

きる。その他にも、本発明の組成物のpHは、他の構成成分と反応しない、薬学的に許容される酸性化剤またはアルカリ化剤を用いて調整することができる。好適な薬学的に許容される酸性化剤の例としては、限定されるわけではないが、塩酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、乳酸、酒石酸、フマル酸及びリンゴ酸が挙げられる。薬学的に許容されるアルカリ化剤の例としては、限定されるわけではないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、メグルミン、トロメタミン、重炭酸ナトリウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。ペクチンの不要なゲル化を防止するために、酸性化剤またはアルカリ化剤はアルカリ金属またはアルカリ土類金属イオンを含むべきではない。例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び重炭酸ナトリウムであるべきではない。

10

【0047】

本発明の組成物のpHは、一般的には3~6が好ましく、より好ましくは3.2~5.5、最も好ましくは3.4~5.0である。

【0048】

患者が、鼻へ投与する際（例えば鼻腔に噴霧する際）に我慢できるものであることを確実にするためには、本発明の組成物が血漿に近い重量オスモル濃度を持つことが好ましく、より好ましくは0.2~0.8 osmol/kg、さらに好ましくは0.2~0.4 osmol/kg、最も好ましくは0.25~0.35 osmol/kgである。

20

【0049】

本発明の組成物の重量オスモル濃度は、適当な試薬を加えることによって所望の値に調整しても良い。金属イオンの塩、特に塩化ナトリウムが薬学的な製剤の重量オスモル濃度の調整に一般的に用いられている。しかしながら、本発明の組成物がペクチンを含む場合は、ペクチンは金属イオンの存在下でゲル化するため、金属イオンを用いることは好ましくない。また、我々はフェンタニルとキトサンを含む組成物の場合でも、金属イオン、例えば塩化ナトリウムの形でナトリウムを加えると沈殿が形成されることを見いだした。従って、金属イオンを含有する試薬の使用は、避けるほうが好ましい。ペクチン含有フェンタニル組成物のゲル形成は、例えばマンニトール、ソルビトール、砂糖などの多価アルコールやデキストロース、スクロース、トレハロースなどの糖といった非金属イオン化合物を重量オスモル濃度の調整に用いることで避けることができることを我々は見いだした。特に好ましい重量オスモル濃度を調整する試薬は、50mg/ml未満の濃度のマンニトール及びデキストロースである。

30

【0050】

本発明の組成物は、抗酸化剤（例えばメタ重亜硫酸ナトリウム）、キレート化剤（エドト酸またはその塩など）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸またはその塩、フェニルエチルアルコール及び/またはプロピルヒドロキシ安息香酸など）、甘味料（サッカリンやアスパルテームなど）、香味剤（ペパーミントなど）、または当業者に公知の液体製薬の調剤に一般的に用いられる試薬を含んでも良い。

【0051】

好ましくは、本発明の組成物は防腐剤を含むか滅菌されている。

40

【0052】

好ましくは、本発明の組成物は非発熱性である。

【0053】

本発明の組成物は、例えば滴液または噴霧などのあらゆる好適な形態で鼻腔に投与することができる。

【0054】

組成物を鼻腔に好適に投与する方法は、当業者に公知である。あらゆる好適な方法を用いることができる。好ましい投与方法は噴霧装置を使用することである。噴霧装置は、単回（単ユニット）使用でも複数回使用の装置でも良く、例えばボトルとポンプと作動器を有するものであり、Pfeiffer, Valois, Bepak and Becton-Dickinsonなどの様々な市販

50

品が利用可能である。例えばUS 5,655,517に記載されるような電気噴霧装置もまた、本発明の組成物の経鼻投与に好適である。

【0055】

噴霧装置としては、一度の噴霧動作で出される液体の体積は、典型的には0.01~0.15mlである。点鼻スプレー製品の典型的な用法は、一方の鼻孔に1回の噴霧から各鼻孔に2回ずつの噴霧までの範囲である。

【0056】

フェンタニルまたはその塩の好ましい用量は、0.01~0.5mg(10~5000μg)、より好ましくは0.015~4.0mg(15~4000μg)、最も好ましくは0.02~3.0mg(20~3000μg)である。

10

【0057】

本発明はまた、上記の組成物を装填した噴霧装置を提供するものである。

【0058】

本発明はまた、上記の組成物を調整する方法を提供するものである。この方法は、組成物の構成物質を水中で混合することを有する。注射用水などの精製水を用いても良い。

【0059】

本発明の組成物は、ヒトを含む動物における激痛及び慢性痛の両方の治療、コントロールまたは予防に用いることができる。本発明の組成物は、手術、事故による外傷、終末期の疾患(特に突出痛)、手術後の痛み等に伴う様々な状況下での痛みを管理または予防するのに用いることができる。

20

【0060】

本発明は、エステル化度(DE値)が7~30%のペクチンの、フェンタニルまたは薬学的に許容されるその塩をヒトなどの動物に経鼻送達するための薬剤の製造における使用であって、前記薬剤は2価の金属イオンを実質的に含んでおらず、また、フェンタニルの血漿濃度ピークが、同量のフェンタニル用量の単純な水溶液の経鼻投与により得られる場合に対して30~70%であるように調整されている、添加剤を提供するものである。

【0061】

特に本発明は、エステル化度(DE値)が7~30%のペクチンの、激痛または慢性痛の治療、予防または管理に好適な、ヒトなどの動物におけるフェンタニル及び薬学的に許容されるその塩を経鼻送達するための薬剤の製造における使用であって、前記薬剤は2価の金属イオンを実質的に含んでおらず、また、フェンタニルの血漿濃度ピークが、同量のフェンタニル用量の単純な水溶液の経鼻投与により得られる場合に対して30~70%であるように調整されている、添加剤の使用を提供する。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0062】

本発明を、以下の限定とはならない実施例によって説明する。

【実施例1】

【0063】

実施例1-1. 57mg/mlのクエン酸フェンタニル(フェンタニルとして1mg/mlに相当)及び10mg/mlのペクチンを含む溶液

40

2gのペクチン(Slendid 100, CP Kelco, デンマーク)を、180mlの水に攪拌しながら溶解させた。1mlのフェニルエチルアルコール(R. C. Treat, イギリス)及び40mgのプロピルヒドロキシ安息香酸(Nipa Laboratories, イギリス)を防腐剤として加えた。314mgのクエン酸フェンタニル(MacFarlan Smith, エジンバラ, イギリス)及び8.3gのマニトール(Sigma, Poole, イギリス)をペクチン溶液に溶解させ、200mlのメスフラスコに移し、水でメスアップした。得られた溶液のpHは4.2、重量オスモル濃度は0.33osmol/kgであった。

【実施例2】

【0064】

50

実施例 2 - 1 . 5 7 m g / m l のクエン酸フェンタニルと 2 0 m g / m l のペクチンを含む溶液

4 g のペクチン(Slendid 100)を 1 8 0 m l の水に攪拌しながら溶解させた。1 m l のフェニルエチルアルコール及び 4 0 m g のプロピルヒドロキシ安息香酸をペクチン溶液に加えた。3 1 4 m g のクエン酸フェンタニル及び 8 . 3 g のマンニトールをペクチン溶液に溶解させ、2 0 0 m l のメスフラスコに移し、水でメスアップした。

【 0 0 6 5 】

4 m l の溶液を 5 m l 容のガラスビンに移した。アクチュエータ付 Valois VP7 スプレーポンプ(Valois, フランス) (0 . 1 m l) をビンに取り付けた。ポンプを数回押して、準備した。準備において、ポンプを作動させると 0 . 1 m l の液体が送達され、そこには 0 . 1 5 7 m g のクエン酸フェンタニル(フェンタニルとして 0 . 1 m l) を含む。

10

【実施例 3】

【 0 0 6 6 】

実施例 3 (参考例) - 1 . 5 7 m g / m l のクエン酸フェンタニル、1 0 0 m g / m l のポロクサマー 1 8 8 及び 5 m g / m l のグルタミン酸キトサンを含む溶液

3 0 0 m g の 5 0 % 塩化ベンザルコニウム水溶液(Albright & Wilson, イギリス)を秤量して 1 0 m l のメスフラスコに移し、約 8 m l の水に分散させた後 1 0 m l にメスアップして、1 5 m g / m l の塩化ベンザルコニウム溶液を調製した。

【 0 0 6 7 】

2 . 5 m l の 1 5 m g / m l 塩化ベンザルコニウム溶液と 2 0 0 m l の水を、ビーカー中の 2 5 g のポロクサマー 1 8 8 に加えた。ビーカーをアイスバスに入れ、ポロクサマーが溶解するまで攪拌した。1 . 2 5 g のグルタミン酸キトサン(Protasan UPG213, Pronova, ノルウェー)と、1 1 . 2 5 g のマンニトールをポロクサマー溶液に加え、溶解するまで攪拌した。3 9 3 m g のクエン酸フェンタニルを、約 1 0 m l の水に溶解させ、ポロクサマー溶液に加えた。その溶液を 2 5 0 m l のメスフラスコに移し、水でメスアップした。

20

【 0 0 6 8 】

得られた溶液の pH は 3 . 3、重量オスモル濃度は 0 . 5 6 o s m o l / k g であった。

【 0 0 6 9 】

0 . 1 2 3 m l の最終的な溶液となる試料を、単回投与点鼻スプレー装置(Unitdose System, Pfeiffer, ドイツ)のガラスビンに満たした。ガラスビンゴム栓で密封し、装置にセットした。噴霧すると、装置は 0 . 1 m l の液体を放出し、そこには 0 . 1 5 7 m g のクエン酸フェンタニル(フェンタニル塩基として 0 . 1 m l) を含む。

30

【実施例 4】

【 0 0 7 0 】

実施例 4 - 6 . 2 8 m g / m l のクエン酸フェンタニル(フェンタニル塩基として 4 m g / m l) 及び 1 0 m g / m l のペクチンを含む溶液

2 . 5 g のペクチン(Slendid 100)を 2 0 0 m l の水に攪拌して溶解させた。1 . 2 5 m l のフェニルエチルアルコールと 5 0 m g のプロピルヒドロキシ安息香酸をペクチン溶液に加えた。1 . 5 8 m g のアミノ酸フェンタニルと 9 g のマンニトールをペクチン溶液に溶解させ、2 5 0 m l のメスフラスコに移して水でメスアップした。

40

【 0 0 7 1 】

得られた溶液の pH は 3 . 8、重量オスモル濃度は 0 . 3 0 o s m o l / k g であった。

【 0 0 7 2 】

0 . 1 2 3 m l の最終溶液となる試料を、単回投与点鼻スプレー装置(Unitdose System, Pfeiffer, ドイツ)のガラスビンに満たした。ガラスビンゴム栓で密封し、装置にセットした。噴霧すると、装置は 0 . 1 m l の液体を放出し、そこには 0 . 6 2 8 m g のクエン酸フェンタニル(フェンタニルとして 0 . 4 m l) を含む。

50

【実施例 5】

【0073】

実施例 5 (参考例) - 1.57 mg/ml のクエン酸フェンタニルを含む溶液の調製

【0074】

78.5 mg のクエン酸フェンタニルを 40 ml の水に溶解させた。0.5 ml の 15 mg/ml の塩化ベンザルコニウム溶液と、2.4 g のマンニトールをフェンタニル溶液に加え、すべての試薬が溶解するまで攪拌した。溶液を 50 ml のメスフラスコに移し、水でメスアップした。

【実施例 6】

【0075】

実施例 6 (参考例) - 1.57 mg/ml のクエン酸フェンタニルと 5 mg/ml のグルタミン酸キトサンを含む溶液の調製

【0076】

250 mg のグルタミン酸キトサンを 40 ml の水に溶解させた。0.5 ml の 15 mg/ml 塩化ベンザルコニウム溶液と、78.5 mg のクエン酸フェンタニルと、2.4 g のマンニトールをキトサン溶液に加え、すべての試薬が溶解するまで攪拌した。溶液を 50 ml のメスフラスコに移し、水でメスアップした。

【実施例 7】

【0077】

実施例 7 - ヒツジにおけるフェンタニル経鼻投与処方の薬物動学的な効力

【0078】

実施例 5 及び 6 (いずれも参考例) において調製した溶液を、ヒツジに経鼻投与した。それぞれ体重約 60 kg の 8 頭からなるグループを用いた。投与はランダムクロスオーバーデザインで行った。各ヒツジが 0.3 ml の各試験溶液 (フェンタニル塩基として 0.3 mg) を経鼻投与された。点鼻薬は、両鼻孔で等量となるようにスプレー装置で投与された。

【0079】

血液試料を採取し、血漿を分離した。血漿試料は、LC-MS-MS 法にてフェンタニル含量を分析した。

【0080】

2 の点鼻試験試料について、平均血漿濃度 - 時間曲線を図 1 に示す。曲線は実質的に同一であり、キトサンが存在する場合及び存在しない場合の両方においてフェンタニルは即座に吸収されることが示された。

【実施例 8】

【0081】

実施例 8 - ヒトボランティアにおけるフェンタニルの経鼻投与処方と口腔粘膜処方の薬物動学的な効力

3 の経鼻フェンタニル処方及び経粘膜トローチ処方 (ActiqR, Elan Pharmaceuticals, UK) について臨床試験を行い、薬物動学的な効力を評価した。

【0082】

経鼻投与処方は、上記の実施例 1、並びに実施例 3 及び 6 (いずれも参考例) に従い調製した。

【0083】

試験は、18 人の健康な成人ボランティアのグループに対して、ランダム 4 方向完全クロスオーバー試験により行った。経鼻投与は、Pfeiffer Unitdose 装置を用いて投与した。各被験者は 1 の鼻孔に 1 回の噴霧を受け、0.1 mg のフェンタニルを投与された。200 µg (0.2 mg) のフェンタニルを含むトローチとして、Actiq (登録商標) を用いた。トローチは約 15 分間かけて口内で溶解させて投与した。血漿試料を被験者より採取し、LC-MS-MS 法によりフェンタニル含量を分析した。薬物動学的なパラメータを血漿データより算出した。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

3の経鼻投与と1の経粘膜投与の処方に対する血漿濃度 - 時間曲線を図2に示す。薬物動力学的なパラメータの概要を表1に示す。

【 0 0 8 5 】

【表1】

表1. フェンタニルの薬物動力学的な平均パラメータの概略

処方	T _{max} (min)	C _{max} (min)	AUC (pg/ml.h)	Actiq (登録商標) と 比較した生物学的利 用能 (%)
キトサン点鼻液	12	647	95747	166
ペクチン点鼻液	21	337	87079	147
ポロクサマー+ キトサン点鼻液	18	442	82614	143
Actiq (登録商標) (口腔粘膜吸収型)	101	264	117840	(100)

10

20

【 0 0 8 6 】

実施例7に記載するヒツジを用いた研究の結果に基づくと、ヒトボランティアにおけるキトサン溶液の薬物動力学的な効力は、フェンタニルの単純な水溶液の場合の効力を表していると考えられる。ペクチン及びポロクサマーとキトサンの混合物を含む経鼻投与の処方では、キトサン溶液の経鼻投与と比較して、それぞれC_{max}を52%及び68%に減少させることができた。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 8 7 】

【図1】実施例7で得られた、キトサンを含むフェンタニル溶液と、キトサンを含まないフェンタニル溶液をヒツジに投与した後の、フェンタニルの血漿濃度プロフィールを示す。

30

【図2】実施例8で得られた、3の鼻腔内処方と1の経粘膜処方に対する、フェンタニルの血漿濃度プロフィールを示す。

【 図 1 】

ヒジジにおけるフェンタニル溶液の経鼻投与後の平均濃度プロファイル (n=8, ±SD)

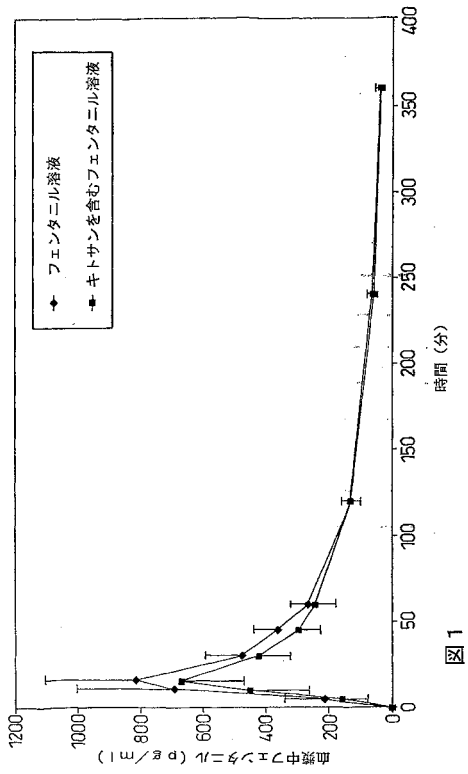


図 1

【 図 2 】

経鼻 (100mcg) 及び経粘膜 (200mcg) によるフェンタニル投与後の血漿濃度プロファイル (平均, n=18)

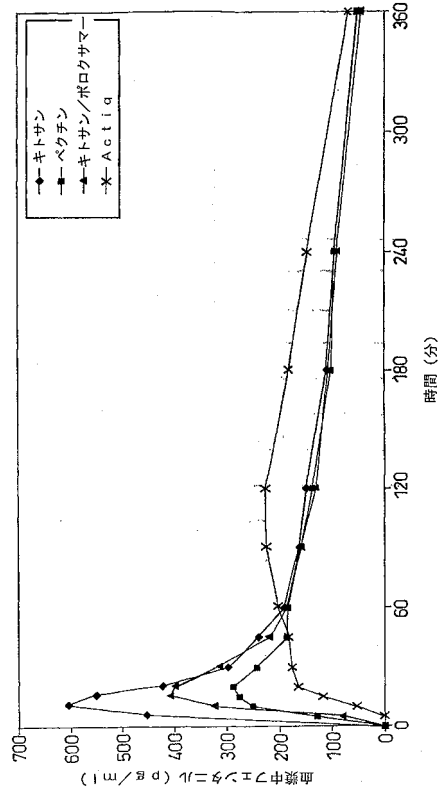


図 2

フロントページの続き

- (72)発明者 キャスティール, ジョナサン, デイヴィッド
イギリス, ノッティンガム エヌジー7 2ティーエヌ, ユニヴァーシティー ブールヴァード, ノッティンガム サイエンス アンド テクノロジー パーク, アルバート アインシュタイン センター, アルキメデス ディヴェロプメント リミテッド
- (72)発明者 ワッツ, ピーター, ジェームス
イギリス, ノッティンガム エヌジー7 2ティーエヌ, ユニヴァーシティー ブールヴァード, ノッティンガム サイエンス アンド テクノロジー パーク, アルバート アインシュタイン センター, アルキメデス ディヴェロプメント リミテッド
- (72)発明者 ラファティー, ウィリアム, コロンブス, イアン
イギリス, レスターシャー エルイー11 3エヌユー, ラフボロウ, 28 ナンパンタンロード
- (72)発明者 スミス, アラン
イギリス, ノッティンガム エヌジー7 2ティーエヌ, ユニヴァーシティー ブールヴァード, ノッティンガム サイエンス アンド テクノロジー パーク, アルバート アインシュタイン センター, アルキメデス ディヴェロプメント リミテッド

審査官 岡山 太一郎

- (56)参考文献 特表2001-524094(JP,A)
国際公開第02/009707(WO,A1)
国際公開第02/000195(WO,A1)
Soane,R.J.,et al, International Journal of Pharmaceutics, 1999年, Vol.178, pages 55-65
Zhou,M.,et al, International Journal of Pharmaceutics, 1996年, Vol.135, pages 115-125

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00
A61K 9/00
A61K 47/00
C07D 211/00
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)