

(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2013-64005

(P2013-64005A)

(43) 公開日 平成25年4月11日(2013.4.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 9/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/02	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/36	

審査請求 有 請求項の数 50 O L (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-266952 (P2012-266952)	(71) 出願人	506074635 アロー・ナンバー7・リミテッド
(22) 出願日	平成24年12月6日 (2012.12.6)		イギリス国ロンドン ダブリュー1ジー・ Oピーイー, カベンディッシュ・スクエア 7, フォース・フロア
(62) 分割の表示	特願2006-525187 (P2006-525187) の分割	(74) 代理人	100163647 弁理士 進藤 卓也
原出願日	平成16年9月6日 (2004.9.6)	(72) 発明者	ダム, アンダース デンマーク国デーコーー2970 ホエル ショルム, リングソエ・アレ 3, ゲルメ ディック・ホールディング・アーペーエス
(31) 優先権主張番号	0320854.3	(72) 発明者	マヨール, ヤノス デンマーク国デーコーー2970 ホエル ショルム, リングソエ・アレ 3, ゲルメ ディック・ホールディング・アーペーエス 最終頁に続く
(32) 優先日	平成15年9月5日 (2003.9.5)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0403373.4		
(32) 優先日	平成16年2月16日 (2004.2.16)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

(54) 【発明の名称】 口腔内ドラッグ・デリバリー

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 安定な pH および安定な活性成分レベルを時間経過中に有するロゼンジの提供。

【解決手段】 (i) 少なくとも一つのガムおよび (ii) 少なくとも一つの非結晶性糖または非結晶性糖アルコールの組合せを、薬物の制御された口腔内デリバリー用に設計されたマトリックス中に含むロゼンジで、更に着香剤、風味マスキング剤、着色剤、緩衝剤成分、pH調整剤、賦形剤、安定化剤および甘味料より選択される任意の成分と水を含有するロゼンジおよびその製造方法。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

口腔内ドラッグ・デリバリー用のガラス状ロゼンジであって、

( a )マトリックス；

( b )鎮吐薬、片頭痛処置薬、および鎮痛薬より選択される活性物質；

( c )水；および

( d )場合により、着香剤、風味マスキング剤、着色剤、緩衝剤成分、pH調整剤、賦形剤、安定化剤および甘味料より選択される一つ以上の成分を含み、ここにおいて、該マトリックスが、( i )少なくとも一つのガムおよび( ii )少なくとも一つの非結晶性糖または非結晶性糖アルコールを含むロゼンジ。

10

**【請求項 2】**

前記マトリックスが、

( i )少なくとも一つのガム、および

( ii )少なくとも一つの糖および/または少なくとも一つの糖アルコールであって、成分( ii )の大部分が、

A . 一つ以上の非結晶性糖、

B . 一つ以上の非結晶性糖アルコール、または

C . 一つ以上の非結晶性糖および一つ以上の非結晶性糖アルコールの混合物から成ることを特徴とするもの

を含む、請求項 1 に記載のロゼンジ。

20

**【請求項 3】**

成分( ii )の50wt%~90wt%が、

A . 一つ以上の非結晶性糖、

B . 一つ以上の非結晶性糖アルコール、または

C . 一つ以上の非結晶性糖および一つ以上の非結晶性糖アルコールの混合物から成ることを特徴とする、請求項 2 に記載のロゼンジ。

**【請求項 4】**

成分( ii )の55wt%~85wt%が、

A . 一つ以上の非結晶性糖、

B . 一つ以上の非結晶性糖アルコール、または

C . 一つ以上の非結晶性糖および一つ以上の非結晶性糖アルコールの混合物から成ることを特徴とする、請求項 2 に記載のロゼンジ。

30

**【請求項 5】**

成分( ii )の60wt%~80wt%が、

A . 一つ以上の非結晶性糖、

B . 一つ以上の非結晶性糖アルコール、または

C . 一つ以上の非結晶性糖および一つ以上の非結晶性糖アルコールの混合物から成ることを特徴とする、請求項 2 に記載のロゼンジ。

**【請求項 6】**

( i )少なくとも一つのガム、および

( ii - a )少なくとも一つの糖および/または少なくとも一つの糖アルコールであって、成分( ii - a )の大部分が、糖および/または糖アルコールの非結晶性混合物から成ることを特徴とするものを含む、請求項 1 に記載のロゼンジ。

40

**【請求項 7】**

成分( ii - a )の少なくとも50wt%が、糖および/または糖アルコールの非結晶性混合物から成ることを特徴とする、請求項 6 に記載のロゼンジ。

**【請求項 8】**

成分( ii - a )の少なくとも55wt%が、糖および/または糖アルコールの非結晶性混合物から成ることを特徴とする、請求項 6 に記載のロゼンジ。

**【請求項 9】**

50

成分(ii-a)の少なくとも60wt%が、糖および/または糖アルコールの非結晶性混合物から成ることを特徴とする、請求項6に記載のロゼンジ。

【請求項10】

10wt%未満のスクロースを含有する、請求項1～9のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項11】

5wt%未満のスクロースを含有する、請求項10に記載のロゼンジ。

【請求項12】

2wt%未満のスクロースを含有する、請求項10に記載のロゼンジ。

【請求項13】

1wt%未満のスクロースを含有する、請求項10に記載のロゼンジ。

10

【請求項14】

前記マトリックスが、40重量%～90重量%のガム成分(i)、および60重量%～10重量%の非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分(ii)を含む、請求項1に記載のロゼンジ。

【請求項15】

前記ガム成分(i)が、アカシアガム、アラビアガム、カロブガム(carob gum)、カラゲナン、ガティガム、グアーガム、カラヤガム、ペクチン、トラガカントガム、ローカストビーンガムまたはキサントガムの内の一つ以上より選択される、請求項1～14のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項16】

前記非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分(ii)が、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マンニトールおよびイソマルト(isomalt)の内のいずれか一つ以上の非結晶性形より選択される、請求項1～15のいずれかに記載のロゼンジ。

20

【請求項17】

前記非結晶性糖または非結晶性糖アルコールが、非結晶性形のソルビトール、非結晶性キシリトール、または非結晶性ソルビトールおよび非結晶性キシリトールの混合物である、請求項16に記載のロゼンジ。

【請求項18】

成分(ii)の少なくとも50%が、非結晶性形のソルビトールから成る、請求項1～17のいずれかに記載のロゼンジ。

30

【請求項19】

成分(ii)の少なくとも60%が、非結晶性形のソルビトールから成る、請求項18に記載のロゼンジ。

【請求項20】

成分(ii)の少なくとも70%が、非結晶性形のソルビトールから成る、請求項1～19のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項21】

成分(ii)の少なくとも75%が、非結晶性形のソルビトールから成る、請求項1～20のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項22】

5重量%～20重量%の水を含む、請求項1～21のいずれかに記載のロゼンジ。

40

【請求項23】

一つ以上の緩衝剤を含む、請求項1～22のいずれかに記載のロゼンジ。

【請求項24】

アルカリおよび緩衝塩を含めた、請求項23に記載のロゼンジ。

【請求項25】

前記緩衝剤が、一つ以上のリン酸塩を含む、請求項23に記載のロゼンジ。

【請求項26】

少なくとも一つのアルカリ金属リン酸塩を緩衝剤として含む、請求項1～25のいずれかに記載のロゼンジ。

50

## 【請求項 27】

前記アルカリ金属リン酸塩が、リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸水素二ナトリウムより選択される、請求項 26 に記載のロゼンジ。

## 【請求項 28】

前記緩衝剤が、7.5 ~ 9.0 の範囲内の最終ロゼンジ pH を与える、請求項 23 ~ 27 のいずれかに記載のロゼンジ。

## 【請求項 29】

前記ロゼンジが、塩基性 pH 調整剤を含む、請求項 23 ~ 28 のいずれかに記載のロゼンジ。

## 【請求項 30】

溶解プロフィールであって、

20 分後に、35% ~ 65% のロゼンジが溶解している；

40 分後に、60% ~ 90% のロゼンジが溶解している；および

60 分後に、70% を超えるロゼンジが溶解している、という溶解プロフィールを有する、請求項 1 ~ 29 のいずれかに記載のロゼンジ。

## 【請求項 31】

前記活性物質が、5-HT アゴニストである、請求項 1 ~ 30 のいずれかに記載のロゼンジ。

## 【請求項 32】

前記活性物質が、5-HT アンタゴニストである、請求項 1 ~ 31 のいずれかに記載のロゼンジ。

## 【請求項 33】

前記鎮吐薬が、オンダンセトロンである、請求項 1 ~ 30 または 32 のいずれかに記載のロゼンジ。

## 【請求項 34】

前記片頭痛処置薬が、スマトリプタンである、請求項 1 ~ 31 のいずれかに記載のロゼンジ。

## 【請求項 35】

前記鎮痛薬が、9-THC である、請求項 1 ~ 30 のいずれかに記載のロゼンジ。

## 【請求項 36】

甘味料を含み、ここにおいて、該甘味料が、非結晶性糖、非結晶性糖アルコール、または非結晶性であるように処置された糖または糖アルコールである、請求項 1 ~ 35 のいずれかに記載のロゼンジ。

## 【請求項 37】

鎮吐薬、片頭痛処置薬、および鎮痛薬より選択される活性物質、マトリックスならびにリン酸緩衝剤を含み、ここにおいて、該マトリックスが、(i) ガム、および(ii) 非結晶性糖または非結晶性糖アルコールを含む、口腔内ドラッグ・デリバリー用のガラス状ロゼンジ。

## 【請求項 38】

次のマトリックス成分：

アカシアガム 55 ~ 62

ソルビトール 27 ~ 34

キシリトール 7 ~ 11

リン酸 Na 1 ~ 13

を、規定の(水を除外した)相対重量部で含む、請求項 1 ~ 37 のいずれかに記載のガラス状ロゼンジ。

## 【請求項 39】

次のマトリックス成分：

アカシアガム 56 ~ 58

ソルビトール 29 ~ 31

10

20

30

40

50

キシリトール 8 ~ 10

リン酸 Na 1.5 ~ 2.0

を、規定の（水を除外した）相対重量部で含む、請求項 38 に記載のガラス状ロゼンジ。

【請求項 40】

2 グラム ~ 3 グラムの重量を有する、請求項 1 ~ 39 のいずれかに記載のガラス状ロゼンジ。

【請求項 41】

マトリックス、活性物質および水を含む口腔内ドラッグ・デリバリー用のガラス状ロゼンジを製造する方法であって、

(a) ガム、一つ以上の非結晶性糖または非結晶性糖アルコールおよび水を混合し；

(b) 該混合物を混合しながら加熱し；

(c) 活性物質を加え且つ混合し；そして

(d) 該混合物を成形してロゼンジを成形する工程、を含み、

該活性物質が、鎮吐薬、片頭痛処置薬、および鎮痛薬より選択される、方法。

10

【請求項 42】

前記混合物を、110 ~ 120 に加熱する、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

(b1) 一つ以上の緩衝剤を加え；そして

(b2) pH 調整剤を加えて、pH を 7.5 ~ 9.0 に調整する追加の工程を含む、請求項 41 または請求項 42 に記載の方法。

20

【請求項 44】

前記混合物を静止させる追加の工程を含む、請求項 41 ~ 43 のいずれかに記載の方法。

【請求項 45】

工程 (d) が、

(d1) 前記混合物を成形用装置に移し；そして

(d2) 該混合物を成形してロゼンジを成形する部分工程を含む、請求項 41 ~ 44 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 46】

前記ロゼンジを乾燥させることを更に含む、請求項 41 ~ 45 のいずれかに記載の方法。

【請求項 47】

前記活性物質を、超微粉の形、エタノール性溶液の形または水溶液の形で加える、請求項 41 ~ 46 のいずれかに記載の方法。

【請求項 48】

生成したガラス状ロゼンジが、請求項 1 ~ 40 のいずれかに定義の通りである、請求項 41 ~ 47 のいずれかに記載の方法。

【請求項 49】

マトリックス、活性物質および水を含む口腔内デリバリー用のガラス状ロゼンジを製造する方法であって、

40

(a) ガム、一つ以上の非結晶性糖または非結晶性糖アルコールを混合し；

(b) 鎮吐薬、片頭痛処置薬、および鎮痛薬より選択される活性物質を加え且つ混合し；そして

(c) 該混合物を成形してロゼンジを成形する工程、を含む方法。

【請求項 50】

口腔内ロゼンジのためのマトリックスの製造における、(i) ガム成分および(ii) 非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

本発明は、口腔内ドラッグ・デリバリー用のロゼンジ、および口腔内ドラッグ・デリバリー用のロゼンジを製造する方法に関する。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 2 】

既知の形の口腔内ドラッグ・デリバリーは、急速溶融技術を利用して、それは、速やかな薬物放出を特徴としている。既知の急速溶融製品は、きわめて低い密度および最小量の賦形剤を有するウェファーとして製剤化されているZydis ( ザイディス ) である。したがって、例えば、US 5, 939, 091号は、Sorbitol Instant を含む急速溶融錠剤を製造する方法を記載している。同様に、WO 02 / 085119号は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース薄膜を含む、ニコチンの口内デリバリー用剤形を記載している。このデリバリー・システムは、ニコチンのほぼ瞬間的なデリバリーを与える急速溶解を特徴としている。

10

## 【 0 0 0 3 】

他の形の場合、錠剤の構造は、所望のデリバリー・プロフィールを与えるように変更されている。したがって、WO 03 / 039518号は、二つの層、すなわち、口腔内ドラッグ・デリバリーを与える第一層と、胃または腸を経由するデリバリーを与える第二層を含む、ニコチンのデリバリー用の経口用量製剤を記載している。この製剤は、口内でのニコチンの初期急速放出の後、胃内でのニコチンの緩速徐放を提供する。

20

## 【 0 0 0 4 】

更に、このカテゴリーには、WO 01 / 37814号があるが、それは、ニコチンを含む二重層口腔錠剤を記載している。これら錠剤は、変更されたラクトースおよびステアリン酸マグネシウム含有錠剤からのニコチンの二相性放出を提供する。

## 【 0 0 0 5 】

ニコチンを投与するための若干の既知の製剤は、ガムを含有している。例えば、WO 02 / 076211号は、ニコチンを含む経口用量製剤を記載している。ある製剤は、ガラス状、すなわち、非晶質の物理的状態であるマトリックスを有する硬質ロゼンジであると記載されている。これらロゼンジは、高温 (例えば、120 ) で作られ且つ沈積され ( deposited )、しかも炭酸ナトリウム緩衝剤を含んでいる。

30

## 【 0 0 0 6 】

他には、EP 0500658号であって、ガム成分と、甘味料としての糖成分を含むことができる口腔内ドラッグ・デリバリー用のニコチン含有刺激薬ユニット ( stimulant unit ) を記載しているものと、US 6, 183, 775号であって、可溶性充填剤、不溶性薄膜形成剤および膨潤性ポリマーを含む制御放出口ゼンジを記載しているものが含まれる。それらロゼンジは、乾燥粒状物の圧縮によって製造される。

## 【 0 0 0 7 】

他の既知の剤形には、次が含まれる：

- US 3, 590, 111号であって、湿式および乾式造粒法によるトローチの製造を記載しているもの。成分には、グアーガム、二糖類および六価の飽和脂肪族アルコールが含まれる；

40

- US 4, 829, 056号であって、活性成分としてのエトルフィンと、少なくとも一つの単糖または二糖およびローカストビーンガムを含めた賦形剤とを含有する口腔錠剤を開示しているもの；

- US 5, 470, 566号であって、ガム基剤、風味増強剤、および歯垢を中和する尿素を含む、抗う蝕性チューインガムを開示しているもの；

- GB 2049417号であって、マンニトールおよびキサンタンガムを含むことができる、ロゼンジへと圧縮された制酸薬組成物を開示しているもの；

- US 5, 156, 845号は、ソルビトールのような非う蝕性甘味料、ガム基剤およびフッ化物を含む口渇用ロゼンジを記載している；そして、

- WO 96 / 00070号であって、カフェインを更に含有するニコチン含有組成物

50

を開示しているもの；剤形の例には、ガムを含めた接着物質および糖類を含有するロゼンジが含まれる。

【0008】

それら既知のデリバリー・システムは、口内での薬物の急速放出を生じる傾向があるし、または制御された放出速度を与えることがない。ニコチンを投与するための既知のデリバリー・システムのもう一つの欠点は、ニコチンが、揮発または化学的不安定性のために、製造または貯蔵中に失われることがありうるということである。

【0009】

炭酸ナトリウムを含有する既知の硬質ロゼンジの別の欠点は、炭酸ナトリウム緩衝剤が、製造に必要な温度で分解することがありうるということである。このようなロゼンジは、ロゼンジを止めて置いて且つ溶解させるよりもむしろ、噛むまたはしゃぶることを促すような口当たりを有するので、変化しやすいまたは速過ぎる薬物放出をすることもありうる。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

したがって、安定していて且つ薬物の制御された口腔内デリバリーを与える改善されたドラッグ・デリバリー・システムが要求されている。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の第一の側面により、口腔内ドラッグ・デリバリー用のガラス状ロゼンジであって、

20

(a) マトリックス；

(b) 活性物質；

(c) 水；および

(d) 場合により、着香剤、風味マスキング剤、着色剤、緩衝剤成分、pH調整剤、賦形剤、安定化剤および甘味料より選択される一つまたはそれを超える成分

を含み、ここにおいて、マトリックスが、(i) 少なくとも一つのガムおよび(ii) 少なくとも一つの非結晶性糖または非結晶性糖アルコールを含むロゼンジを提供する。

【0012】

30

本発明によるロゼンジのマトリックスは、

(i) 少なくとも一つのガム、および

(ii) 少なくとも一つの糖および/または少なくとも一つの糖アルコールであって、成分

(ii) の大部分が、

A. 少なくとも一つの非結晶性糖、

B. 少なくとも一つの非結晶性糖アルコール、または

C. 少なくとも一つの非結晶性糖および少なくとも一つの非結晶性糖アルコールの混合物から成ることを特徴とするもの

を含むことが、特に好適である。

【0013】

40

好ましくは、このようなロゼンジは、成分(ii)の50~90wt%、より好ましくは、55~85wt%、そして最も好ましくは、60~80wt%が、

A. 少なくとも一つの非結晶性糖、

B. 少なくとも一つの非結晶性糖アルコール、または

C. 少なくとも一つの非結晶性糖および少なくとも一つの非結晶性糖アルコールの混合物

から成ることを特徴とする。

【0014】

好ましくは、A、BおよびCの成分は、既存の非結晶性形で組成物中に包含される。

【0015】

50

本発明によるロゼンジの別の定義によれば、本発明によるロゼンジのマトリックスは、

( i ) 少なくとも一つのガム、および

( ii - a ) 少なくとも一つの糖および / または少なくとも一つの糖アルコールであって、成分 ( ii - a ) の大部分が、糖および / または糖アルコールの非結晶性混合物から成ることを特徴とするもの

を含むことが、特に好適である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 6 】

この別の定義にしたがってロゼンジを製造する場合、A、BおよびCの成分が、既存の非結晶性形で組成物中に包含されるということは必須ではない。

10

【 0 0 1 7 】

言い換えると、成分 ( ii - a ) 中の糖および / または糖アルコールは、最初は、結晶形であってよい。したがって、本発明のロゼンジは、混合物を形成すること ( または加熱または水の蒸発のような、引き続きそこで行なわれる処理工程 ) が全体として非結晶性である混合物を生じるように、少なくとも一つの結晶性糖および / または少なくとも一つの結晶性糖アルコールを含む混合物を形成することによって製造することができる。したがって、一つの態様において、混合物は、( A ) 非結晶性ソルビトールおよび ( B ) 結晶等級のキシリトールから形成される、全体として非結晶性である混合物である。

【 0 0 1 8 】

非結晶性糖および / または糖アルコールは、甘味があるので、追加の甘味料 ( スクロースなど ) を用いる必要はない。實際上、驚くべきことに、本発明によるロゼンジの好都合な薬理的性質は、それらロゼンジが、実質的にスクロース不含である場合に、最も顕著であるということが判明した。「実質的にスクロース不含」により、それらロゼンジが、10 wt % 未満のスクロース、好ましくは、5 wt % 未満、そして最も好ましくは、2 % 未満のスクロースを含有するということを意味する。それらロゼンジは、1 wt % 未満のスクロースを含有することが、特に望ましい。

20

【 0 0 1 9 】

本発明による典型的なガラス状ロゼンジは、次のマトリックス成分

【 0 0 2 0 】

【表 1】

アカシアガム	55~62
ソルビトール	27~34
キシリトール	7~11
アルカリ金属 (例えば、Na) リン酸塩	1~13

30

【 0 0 2 1 】

特に、

【 0 0 2 2 】

【表 2】

アカシアガム	56~58
ソルビトール	29~31
キシリトール	8~10
アルカリ金属 (例えば、Na) リン酸塩	1.5~2.0

40

【 0 0 2 3 】

を、規定の ( 水を除外した ) 相対重量部で含む。

50

## 【0024】

それらロゼンジの典型的な水分は、5～20wt%、特に、10～15wt%である。

## 【0025】

本発明のロゼンジは、時間経過中の改善されたpH安定性および活性物質安定性を示すこと、および制御された薬物放出プロフィールを与えることが判明した。

## 【0026】

本発明の態様により、ロゼンジは、活性物質の制御放出を提供する。この態様により、ロゼンジは、徐々に溶解するまたは崩壊し、したがって、口腔粘膜を越える吸収のための制御量の薬物を放出する。この制御された薬物放出は、薬物の初期の急激なデリバリーを防ぎそしてある場合には、与えられる薬物の量を患者が調整(titrate)することを可能にする。したがって、例えば、患者は、活性物質が投与される症状が、いったん許容しうるレベルに減少したまたは消失したならば、その口からロゼンジを取り除くことができる。

10

## 【0027】

活性物質の放出プロフィールまたはロゼンジの溶解プロフィールは、マトリックス組成およびロゼンジサイズによって支配されるので、活性物質の性状および所望の作用にしたがって異なることがありうる。したがって、その溶解プロフィールは、同量の活性物質を保持しながら、ロゼンジサイズおよび/またはロゼンジ中のガムの割合を変えることにより、変更することができる。より小さい全体のロゼンジサイズは、より速い溶解を引き起こすであろう。同様に、減少したガム含有量は、より速いロゼンジ溶解を引き起こすであろう。

20

## 【0028】

本発明のロゼンジに適する溶解プロフィールは、20分後に、約35～65%のロゼンジが溶解している；40分後に、約60～90%のロゼンジが溶解している；および60分後に、70%を超えるロゼンジが溶解している、ということである。好ましいロゼンジサイズは、300mg～2gの範囲内である。典型的には、ロゼンジは、300～400mgより小さくなく、約1.5g、約1.75gまたは約2gより大きくはない。概して、ロゼンジサイズ(寸法および形状に関して)は、口腔内にロゼンジを止めて置くのに適しているべきである。

## 【0029】

30

マトリックス成分の比率は、溶解プロフィールを変更するように変更することができる。典型的には、マトリックスは、40～90%のガム成分と、60～10%の非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分を含む。本発明の追加の態様において、マトリックスは、50～80%または好ましくは、55～75%のガム成分と、20～50%または好ましくは、25～45%の非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分を含む。

## 【0030】

各々の成分の寄与百分率を計算するには、最終ロゼンジが、概して、約5～20重量%、典型的には、約10～15重量%の水分率を有するであろうと理解されるべきである。アラビアガムは、用いられる場合、典型的には、約10%の水分を有する。これは、成分の割合が、無水均等物に関して定義されているのでなければ、考慮されるべきである。

40

## 【0031】

いずれか適するガムを、本発明のロゼンジ中に用いることができる。適するガムには、アカシアガム、アラビアガム、カロブガム(carob gum)、カラゲナン、ガティガム、グアーガム、カラヤガム、ペクチン、トラガカントガム、ローカストビーンガムおよびキサンタンガムが含まれる。好ましいガム成分は、特に、ロゼンジの製造用の噴霧乾燥された形で供給されるアカシアガムである。

## 【0032】

ガムに加えて、マトリックスは、一つまたはそれを超える非結晶性糖および/または一つまたはそれを超える非結晶性糖アルコールも含む。非結晶性形の糖または糖アルコールは、商業的に入手可能であるし、好都合に用いることができる。或いは、糖または糖アル

50

コールは、加熱処理して、非結晶性にすることができる。例えば、糖または糖アルコールは、約 110 ~ 120 、好ましくは、113 ~ 117 、例えば、約 114 に、非結晶性形に変換されるまで加熱することができる。本発明による使用に適する糖および糖アルコールには、デキストロース、マルトース、スクロース、フルクトース、グルコースシロップ、転化糖シロップ、蜂蜜、レブロース、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マンニトールおよびイソマルト (isomalt) の非結晶性形または被処理形が含まれる。好ましい非結晶性糖または非結晶性糖アルコールには、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マンニトールおよびイソマルトの非結晶性形 (または混合物) が含まれる。本発明の具体的な態様により、非結晶性糖または非結晶性糖アルコールは、非結晶性形のソルビトール、または非結晶性ソルビトールと 45% までの少量のキシリトールの混合物である。そのキシリトールは、好ましくは、ソルビトール / キシリトール混合物中に非結晶性形で包含される。しかしながら、結晶等級のキシリトールが非結晶性ソルビトールと混合される場合、結果として生じた非結晶性混合物を得ることがありうるということが判明した。したがって、概して、各々のロゼンジ成分は、非結晶性形で与えられた後に、他の成分と混合することが好適である。しかしながら、二つ以上の糖または糖アルコールを用いる場合、成分 (iii) の全体としての非結晶性は、複数の糖 / 糖アルコールの一つが、最初は結晶形で与えられたという事実とは無関係に、混合物が用いられているという事実由来することがありうる。

10

20

30

40

50

**【0033】**

マトリックスの非結晶性状は、概して、半透明で且つ柔軟であるガラス状の非晶質ロゼンジを生じる。実施例において一層詳細に記載される本発明の具体的な態様で製造されたロゼンジは、長期の活性物質安定性を示した。本発明のロゼンジ中の活性物質の効力および / または完全性は、例えば、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月または18ヶ月の貯蔵期間後に、実質的に不変であることが判明した。

**【0034】**

マトリックスのガラス状の非結晶性状は、活性物質の加水分解を有意に減少させるし、加水分解を引き起こさないこともありうる。理論によって拘束されることはないが、マトリックスの構造 (例えば、ヒドロゲル) は、そこでは、加水分解を開始する水も遊離イオン (具体的には、ヒドロキシルイオン) も僅かしか生じないと考えられる。更に、活性物質は、マトリックス中に拘束されているので、ロゼンジからの蒸発によって失われることは、ほとんどまたは全くない。対照的に、活性物質は、既知の非ゲルロゼンジの場合のような結晶性マトリックスでは、加水分解に一層感受性であり、そして蒸発に一層感受性である。したがって、本発明のロゼンジは、改善された貯蔵安定性を示す。

**【0035】**

マトリックスの非結晶性状は、本発明のロゼンジの水分含量の長期安定性にも寄与することがありうる。本発明のロゼンジは、例えば、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月または18ヶ月間の貯蔵後に、実質的に不変の水分を有することが判明した。

**【0036】**

非結晶性糖または非結晶性糖アルコールは、特に、本明細書中に記載の好ましい割合で用いられる場合、本発明のロゼンジのガラス状構造に寄与していると考えられる。したがって、非結晶性糖または非結晶性糖アルコールは、単に甘味料ではなく、ロゼンジの構成成分であり、ロゼンジの改善された安定性に寄与している。

**【0037】**

本発明によるロゼンジは、通常は、水を含むであろう。したがって、本発明の態様により、それらロゼンジは、約 5 ~ 20 重量% の最終水分を有する。本発明によるロゼンジは、例えば、約 9 ~ 15 重量% の水、好ましくは、約 10 ~ 13 重量% の水を含んでよい。

**【0038】**

本発明によるロゼンジは、更に、緩衝剤成分を含む緩衝系を含んでよい。例えば、その緩衝系は、一つまたはそれを超えるアルカリ性金属塩および該当する弱酸または弱塩

基を含んでいてよい。いずれか適する生理学的に適合しうる緩衝系を用いることができるが、それは、所望のロゼンジ pH で緩衝能を与えるものである。例えば、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤および炭酸緩衝剤が含まれてよいが、本発明による使用に好ましい緩衝剤は、リン酸緩衝系である。リン酸緩衝系は、例えば、リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸三ナトリウムを含んでよく、追加のリン酸緩衝剤の詳細は、実施例に示されている。最も好ましくは、クエン酸緩衝剤および炭酸緩衝剤は除外され、独占的緩衝剤はリン酸塩である。

【0039】

ロゼンジ中の緩衝系は、口内で、活性物質の口腔内吸収に適する pH を与えるということが好適である。緩衝剤は、活性物質によって異なることがありうるが、概して、活性物質がイオン化していない形である pH を与えるように異なる。ニコチン含有ロゼンジについて、その pH は、好ましくは、7.5 ~ 9.0、より好ましくは、8.0 ~ 8.4 の範囲内である。ロゼンジは、pH を所望の範囲内にするのに適する pH 調整剤を含有してもよい。このような pH 調整剤は、概して、塩基性 pH 調整剤、例えば、水溶性アルカリ塩であるが、いずれか適する薬剤を用いることができる。適する pH 調整剤の例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が含まれる。

10

【0040】

本発明のロゼンジ中の緩衝剤（具体的には、リン酸緩衝剤）の存在は、ロゼンジの pH 値に改善された長期安定性をもたらす。例えば、ロゼンジ pH 値は、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月または18ヶ月間までの貯蔵中に、実質的に安定でありうる。リン酸緩衝系の使用は、ロゼンジ pH の長期安定性を与える場合に特に有効であることが判明した。

20

【0041】

更に、緩衝剤、具体的には、リン酸緩衝剤の存在は、貯蔵中の活性物質の長期安定性に寄与していることが判明した。これは、一部分は、安定な pH の維持に依ることがありうる。本発明のロゼンジ中の活性物質は、3ヶ月間まで、6ヶ月間まで、9ヶ月間まで、12ヶ月間までまたは18ヶ月間まで安定でありうる。理論によって拘束されることはないが、好ましいリン酸緩衝剤と他の成分（特に、非結晶性ソルビトール）との間の共力作用は、記載の利点に寄与していると考えられる。

【0042】

更に、イオン化していない形などの特定の形でロゼンジ中に存在する活性物質を有することは望ましいことがありうる。ロゼンジ pH は、緩衝剤および/または pH 調整剤の性状または量を変更することにより、ある与えられた活性物質に適する具体的な値または値の範囲へと設定することができる。

30

【0043】

ロゼンジ pH の制御、具体的には、リン酸緩衝剤の使用は、改善された風味または「口当たり」を与える場合に好都合であると考えられる。リン酸緩衝剤の使用は、例えば、他の緩衝剤（例えば、炭酸緩衝剤）に時々関連した「石鹸のような」風味または質感の存在を免れる。これは、いやがる患者に必要な薬剤を摂取するよう促す場合に有用でありうる。

【0044】

炭酸緩衝剤は、高温で分解する傾向があり、マトリックス中で気泡を形成させるので、好適ではない。クエン酸緩衝剤は、塩基性緩衝ロゼンジ、例えば、活性物質としてニコチンを有するロゼンジについて、最適 pH を与えないので、好適ではない。

40

【0045】

本発明によるロゼンジは、着香剤、ビタミン類、酸化防止剤、抗真菌薬、抗細菌薬、風味マスキング剤、着色剤、賦形剤、安定化剤および甘味料を含んでいてもよい。適する成分は、当該技術分野において知られているものより選択することができる。着香剤には、タフィー着香 Q L 17192、レモン油、オレンジ油およびスペアミントフレーバー 79020 が含まれる。着色剤には、食品または医薬品使用に認可されたいずれかの着剤が含まれてよい。賦形剤には、タルク、トウモロコシデンプンおよび Capol 4348F が

50

含まれてよい。本発明の若干の態様によれば、それら賦形剤は、ロゼンジの表面上にコーティングを形成し、ロゼンジ自体の中に含まれていない。甘味料には、アスパルテームおよびサッカリン・ナトリウムなどの人工甘味料、前に挙げられたような糖および糖アルコールが含まれてよい。甘味料として用いられる糖または糖アルコールは、非結晶性であるまたは非結晶性を与えるように処理されるということ、およびスクロースは不存在であるということが好適である。

**【0046】**

本発明のもう一つの側面により、口腔内ドラッグ・デリバリー用のロゼンジであって、マトリックスおよびリン酸緩衝剤を含み、ここにおいて、このマトリックスが、(i)ガム、および(ii)糖または糖アルコールを含むものを提供する。

10

**【0047】**

本発明のこの側面のロゼンジの場合、リン酸緩衝剤は、好ましくは、pH調整剤および一つまたはそれを超えるリン酸緩衝塩を含む。概して、緩衝剤およびその成分は、本発明の他のロゼンジについて記載の通りである。更に、この側面のロゼンジの残りの成分は、マトリックスは別として、本発明の他のロゼンジに関して記載の通りである。マトリックスの糖成分は、必ずしも非結晶性ではないので、本発明のこの側面は、口腔内ロゼンジ用のマトリックスの製造におけるリン酸基剤緩衝系の使用に関する。リン酸基剤緩衝剤の使用は、本明細書中に与えられる実施例で示されるように、風味および安定性の利点を与えることが判明した。

**【0048】**

概して、および本発明の全てのロゼンジに関して、活性物質は、口腔内に送達される、すなわち、口腔粘膜を越えて吸収されることが望まれるいずれかの活性物質、薬物、医薬品または類似のものより選択することができる。

20

**【0049】**

本発明のロゼンジを用いたデリバリーに特に適する薬物には、アルカロイド類、例えば、ニコチン、アルカロイド系薬物、鎮吐薬(例えば、5-HTアンタゴニスト)、片頭痛処置薬(例えば、5-HTアゴニスト)、鎮痛薬(例えば、大麻、9-THCおよびアルカロイド類)、迅速吸収により利益を与える薬物、急性病の治療で用いられる薬物、横臥して摂取することを必要とするまたは選択的に行う薬物、嚥下不能または困難な患者に摂取する薬物、または大量の水を用いることが望ましくない場合に摂取する薬物が含まれる。薬物は、好ましくは、口腔粘膜を越えて容易に吸収可能である。本発明のロゼンジによるデリバリーに特に適する薬物は、初回通過効果が有益でない薬物、すなわち、肝内代謝の結果として効力が減少する薬物である。粘膜用デリバリーは、肝を介して初回通過することなく、血流中に直接的に吸収されるので、このような薬物にとって理想である。

30

**【0050】**

本発明のロゼンジを用いたデリバリーに特に好ましい薬物には、ニコチン、鎮痛性9-THC、鎮吐性オンダンセトロン(5-HT3アンタゴニスト)および片頭痛処置薬スマトリプタン(sumatriptan)(5-HT1アゴニスト)が含まれる。本発明のロゼンジを用いたデリバリー用の薬物は、薬学的に許容しうる塩の形であってもよい。

**【0051】**

活性物質がニコチンであるロゼンジについて、これは、合成ニコチンとして、またはタバコ植物、すなわち、タバコ(Nicotiana)属からのニコチン抽出物として提供することができる。そのニコチンは、遊離塩基、薬学的に許容しうる酸付加塩、またはニコチン-1'-N-オキシドのような酸化生成物の形でありうる。本発明によるロゼンジは、更に、ノルニコチンおよびロベリン(例えば、ミゾカクシ科(Lobeliaceae)種およびロベリア(Lobelia)種由来の)、メチルアナバシンおよびアナバシンを含めた、ニコチンと同方向の活性を有するアルカロイド類を含んでよい。

40

**【0052】**

本発明のドラッグ・デリバリー・システムは、いずれか適する用量の活性物質を投与するのに用いることができる。典型的な用量は、0.5~10mgの範囲内でありうるが、

50

約200mgまでの用量を、本発明のロゼンジによって送達することができる。典型的には、ある与えられた薬物のいろいろな用量を、同じサイズを有するが、薬物濃度が異なっているロゼンジによって与える。

【0053】

本発明のロゼンジによって与えられるデリバリー・システムは、薬剤への患者暴露を制限することが望まれる場合の活性物質に特に適している。それらロゼンジの制御放出特性は、患者による薬物投与量の自己調整 (self-titration) を可能にする。これは、例えば、ロゼンジを用いて、片頭痛処置薬または鎮痛薬を送達する場合に有用である。十分な活性物質が吸収されて、その薬剤が投与された症状をいったん克服したら、ロゼンジの残部を患者の口から取り除くことができる。

10

【0054】

第二の側面により、本発明は、マトリックス、活性物質および水を含む口腔内ドラッグ・デリバリー用のロゼンジを製造する方法であって、

- (a) ガム、少なくとも一つの非結晶性糖または糖アルコールおよび水を混合し；
- (b) 活性物質を加え且つ混合し；
- (c) その混合物を成形してロゼンジを成形する工程を含む方法を提供する。

【0055】

本発明の方法は、好ましくは、工程(a)と(b)との間に通常行われる少なくとも一つの加熱工程(d)、およびロゼンジの水分を減少させる最終状態調節工程を含む。

【0056】

もう一つの側面により、本発明は、マトリックス、活性物質および水を含む口腔内ドラッグ・デリバリー用のロゼンジを製造する方法であって、

- (a) ガム、一つまたはそれを超える非結晶性糖または非結晶性糖アルコールおよび水を混合し；
- (b) その混合物を混合しながら加熱し；
- (c) 活性物質を加え且つ混合し；そして
- (d) 混合物を成形してロゼンジを成形する工程を含む方法を提供する。

20

【0057】

その方法は、水中のガムおよび糖成分の組合せを加熱し且つ混合する工程を含んで、十分に混合された均一素材を得ることを確実にしている。既知の方法は、これら成分と一緒に加熱し且つ混合することはないので、ロゼンジ中に一貫性のない組成を有するロゼンジを生じることがあり、一貫性のない質感または外観をもたらす。本発明の方法によって製造されたロゼンジは、均一の組成を有し、しかも改善された外観および改善された貯蔵中安定性を示す。

30

【0058】

好ましくは、その混合物を、工程(b)において、少なくとも90℃、概して、約110~120℃、より好ましくは、113~117℃に加熱する。これは、成分が十分に溶解することを確実にし、マトリックス成分が非結晶性形であることを確実にし、そして均一素材の製造を容易にする。

【0059】

本発明の方法および成分は、好都合には、比較的低い温度での加熱素材 (cooked mass) の製造および活性成分の包含を可能にする。糖含有ロゼンジおよび/または糖薬剤を製造する既知の方法は、典型的には、100℃を十分に超える、しばしば、130℃を超える温度を用いる。本発明者は、これら高温を免れることができるが、それでもなお、均一な性質を有し且つ貯蔵に安定なロゼンジを生じるマトリックスを生じることができるということを発見した。本発明の方法は、ガムおよび糖成分を、用いられた温度で十分に溶解させることを確実にする十分な水を用い、そしてそれら方法で用いられる水の量は、先行技術方法で用いられるよりも多量でありうる。結果として、本発明の方法は、概して、ロゼンジが成形された後、それらを乾燥する工程を含み、そしてそれら方法は、概して、成形する前の素材から水が実質的に除去されるような温度でまたは条件下で混合

40

50

および/または加熱を行う工程を含んでいない。更に、マトリックスがいったん製造されたら、熱による活性物質の分解または揮発による損失を免れる十分に低い温度で、その素材に活性物質を加える。活性物質の添加は、好ましくは、100 またはそれより低い温度、より好ましくは、90 またはそれより低い温度、具体的には、80 またはそれより低い温度で行われる。成形工程のような引き続きの加工工程も、好ましくは、100 またはそれより低い温度、より好ましくは、90 またはそれより低い温度、具体的には、80 またはそれより低い温度で行われる。結果としての利点は、ロゼンジの製造中および成形中および成形後に、活性物質の損失または分解を最小限にすることである。したがって、本発明による方法は、ロゼンジ間に活性物質含有量の改善された均等性を有するロゼンジを提供する。

10

**【0060】**

加熱素材に加えられる活性物質は、活性物質の性状にしたがって、いろいろな方法で配合することができる。例えば、活性物質は、超微粉、エタノール性溶液または水溶液の形で加えることができる。

**【0061】**

場合により、その方法は、一つまたはそれを越える緩衝剤を加える工程およびpH調整剤を加えて、pHを約7.5~9.0に調整する工程を更に含む。その混合物を、全成分の添加後であるが、成形する前に静止させて、素材から空気を逃がすことができる。加工工程の一層低い温度の使用は、ロゼンジ成分の減少した分解、例えば、混合物中に気泡を形成すると考えられる二酸化炭素を放出する炭酸含有成分の減少した分解をもたらす。双方とも、改善されたロゼンジ組成および外観を生じる。

20

**【0062】**

典型的には、上の成形工程(d)は、(d1)混合物を成形用装置に移し、そして(d2)混合物を成形してロゼンジを成形する部分工程を含む。成形後、ロゼンジを乾燥させることを含む追加の工程を行うことができる。

**【0063】**

したがって、本発明による具体的なロゼンジは、例えば、非結晶性ソルビトール、キシリトールおよびアカシアガムの70%溶液を混合し、水中に溶解させ、そして約113~117、例えば、114の温度に加熱することによって製造することができる。加熱は、直接熱伝達によって、例えば、ジェットヒーターを用いて、または熱交換表面を用いた間接加熱によって行うことができる。この温度への加熱は、非結晶性を有するキシリトールを与える。

30

**【0064】**

加熱後、パイプ内材料(pipework)を追加の水で追い出し(chased)、緩衝剤および任意の着香剤を加熱素材に加え、そして素材のpHを、例えば、水酸化ナトリウムで調整する。

**【0065】**

ニコチン含有ロゼンジについて、素材のpHは、好ましくは、ロゼンジの最終pHより約0.5~1.5pH単位低いところである。加熱素材の好ましいpH値は、pH6.9~7.1の範囲内であり、ニコチン添加後のロゼンジの好ましい最終pH値は、8.0~8.5の範囲内である。ニコチンは、70%アルコールまたは水溶液中に溶解した加熱素材に加えられる。好ましくは、70%アルコール中の10%ニコチン溶液を用いる。その混合物を、好ましくは、少なくとも10分間攪拌後、約30分静止させて、素材から空気を逃がした後、成形を行う。静止時間中、素材は、好ましくは、約70で維持される。

40

**【0066】**

ニコチンを素材に加えた後、ロゼンジの成形は、過度に延期されないことが好適である。素材を静止温度で長期間維持することは、低蒸気圧を有するニコチンの揮発のために、効力の損失を引き起こすことがありうる。

**【0067】**

ロゼンジは、既知の技法を用いて成形することができる。このような方法では、素材を

50

、沈積用漏斗 ( depositing funnel ) の上に置かれた熱漏斗に移すことができる。次に、その素材を、予備成形されたデンブン鑄型のトレー中にノズルを介して沈積させることができる。好ましくは、そのデンブン鑄型は、成形加工を数回、例えば、7 ~ 8 回または 10 回行うことによって状態調節される。この状態調節は、反復圧縮および水を除去する加熱を与え、デンブン鑄型による増強された形状保持をもたらす。素材を鑄型内に沈積させた後、それら鑄型を積み重ね、乾燥オープン中に移す。ロゼンジは、いずれか適する温度、例えば、63 ~ 67 で約 30 ~ 34 時間加熱することができる。好ましくは、ロゼンジの最終水分は、約 10 % である。

【 0068 】

このようにして、約 2.25 g の重量を有するロゼンジは、約 1.50 g の最終重量を有することができる。乾燥後、ロゼンジをデンブン鑄型から出し、そしてエアジェットまたはエアブラシを用いてロゼンジの表面からデンブンを除去する。次に、ロゼンジを、Capol などの艶出剤または粘着防止剤で被覆することができる。この艶出は、光沢のあるまたは口舌質の仕上がりをロゼンジに与え、粘着を防止し、そしてロゼンジ表面に付いた残留デンブンを全て除去する。

10

【 0069 】

本ロゼンジの製造方法は、乾燥したまたは造粒された成分を圧縮することによって成形される錠剤の製造に一般的に用いられる加工とは異なる。

【 0070 】

もう一つの側面により、本発明は、口腔内ロゼンジのためのマトリックスの製造における、( i ) ガム成分および ( ii ) 非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分の使用を提供する。そのマトリックスは、好ましくは、ガラス状で且つ非結晶性の性質である。いずれか適するガム成分および非結晶性糖または非結晶性糖アルコール成分、例えば、それら成分の態様を用いることができる。それら成分は、第二態様の方法の工程 ( a ) および ( b ) を行うことによってマトリックスを製造するのに用いることができる。

20

【 0071 】

概して、水、アカシアガム、非結晶性ソルビトール、非結晶性キシリトール、非結晶性マルチトール、非結晶性イソマルトまたは他の非結晶性糖アルコール誘導体、同族または関連の糖、およびリン酸緩衝剤、水酸化ナトリウムまたはカリウムおよび着香剤などの任意の成分を含有する本発明の好ましいロゼンジは、次の配合の範囲内である。

30

【 0072 】

【 表 3 】

賦形剤または活性成分	ロゼンジ
薬物物質	0.01 ~ 200 mg
噴霧乾燥アカシア (無水均等物)	600 ~ 1000 mg
ソルビトール、糖アルコール、誘導体または同族体	200 ~ 500 mg
非結晶性キシリトール	100 ~ 200 mg
リン酸塩 (1)	0 ~ 50 mg
リン酸塩 (2)	0 ~ 50 mg
pH調整剤	所望の pH まで
精製水	全重量の 9 ~ 15 %
着香剤	0 ~ 10 mg
全量	1000 ~ 2000

40

【 0073 】

ここで、本発明を、次の非制限実施例で詳しく説明する。

【 実施例 】

50

## 【 0 0 7 4 】

( 実施例 1 - ロゼンジの製造 ( 一般的な手順および装置 ) )

( 装置 )

次の装置品目を用いた。

## 【 0 0 7 5 】

計量分配用スコップ、試料採取用スコップ、バケツおよびカバー；バッチ混合容器；シロップポンプ；素材ポンプ；jet cooker ( ジェット加熱器 ) ；保持用タンク；混合用タンク；デンプン成形機；デンプン成形用トレイ；乾燥室；製品トレイおよびカバー；磨き用ドラム。

## 【 0 0 7 6 】

( 初期試料採取 )

計量分配用区域の貯槽から 2 5 0 m L の精製水を試料採取する。大腸菌 ( E . coli ) および全好気性生菌数 ( total viable aerobic count ) を調べるために、実験室に送る。伝導度を記録する。

## 【 0 0 7 7 】

( 緩衝溶液の調製 )

風袋計量済みのバケツ中に、3 0 k g の精製水を 7 0 で計量分配する。緩衝剤を加え、溶解させ、攪拌する。緩衝剤添加工程用に保持する。

## 【 0 0 7 8 】

3 0 % 水酸化ナトリウム溶液を調製する。風袋計量済みのバケツ中に、1 4 k g の精製水を計量分配し、水酸化ナトリウムを絶えず攪拌しながら注意深く加える。水酸化ナトリウムが全て溶解した時点で、攪拌し、その後の工程での添加用に保持する。

## 【 0 0 7 9 】

( ニコチン溶液の調製 )

約 7 0 % エタノール溶液を、1 4 リットルの 9 6 % エタノールと 6 リットルの精製水とを混合することによって調製する。

## 【 0 0 8 0 】

1 m g - 1 0 % ニコチン溶液については、風袋計量済みバケツ中にニコチンを計量分配する。5 k g の 7 0 % エタノール溶液混合物を加え、カバーする。その後の工程での添加用に保持する。

## 【 0 0 8 1 】

2 m g - 1 0 % ニコチン溶液については、風袋計量済みバケツ中にニコチンを計量分配する。1 0 k g の 7 0 % エタノール溶液混合物を加え、カバーする。その後の工程での添加用に保持する。

## 【 0 0 8 2 】

4 m g - 1 0 % ニコチン溶液については、風袋計量済みバケツ中にニコチンを計量分配する。2 0 k g の 7 0 % エタノール溶液混合物を加え、カバーする。その後の工程での添加用に保持する。

## 【 0 0 8 3 】

( 未加熱素材の調製 )

バッチ混合容器中に 2 7 6 k g の精製水を計量分配する。7 0 に加熱し、サーモスタットで温度を維持する。ソルビトール液 ( 非結晶性 ) 、アカシア ( 噴霧乾燥 ) およびキシリトールを加える。プレミックススラリーを、6 8 ~ 7 2 の温度を維持して攪拌しながら 3 0 ~ 4 0 分間加熱する。

## 【 0 0 8 4 】

その素材を保持用タンクへとポンプ輸送する。バッチ混合容器が空になるまでポンプを運転し、水で移送を完了させる。

## 【 0 0 8 5 】

素材の温度を 7 0 ~ 7 4 に上昇させ、Jet Cookerを開始させる。素材を、保持用タンクからJet Cookerを介して混合用タンク中へと、1 1 3 ~ 1 1 7 の温度および - 0

10

20

30

40

50

．4 ～ ．0 ．8 B A Rの真空を維持してポンプ輸送する。素材が全て、Jet Cookerを介して混合用タンク中に通過するまで、加熱加工を続ける。水で移送を完了させる。最後の素材を、Jet Cookerを介して混合用タンク中へと真空力によって吸引する。1 1 3 ～ 1 1 7 の加熱温度を維持する。

【0086】

(着香)

古典的フレーバーについては、加熱素材を攪拌することなく約20分間放置する。攪拌機を低速で開始させ、2.2kgのタフィーフレーバー(Toffee Flavour)QL17192を加える。

【0087】

カンキツ類フレーバーについては、加熱素材を攪拌することなく約20分間放置する。攪拌機を低速で開始させ、2.1kgのオレンジ油(英国薬局方(Orange Oil B P))および0.5kgのレモン油(ヨーロッパ薬局方)を加える。

【0088】

スペアミントフレーバーについては、煮沸素材を攪拌することなく約20分間放置する。攪拌機を低速で開始させ、2.0kgのスペアミント(Spearmint)フレーバーを加える。

【0089】

(緩衝剤およびニコチンの添加)

攪拌し続けながら、初期工程で調製された緩衝溶液を加える。8.5kgの30%水酸化ナトリウム溶液を加え、そして必要ならば、6.7～7.1のpHが得られるまで、30%水酸化ナトリウム溶液を更に加える。素材を混合し続けながら、10%ニコチン溶液を加えて、1リットルの精製水で移送を完了させる。最終バッチ重量を、精製水を用いて1190.0kgに調整する。タンクを密閉し、5分間混合する。温度を68～70で維持する。

【0090】

(成形および加工)

注記：成形は、予め状態調節されたデンプンを用いる場合、バッチ配合と同時に行うことができる。

【0091】

成形機および鋳型の調製。適当な鋳型およびタルク含有微粉を選択する。成形機に取り付ける。新しい成形用デンプンを用いる場合、モーグルホッパー(mogul hopper)にデンプンを充填し、成形機を再循環で操作して、充填およびトレイからの取出しを、10サイクルが完了するまで行う。各サイクルの後、ホッパーに25kgのデンプンを加える。予め使用された(状態調節された)成形用デンプンを用いる場合、モーグルホッパーに充填し、そして予め充填されたトレイを、取出し、再充填および積み重ねのために、モーグルへと向ける。

【0092】

素材を20分間静止させる。

【0093】

成形用漏斗温度を70で設定する。配合済み素材を、混合用タンクからモーグル機の成形用漏斗中へとポンプ輸送する。移送が完了した後、最初に移送された配合済み素材を20分間静止させる。成形機を開始させ、48マウスピースを介してデンプン鋳型中に沈積させて、成形重量を2.25gに調整する。モーグルタンクは、全部の配合済み製品が混合用タンクから移送されるまで、自動的に一定充填レベルで保持されている。

【0094】

成形機を6～11トレイ/分の速度で、配合済み素材が全て沈積されるまで操作する。成形がいったん完了したら、積み重ねられたトレイを乾燥室に移す。ロゼンジを63～67で30～34時間乾燥させる。温度、時間および乾燥雰囲気(%RH)を記録する。乾燥室中での加熱を止め、ロゼンジを24時間冷却させる。空気温度は、続行する前に

10

20

30

40

50

30 に下がっているべきである。トレーを成形機に戻す。ロゼンジをデンプンから出し且つ篩にかけて、標識された製品トレー中にロゼンジを集める。充満したら、標識トレーをトレーカバーで覆う。

【0095】

(仕上)

化学的および微生物学的検査用に試料採取する。ロゼンジを仕分けラインへと移送し、損傷したまたは歪んだロゼンジを全て除去する。仕分けされたロゼンジを磨き用ドラムへと移送し、Capol 4348Fを、1キロのロゼンジにつき約1gの比率で用いる(用いられたCapol 4348Fの約3分の2だけが、ロゼンジ上に沈着される)。試料を磨き中に30分毎に、それら試料を一緒にする。この試料を、品質管理放出試験で用いるために保持する。得られた試料各々について、重量および時間を記録する。標識された二重包装ポリエチレンバッグ中にロゼンジを包装する。各々のバッグ重量を記録し、ばら包装されたロゼンジを、包装用のInpacへと送る。

10

【0096】

(包装)

バルクコンテナを検査して、その内容物の同一性を確認する。ロゼンジを集め、それらを密封包装し、標識を付ける。包装処理中に、「最終包装試料」を規則的な間隔で得、検査ロゼンジ計数を作成する。

【0097】

(注記)

新しい成形用デンプンを用いる場合、成形を完了した後、バッチ配合を開始する。再循環されたデンプンの品質を確かめるために、全生菌数試験を、各々の成形作業の前に行う。

20

【0098】

(ロゼンジ用材料)

ニコチン(塩基)ヨーロッパ薬局方 - Siegfried CMS, Zofingen Switzerland

タルク粉末、ヨーロッパ薬局方 - m f s

タフィーフレーバー Q L 17192 - Quest International PO Box 2 1400 CA Bussum Holland

リン酸三ナトリウム十二水和物 extra pure E 339 - Merck KGaA, 64271 Darmstadt Germany

30

キシリトール C X ヨーロッパ薬局方 - Danisco Sweeteners, Redhill Surrey, UK

C \* Sorbidex NC 16205 / 7 (非結晶性ソルビトール、ヨーロッパ薬局方) - Cerestar Krefeld Germany

Instantgum A S - (アカシアガム、ヨーロッパ薬局方) - Colloides Natuerels International, Rouen, France

Meritena 100 - (トウモロコシデンプン、ヨーロッパ薬局方), Amylum Group, Vae xjoe, Sweden

Capol 4348F - Kaul GMBH, Elmsholm Germany (艶出粘着防止剤)

96%エタノール、ヨーロッパ薬局方 - Kemetyl, Haninge Sweden

40

リン酸二水素ナトリウム二水和物、ヨーロッパ薬局方 - Merck KGaA Darmstadt, Germany

水酸化ナトリウム、ヨーロッパ薬局方 - Merck KGaA Darmstadt, Germany

レモン油、ヨーロッパ薬局方

オレンジ油、英国薬局方 - R.C Treat and Co Ltd, Suffolk UK

スペアミントフレーバー 79020 - Givaudan, Dortmund Germany

【0099】

(実施例2)

次の構成成分を有するロゼンジを、実施例1の方法を用いて製造した。

【0100】

50

## 古典的フレーバー

【 0 1 0 1 】

【 表 4 】

活性成分	等級	製剤 (k g)		
		1 m g	2 m g	4 m g
ニコチン	ヨーロッパ薬局方	0.53	1.06	2.12
<b>賦形剤</b>				
噴霧乾燥アカシア	ヨーロッパ薬局方	475	475	475
ソルビトール液 (非結晶性)	ヨーロッパ薬局方	253	253	253
キシリトール	ヨーロッパ薬局方	75.9	75.9	75.9
リン酸二水素ナトリウム二水和物	ヨーロッパ薬局方	16.0	16.0	16.0
リン酸三ナトリウム十二水和物	施設内 (In-House)	7.2	7.2	7.2
水酸化ナトリウム	ヨーロッパ薬局方	5.7	5.7	5.7
精製水	ヨーロッパ薬局方	354.5	353.9	352.9
エタノール (96%) *	ヨーロッパ薬局方	3.5	7	14
タフィーフレーバーQL17192	施設内	2.2	2.2	2.2
全重量 (530, 000個のロゼンジについて)		1190	1190	1190

\* =製造加工中に蒸発

10

20

【 0 1 0 2 】

ロゼンジ製剤中に含まれない賦形剤。

【 0 1 0 3 】

【 表 5 】

賦形剤	等級	製剤 (k g)		
		1 m g	2 m g	4 m g
タルク**	ヨーロッパ薬局方	0.1	0.1	0.1
トウモロコシデンプン**	ヨーロッパ薬局方	0.7	0.7	0.7
Capol 4348F**	施設内	0.5	0.5	0.5

\*\*=表面上のみで、ロゼンジ中に包含されない

30

【 0 1 0 4 】

( 実施例 3 )

次の構成成分を有するロゼンジを、実施例 1 の方法を用いて製造した。

【 0 1 0 5 】

カンキツ類フレーバー

【 0 1 0 6 】

【表 6】

活性成分	等級	製剤 (k g)			
		1 m g	2 m g	4 m g	
ニコチン	ヨーロッパ薬局方	0.53	1.06	2.12	
<b>賦形剤</b>					
噴霧乾燥アカシア	ヨーロッパ薬局方	475	475	475	
ソルビトール液 (非結晶性)	ヨーロッパ薬局方	253	253	253	
キシリトール	ヨーロッパ薬局方	75.9	75.9	75.9	10
リン酸二水素ナトリウム二水和物	ヨーロッパ薬局方	16.0	16.0	16.0	
リン酸三ナトリウム十二水和物	施設内	7.2	7.2	7.2	
水酸化ナトリウム	ヨーロッパ薬局方	5.7	5.7	5.7	
精製水	ヨーロッパ薬局方	354.6	354.0	353.0	
エタノール (96%) *	ヨーロッパ薬局方	3.5	7.0	14	
オレンジ油	英国薬局方	2.1	2.1	2.1	
レモン油	ヨーロッパ薬局方	0.5	0.5	0.5	
全重量 (530, 000個のロゼンジについて)		1190	1190	1190	
* =製造加工中に蒸発					20

【0107】

ロゼンジ製剤中に含まれない賦形剤。

【0108】

【表 7】

賦形剤	等級	製剤 (k g)			
		1 m g	2 m g	4 m g	
タルク**	ヨーロッパ薬局方	0.1	0.1	0.1	
トウモロコシデンプン**	ヨーロッパ薬局方	0.7	0.7	0.7	30
Capol 4348F**	施設内	0.5	0.5	0.5	
**=表面上のみで、ロゼンジ中に包含されない					

【0109】

(実施例 4)

次の構成成分を有するロゼンジを、実施例 1 の方法を用いて製造した。

【0110】

スペアミントフレーバー

【0111】

【表 8】

活性成分	等級	製剤 (k g)			
		1 mg	2 mg	4 mg	
ニコチン	ヨーロッパ薬局方	0.53	1.06	2.12	
<b>賦形剤</b>					
噴霧乾燥アカシア	ヨーロッパ薬局方	475	475	475	
ソルビトール液 (非結晶性)	ヨーロッパ薬局方	253	253	253	
キシリトール	ヨーロッパ薬局方	75.9	75.9	75.9	10
リン酸二水素ナトリウム二水和物	ヨーロッパ薬局方	16.0	16.0	16.0	
リン酸三ナトリウム十二水和物	施設内	7.2	7.2	7.2	
水酸化ナトリウム	ヨーロッパ薬局方	5.7	5.7	5.7	
精製水	ヨーロッパ薬局方	354.7	354.1	353.1	
エタノール (96%) *	ヨーロッパ薬局方	3.5	7.0	14	
スペアミントフレーバー	施設内	2.0	2.0	2.0	
Nycomed 1043417					
全重量 (530,000個のロゼンジについて)		1190	1190	1190	
* = 製造加工中に蒸発					

20

## 【0112】

ロゼンジ製剤中に含まれない賦形剤。

## 【0113】

## 【表 9】

賦形剤	等級	製剤 (k g)			
		1 mg	2 mg	4 mg	
タルク**	ヨーロッパ薬局方	0.1	0.1	0.1	
トウモロコシデンプン**	ヨーロッパ薬局方	0.7	0.7	0.7	30
Capol 4348F**	施設内	0.5	0.5	0.5	

\*\*=表面上のみで、ロゼンジ中に包含されない

## 【0114】

(実施例 5)

次の構成成分を有するロゼンジを、ロゼンジ B の場合、ソルビトールの代わりにマルチトールを置き換えて、実施例 1 の方法を用いて製造した。

## 【0115】

タフィーフレーバー

## 【0116】

40

【表 1 0】

賦形剤または活性成分	ロゼンジA	ロゼンジB
ニコチン (mg)	2.0	2.0
噴霧乾燥アカシア (無水均等物)	815.5+	800.5+
ソルビトールまたはマルチトール液 (無水均等物)	334.9 (ソルビトール)	328.9 (マルチトール)
キシリトール	143.5	139.8
リン酸二水素ナトリウム (無水均等物)	23.3	23.5
リン酸三ナトリウム (無水均等物)	5.9	6.0
水酸化ナトリウム	10.8	11.0
精製水	QS~1500	QS~1500
96%エタノール	0	0
タフィーフレーバーQL17192	4.2	4.1
全量	1500	1500

+ パイロットバッチ製造で用いられた9.2%水分に基づく

## 【0117】

塩は全て、水の添加および沈積したロゼンジの乾燥のために、無水均等物として与えられている。

## 【0118】

(実施例6 - ロゼンジの場合のpH測定)

本発明によって製造されたロゼンジのpHの測定、そして更に、既知のロゼンジとの比較について、20mLの脱イオン水中に1gの微粉碎ロゼンジを溶解することによって調製された溶液のpHを調べることによって行った。

## 【0119】

(実施例7 - ロゼンジの溶解)

ロゼンジを、20分において35%~65%の平均、40分において60%~90%の平均、そして60分において70%より大の溶解プロフィールを与えることを目標として、およびこのプロフィールの長期にわたる貯蔵安定性を与えることを目標として製造した。

## 【0120】

第一バッチのロゼンジを、製造後0および12ヶ月に試験して、次の結果を得た(数値は、溶解パーセントを示している)。

## 【0121】

【表 1 1】

	個々のデータ				平均		
	20分	40分	60分		20分	40分	60分
平均	45.1	73.3	83.7	平均	45.1	73.3	83.7
最小	34.6	50.2	72.8	OM 最小	39.0	67.3	77.4
最大	64.9	91.6	91.6	最大	60.1	87.4	88.9
平均	42.2	72.1	87.3	平均	42.2	72.1	87.3
最小	34.4	60.0	77.7	12M 最小	37.4	62.4	81.8
最大	54.4	84.1	97.9	最大	50.8	79.9	96.7

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 2 】

第二試験を、ニコチン含有タフィーフレーバーロゼンジで行って、次の結果を得た。

## 【 0 1 2 3 】

## 【表 1 2】

バッチ	強度	0分	20分	40分	60分
1A	2mg	0	40	73	89
1B	2mg	0	44	75	88
3A	4mg	0	43	68	80
3B	4mg	0	43	73	80

10

## 【 0 1 2 4 】

溶解は、pH 6.8の混合リン酸緩衝液(5.76g/リットルのオルトリン酸水素二ナトリウム、2.29g/リットルのオルトリン酸二水素カリウム、1000mL)中において、Basket Method (Ph. Eur., 2.9.3, 「固体剤形溶解試験 (Dissolution test for solid dosage forms) 」)を100rpmで用いて測定した。

## 【 0 1 2 5 】

(実施例8 - ロゼンジの性質)

本発明によるロゼンジを、安定性について調べ、そして異なった配合を有する本発明のロゼンジおよび既知のロゼンジと比較した。

20

## 【 0 1 2 6 】

(活性成分の安定性)

ロゼンジの活性成分の長期安定性を調べ、そのデータを表13に示す。これらは、ロゼンジの増強された安定特性を示している。リン酸緩衝系の導入は、アルカロイドニコチンの化学的安定性を補完することが分かった。これは、参考文献、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Arthur H. Kibbe, Ph.D Pharmaceutical Press 2000) に詳述された不適合性とは逆である。

## 【 0 1 2 7 】

## 【表 1 3】

25℃/60%RHで貯蔵されたリン酸緩衝剤を含むアルカロイド(ニコチン)含有ロゼンジの長期安定性試験

バッチ	強度	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	18ヶ月
5A	1mg	96	102	101	95	97	—
5B	1mg	95	102	99	104	98	—
1A	2mg	103	98	99	97	98	100
1B	2mg	103	99	101	97	97	100
3A	4mg	98	95	98	95	97	97
3B	4mg	98	96	96	95	95	96

40

## 【 0 1 2 8 】

(比較データ)

二つの既知のニコチン含有製品の安定性を調べた。そのデータを下に示す。

## 【 0 1 2 9 】

## 【表 1 4】

25℃/60%RH

	バッチ番号	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
Niquitin CQロゼンジ2mg	031757	98.7%	95.2%	96.3%
Niquitin CQロゼンジ2mg	032871	95.7%	95.8%	97.5%
Niquitin CQロゼンジ4mg	032166	103.6%	96.9%	96.9%
Nicorette Gum 2mg	072546A	97.1%	104.0%	103.1%

【0130】

## 【表 1 5】

40℃/75%RH

	バッチ番号	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
Niquitin CQロゼンジ2mg	031757	98.7%	95.2%	93.9%
Niquitin CQロゼンジ2mg	032871	95.7%	95.8%	97.5%
Niquitin CQロゼンジ4mg	032166	103.6%	95.3%	95.2%
Nicorette Gum 2mg	072546A	97.1%	93.8%	100.3%

【0131】

(pH安定性)

リン酸塩で緩衝化されたロゼンジより調製された水溶液(5%)のpHを測定した。これらは、長期間にわたって優れたpH安定性を示すということが判明した。得られた結果を、表16および17に示す。そのデータは、表18および19に示されるクエン酸緩衝系の場合より良好な安定性を示している。

【0132】

用いられたリン酸緩衝剤は、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三ナトリウムおよび他のアルカリ土類金属リン酸塩およびそれらの水和塩、の内の一つ、または二つまたはそれを超える組合せであった。

【0133】

## 【表 1 6】

25℃/60%RHで貯蔵されたリン酸緩衝剤を含むアルカロイド(ニコチン)含有ロゼンジのpH安定性。

バッチ	強度	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	18ヶ月
5A	1mg	8.1	8.0	8.2	8.0	8.3	—
5B	1mg	8.2	8.1	8.2	8.1	8.5	—
1A	2mg	8.0	8.2	8.0	8.0	8.0	8.2
1B	2mg	8.4	8.5	8.0	8.5	8.5	8.3
3A	4mg	8.3	8.2	8.0	8.1	8.4	8.1
3B	4mg	8.4	8.4	8.4	8.3	8.5	8.4

【0134】

10

20

30

40

## 【表 17】

25℃/60%RHで貯蔵されたクエン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジのpH安定性。

バッチ	強度	0ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
LF6	2mg	7.1	6.9	6.7

## 【0135】

## 【表 18】

40℃/75%RHで貯蔵されたリン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジのpH安定性。

バッチ	強度	0ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
5A	1mg	8.1	8.0	8.1	8.0	8.0
5B	1mg	8.2	8.2	7.9	8.0	8.1
1A	2mg	8.0	8.2	8.3	8.2	8.0
1B	2mg	8.4	8.6	8.3	8.5	8.2
3A	4mg	8.3	8.4	8.2	8.2	8.0
3B	4mg	8.4	8.5	8.3	8.4	8.2

10

20

## 【0136】

## 【表 19】

40℃/75%RHで貯蔵されたクエン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジのpH安定性。

バッチ	強度	0ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
LF6	2mg	7.1	6.7	6.5	6.2

## 【0137】

（水分含量）

ロゼンジの水分含量を、安定性研究中に評価した。リン酸緩衝化アルカロイド（ニコチン）ロゼンジおよびクエン酸緩衝化アルカロイドロゼンジの水分含量について得られたデータを、表20および21に示す。

30

## 【0138】

ロゼンジは、105 で24時間後の乾燥減量によって決定される全ロゼンジ重量の9~15%の水分含量であって、貯蔵中に安定であるこの水分含量を目標として製造した。

## 【0139】

## 【表 20】

25℃/60%RHで貯蔵されたリン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジの水分含量

バッチ	強度	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	18ヶ月
5A	1mg	10.5%	11.4%	10.0%	9.5%	12.2%	—
5B	1mg	12.7%	12.5%	10.8%	9.9%	12.9%	—
1A	2mg	11.5%	10.1%	10.0%	11.6%	11.8%	10.7%
1B	2mg	11.3%	13.9%	9.9%	13.4%	14.2%	10.5%
3A	4mg	11.3%	11.6%	10.4%	11.7%	12.1%	10.6%
3B	4mg	10.8%	10.9%	10.0%	11.4%	11.3%	10.8%

40

50

## 【 0 1 4 0 】

## 【表 2 1】

25℃/60%RHで貯蔵されたクエン酸緩衝剤を含むアルカロイド（ニコチン）含有ロゼンジの水分含量

バッチ	強度	0	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月
Prov 2	2mg	9.4%	10.6%	10.4%	9.8%	15.0%	15.9%
Prov 4	2mg	12.9%	13.7%	12.8%	12.2%	16.0%	16.1%
Prov 6	4mg	13.0%	14.1%	12.2%	12.5%	14.9%	15.9%
Prov 8	4mg	14.7%	14.6%	11.7%	14.5%	14.0%	15.9%

10

## 【 0 1 4 1 】

（実施例 9 ~ 1 4）

ロゼンジを、実施例 1 の変法を用いて製造したが、この場合、活性物質を、超微粉かまたは、エタノール性溶液または水溶液として配合物に加えた。実施例 9 ~ 1 1 の場合、薬物はオンダンセトロンであったが、その薬物を、粉末またはエタノール性溶液として加えた。実施例 1 2 ~ 1 4 の場合、薬物はコハク酸スマトリプタンであったが、その薬物を、粉末または水溶液として加えた。

## 【 0 1 4 2 】

それらロゼンジは、マトリックスについて生理学的なまたは安定性を増強する pH 値に達するように、緩衝剤を含んでおよび含むことなく製造した。

20

## 【 0 1 4 3 】

（実施例 9）

次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。

## 【 0 1 4 4 】

## 【表 2 2】

オンダンセトロン	4mg/8mg (塩酸塩として)
アカシアガム	250mg~400mg
キシリトール	50~200mg
ソルビトール	80~250mg
水	40~80mg
フレーバー	5~15mg
着色剤	3~5mg

30

苦味減少剤（0.1~20mg）を含有または不含

## 【 0 1 4 5 】

（実施例 1 0）

次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。

40

## 【 0 1 4 6 】

## 【表 2 3】

オンダンセトロン	4mg / 8mg (塩酸塩として)
アカシアガム	250mg ~ 400mg
キシリトール	50 ~ 200mg
イソマルト	80 ~ 250mg
水	40 ~ 80mg
フレーバー	5 ~ 15mg
着色剤	3 ~ 5mg
苦味減少剤 (0.1 ~ 20mg) を含有または不含	

10

## 【0147】

(実施例11)

次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。

## 【0148】

## 【表 2 4】

オンダンセトロン	4mg / 8mg (塩酸塩として)
アカシアガム	250mg ~ 400mg
キシリトール	50 ~ 200mg
マルチトール	80 ~ 250mg
水	40 ~ 80mg
フレーバー	5 ~ 15mg
着色剤	3 ~ 5mg
苦味減少剤 (0.1 ~ 20mg) を含有または不含	

20

30

## 【0149】

(実施例12)

次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。

## 【0150】

## 【表 2 5】

スマトリプタン (コハク酸塩として)	50mg / 100mg	
アカシアガム	300mg ~ 500mg	
キシリトール	100 ~ 200mg	
ソルビトール	100 ~ 300mg	
水	50 ~ 100mg	10
フレーバー	5 ~ 15mg	
着色剤	3 ~ 5mg	
苦味減少剤 (0.1 ~ 20mg) を含有または不含		

## 【0151】

(実施例 13)

次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。

## 【0152】

## 【表 2 6】

20

スマトリプタン (コハク酸塩として)	50mg / 100mg	
アカシアガム	300mg ~ 500mg	
キシリトール	100 ~ 200mg	
イソマルト	100 ~ 300mg	
水	50 ~ 100mg	
フレーバー	5 ~ 15mg	30
着色剤	3 ~ 5mg	
苦味減少剤 (0.1 ~ 20mg) を含有または不含		

## 【0153】

(実施例 14)

次の構成成分を有するロゼンジを、上記のように製造した。

## 【0154】

## 【表 27】

スマトリプタン (コハク酸塩として)	50mg / 100mg
アカシアガム	300mg ~ 500mg
キシリトール	100 ~ 200mg
マルチトール	100 ~ 300mg
水	50 ~ 100mg
フレーバー	5 ~ 15mg
着色剤	3 ~ 5mg
苦味減少剤 (0.1 ~ 20mg) を含有または不含	

10

## 【産業上の利用可能性】

## 【0155】

本発明は、したがって、薬物の制御された口腔内放出およびデリバリー用のロゼンジおよびそれらの製造方法を提供する。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 K 31/465 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/465	
<b>A 6 1 K 31/4178 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4178	

(72)発明者 タスコ, ピーター

イギリス国ハートフォードシャー エスジー 1・4 キューティー, スティーブネージ, ウェッジウ  
ッド・ウェイ, レゾリューション・ケミカルズ・リミテッド

Fターム(参考) 4C076 AA49 AA94 BB01 CC01 CC16 DD26 DD30 DD37 DD38 EE30  
EE53 EE58 FF04 FF06 FF31  
4C084 AA17 MA35 MA52 NA12 ZA08 ZA71  
4C086 AA01 AA10 BC20 BC38 GA07 MA03 MA05 MA35 NA12 ZA08  
ZA71