

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-519770

(P2006-519770A)

(43) 公表日 平成18年8月31日(2006.8.31)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-500257 (P2006-500257)  
 (86) (22) 出願日 平成16年3月11日 (2004. 3. 11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年11月8日 (2005. 11. 8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2004/001037  
 (87) 国際公開番号 W02004/080382  
 (87) 国際公開日 平成16年9月23日 (2004. 9. 23)  
 (31) 優先権主張番号 0305579. 5  
 (32) 優先日 平成15年3月11日 (2003. 3. 11)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 0328023. 7  
 (32) 優先日 平成15年12月3日 (2003. 12. 3)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 502042779  
 アラキス リミテッド  
 イギリス国、シービー10 1エックスエル  
 エセックス、サフロン ワルデン、リ  
 トル チェスターフォード、チェスターフ  
 ォード リサーチ パーク  
 (74) 代理人 100105647  
 弁理士 小栗 昌平  
 (74) 代理人 100105474  
 弁理士 本多 弘徳  
 (74) 代理人 100108589  
 弁理士 市川 利光  
 (74) 代理人 100115107  
 弁理士 高松 猛

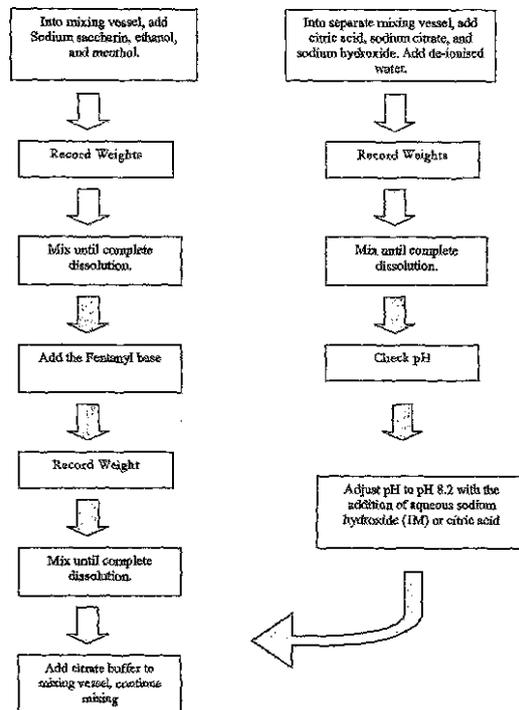
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規組成物

(57) 【要約】

【課題】 舌下投与に適合された、噴射剤なしのフェンタニルのスプレー製剤を提供する。

【解決手段】 本発明は、フェンタニルの製剤、特に舌下デリバリーに適したポンプスプレー製剤に関する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

製薬液体スプレー製剤であって：

- (a) フェンタニルまたは製薬上許容されるその塩；
- (b) 担体としての水；および
- (c) フェンタニルまたは製薬上許容されるその塩の溶解度を水中において増大するべく十分な量の極性有機溶媒、  
を含む製剤。

## 【請求項 2】

フェンタニルが遊離塩基として存在する、請求項 1 の製剤。

10

## 【請求項 3】

前記製剤が部分的に加圧される、請求項 1 または請求項 2 の製剤。

## 【請求項 4】

フェンタニルまたは製薬上許容されるその塩が、 $0.1 \text{ mg/ml} \sim 10 \text{ mg/ml}$  の濃度において存在する、先行する請求項のいずれか 1 項による製剤。

## 【請求項 5】

前記極性有機溶媒が、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、またはポリエチレングリコール、およびそれらの混合物から選ばれる、先行する請求項のいずれか 1 項による製剤。

## 【請求項 6】

前記極性有機溶媒がエタノールである、請求項 5 の製剤。

20

## 【請求項 7】

前記極性有機溶媒が、 $6 \sim 50\% \text{ w/w}$  の量で存在する、先行する請求項のいずれか 1 項による製剤。

## 【請求項 8】

前記極性有機溶媒が、 $35 \sim 42\% \text{ w/w}$  の量で存在する、請求項 7 による製剤。

## 【請求項 9】

前記製剤が緩衝される、先行する請求項のいずれか 1 項による製剤。

## 【請求項 10】

前記製剤がクエン酸緩衝液により緩衝される、請求項 9 の製剤。

30

## 【請求項 11】

前記製剤が  $7.4$  と  $8.5$  の間の pH を有する、先行する請求項のいずれか 1 項による製剤。

## 【請求項 12】

前記製剤が約  $8.2$  の pH を有する、請求項 11 による製剤。

## 【請求項 13】

甘味料を含有する、先行する請求項のいずれか 1 項による製剤。

## 【請求項 14】

前記甘味料がサッカリンである、請求項 13 の製剤。

## 【請求項 15】

前記甘味料がサッカリンナトリウムである、請求項 13 の製剤。

40

## 【請求項 16】

メントールを含有する、先行する請求項のいずれか 1 項による製剤。

## 【請求項 17】

スプレーとしての舌下投与用の、先行する請求項のいずれか 1 項による製剤。

## 【請求項 18】

痛みの治療における、または鎮痛の方法としての使用のための、先行する請求項のいずれか 1 項による製剤。

## 【請求項 19】

前記製剤がスプレーとして舌下投与される、請求項 18 の製剤。

50

## 【請求項 20】

鎮痛用または痛みの治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項の製剤の使用。

## 【請求項 21】

前記製剤がスプレーとして舌下投与される、請求項 20 の使用。

## 【請求項 22】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項の製剤の複数の用量分を含有する密閉容器。

## 【請求項 23】

ガラスで作製される、請求項 22 の容器。

## 【請求項 24】

計量ポンプ、アクチュエータ、およびチャネリング装置を具備した、請求項 22 または請求項 23 の密封容器を含む、定量ディスペンシング装置。

10

## 【請求項 25】

直立方向の容器を用いたディスペンセーション（取出し）に適合された定量チャンバーを含んでおり、前記定量チャンバーが、ディップチューブにより、バルク製剤と通じている、請求項 24 の定量ディスペンシング装置。

## 【請求項 26】

スプレーとしての製剤の舌下投与に適合された、請求項 24 または請求項 25 の定量ディスペンシング装置。

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、フェンタニルの製剤、特に舌下デリバリーに適したポンプスプレー製剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

フェンタニルは麻薬性アルカロイドであり、長年にわたり麻酔剤および鎮痛剤として、特に中程度～激しい痛みの治療において使用されてきた。疼痛緩和のため、特に他の治療法を受けつけない痛みの治療においては、疑う余地もなく有効であるにもかかわらず、治療におけるフェンタニルの使用については、臨床管理上多くの問題点がある。

30

## 【0003】

このような問題点の中で最も重要であるのは、フェンタニルの重い副作用の可能性である。それは一般に知られている麻薬剤よりもはるかに強く、それゆえ、確立された治療上の有効範囲内でそれが使われていることを確認すること、および推奨量を超えたセルフメディケーションの証拠について患者をモニターすることが必要である。フェンタニルの過量投与は、望ましくない、かつ実際に命にかかわる多くの副作用、特に低換気および呼吸抑制をもたらす可能性がある。

## 【0004】

治療される症状の性質のため、無痛の開始は、安全パラメータに適合する投薬の後、直ちに起こることが非常に望ましい。さらに、作用開始の遅れは、すでに前文に説明された、過量投与の必然的なリスクを伴うもう一回分の投薬量を取るよう、患者を駆り立てるかもしれない。

40

## 【0005】

多くの薬物投与経路は、迅速な作用開始に関連づけられることが可能である。たとえば、国際特許出願 WO 90 / 07333（ライカー・ラブズ（Riker Labs））は、フェンタニルのエアロゾル製剤を記述したが、それらは吸入に適合されている。しかしながらライカーの製剤は、ヒドロフルオロカーボン噴射剤の使用、および定量噴霧式吸入器によって果たされるデリバリー、といった欠点がある。前者の場合、欠点は、投与時に口の前へ跳ね返りを生じる結果となる高速度や、吸入のリスクである投与時の冷感覚を含み、後者については、患者による呼吸および実施の注意深い連係である。定量噴霧式吸入器が使用

50

される場合、デリバーされた用量のかなりの割合が、咽頭の背部に衝突する傾向があり、そこでは、それは気道内へ進むよりもむしろ嚥下される。したがって、この薬物投与の薬理学は、投与後の不十分なバイオアベイラビリティのため予測不能であるか、または二相性プロフィール（吸入された用量の結果としての速い初期のフェンタニルの到来、および経口吸収による後期効果）によって特徴づけられるのかもしれない。さらに、バルク製剤の製造は、強力な麻薬性鎮痛剤を含有する大量の加圧された揮発性噴射剤の調製を含む。したがって、安全な製造を確保するために必要な予防策はめんどろであり費用がかかる。

【0006】

WO95/31182（アラディグム・コープ（Aradigm Corp））は、肺性の経路による患者への投与のために意図された、エアロゾル噴射剤中のフェンタニルの溶液製剤を記述している。

10

【0007】

WO01/97780（ファーマソル社（pharmasol Ltd））は、舌下エアロゾル投与用の、噴射剤中のフェンタニル遊離塩基の溶液製剤、典型的にはHFA134aを記載している。

【0008】

WO00/47203（MQSインク（MQS Inc））は、経口吸収エンハンサーを用いた口腔内投与用のクエン酸フェンタニルの製剤を記載している。

【0009】

これらの先行技術のフェンタニル製剤は、噴射剤を用いており、前述の欠点がある。

20

【0010】

水およびリン酸緩衝液を用いた、鼻腔内投与用の、いくつかの水性フェンタニル製剤が記述されている（ピーチ（Peach, M. J.）、リム（Lim, C. B.）、バンクス（Banks, S. L.）、ラクリッジ（Rucklidge, M. W. M.）、&ドハーティ（Doherty, D. A.）著、「アナesthesia（Anaesthesia）」、2003年、第58巻、第8号、p. 740 - 744、およびリム（Lim）ら著、「ジャーナル・オブ・ファーマシー・プラクティス・リサーチ（J Pharm Practice Research）」、2003年、第33巻、p. 59 - 63）が、かかる製剤は、この経路による中程度～長時間の使用に伴う鼻腔刺激という問題に悩む可能性があり、このことは望ましくない。ワインバーグ（Weinberg）ら著、「クリニカル・ファーマコロジー・アンド・セラピューティクス（Clin Pharmacol Therap）」、1988年、第44巻、p. 335 - 342は、水およびリン酸緩衝液を用いた舌下投与用のフェンタニル製剤を開示しているが、こうした製剤はスプレーとしての使用には支持されなかった。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

慎重に選ばれた薬物の舌下粘膜への適用が、結果的に迅速な作用開始を生じる、血流への薬物の非常に迅速な透過をもたらす得る投与経路を提供することは周知である。組成物を舌下に投与する数多くの方法が知られている。たとえば、錠剤または液体は、嚥下の前に舌下に保持されてよい。もう一つの方法はスプレーデリバリーである。様々なタイプの舌下投与のうち、スプレーデリバリーは、たとえば、ロゼンジのように、長時間にわたり組成物を舌下に保持することを必要としないこと、および嚥下される（および、消化管からの遅延された方法で血流に入るかもしれない）物質の量を低減することから好ましい。製薬組成物、たとえば、フェンタニルロゼンジは、唾液分泌の増加を引き起こし、そのことが望ましくない薬剤物質の嚥下を促進する。スプレーデリバリーは、体積が少なく舌下粘膜をターゲットする能力があり、このことをほとんど緩和する。舌下投与に適合された、噴射剤なしのフェンタニルのスプレー製剤は、まだ記述されていない。

40

【0012】

本発明の目的は、上記の欠点のいくつかまたはすべてを回避するかまたは緩和する製剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

50

## 【0013】

従って、本発明の第一の観点によれば、組成物が部分的に加圧されたスプレー製剤であって：

(a) フェンタニルまたは製薬上許容されるその塩；

(b) 担体としての水；および

(c) フェンタニルまたは製薬上許容されるその塩の溶解度を水中において増大するべく十分な量の極性有機溶媒、  
を含む製薬組成物が提供される。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

本発明の製剤は、好ましくはスプレーとして舌下に投与される。製剤は、敏感な舌下粘膜へ投与された場合十分に耐えられ、かつ舌下スプレー投与は結果としてフェンタニルの治療効果の迅速な開始を生じることが可能である。

## 【0015】

本発明の製剤はまた、好ましくは何ら噴射剤がない。

## 【0016】

とりわけ、これらの製剤の利点は、水をベースとしていることにより、上記のような加圧されたハイドロフルオロカーボン噴射剤の使用に関連した問題点を回避していることである。製剤は部分的に加圧され、揮発性クロロフルオロカーボン（たとえば、噴射剤12）、揮発性ハイドロフルオロアルカン（たとえば、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン、および1, 1, 1, 2, 3, 3, 3, - ヘプタフルオロ - n - プロパン）、および揮発性アルカン（たとえば、プロパン、ブタン）といった噴射剤、および、周囲温度および気圧においてかなりの蒸気圧をもつ他の物質がない。

## 【0017】

本発明の一つの態様においては、製剤は懸濁物よりもむしろ溶液である。権濁物をスプレーすることは可能ではあるが、ほとんどの懸濁物が沈殿するという事実は、投薬された用量中に含まれる活性薬剤の量が変わりやすいことを意味しており、このことは非常に好ましくない可能性がある。懸濁物の沈殿の影響は、スプレーする前に組成物を振盪することによりある程度軽減されることは可能であるが、いくつかの懸濁物は非常に速やかに沈殿するため、用量間の活性薬剤含有量には変動の可能性がなお存在する。

## 【0018】

さらに、本発明の製剤は、長期間の良好な物理的および化学的安定性によって特徴づけられる。

## 【0019】

フェンタニルは製薬上許容される塩の形状で使用されてよく、それは極性有機溶媒とともに水に可溶性である。適当な塩は、塩酸塩、塩化物、硫酸塩、酒石酸塩、およびクエン酸塩を含む。好ましくは、フェンタニルは遊離塩基として使用される。

## 【0020】

好ましくは、フェンタニルまたは製薬上許容されるその塩は、0.1 mg/ml ~ 10 mg/ml、好ましくは0.5 mg/ml ~ 4.4 mg/mlの濃度において製剤中に使用される（重量がフェンタニルの遊離塩基の重量として表される場合）。

## 【0021】

フェンタニルか、または製薬上許容されるその塩の溶解度を水中において増大するべく用いられてよい極性有機溶媒の実例は、エタノールのような低級アルコール（たとえば、C<sub>2-4</sub>アルコール）；グリセロールおよびプロピレングリコールのような低級ポリオール（たとえばC<sub>2-4</sub>ポリオール）；およびPEG 200およびPEG 400といったポリエチレングリコールを含む。

## 【0022】

上記の物質の混合物が使用されてよい。好ましい極性有機溶媒はエタノールである。

## 【0023】

10

20

30

40

50

本発明のもう一つの態様においては、製剤はエタノールを含まない。実際、製剤は実質的に何らアルコールを含まないか、または完全にアルコールフリーでもよい。

【0024】

組成物がアルコールフリーである場合には、使用される担体は好ましくはポリオールである。好ましいポリオールは、ポリエチレングリコールおよびグリセロールを含む。

【0025】

一般に、フェンタニルか、または製薬上許容されるその塩を適切に可溶化するべく、必要な最少（または必要量をわずかに超える）量の極性有機溶媒を用いること、および予想される使用または暴露の条件下に、フェンタニルが溶液中に残留するようにすることが望ましい。

10

【0026】

極性有機溶媒の濃度は、6と50%の間、好ましくは20~45%、特に35~42%の範囲内である。

【0027】

好ましくは、水はUSP（米国薬局方）またはEP（欧州薬局方）の「精製水」の基準を満たす。

【0028】

クレームされた製剤の特性が、多くの付加的な製剤組成物をそれに含有させることにより、改良されてよいことも見出されている。

【0029】

したがって、本発明の一つの態様においては、製剤中の水は、水性緩衝液の形状で存在する。緩衝液は、好ましくは製剤のpHをpH7.4~8.5に、好ましくは8.0~8.5に、さらに好ましくは8.1~8.3に、もしくは約8.2に適合させる。より高いpH値においては、本発明者らは、製剤のバイオアベイラビリティがより低いpH値（たとえば、pH6付近）に関して改善されることを見出している。実例となる緩衝系は、酢酸ナトリウム/酢酸、酢酸アンモニウム/エデト酸二ナトリウム、ホウ酸/水酸化ナトリウム、オルトリン酸/水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム/炭酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム/クエン酸（英国薬局方より引用）を含む。好ましいのは、クエン酸緩衝液、たとえば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、および水酸化ナトリウムを含有している緩衝液の使用である。

20

【0030】

本発明の製剤の水性成分（水またはさらに好ましくは水性緩衝液）の濃度は、好ましくは50~94%、さらに好ましくは55~80%、および特に58~65%である。

【0031】

以下の一以上の成分が製剤に含まれることが望ましい。

1) 甘味料、着香料または味付け剤（患者の許容性を改善するため）、たとえば、バニラ、パイナップル、メントール、サッカリン、およびサッカリンナトリウム。

2) 保湿剤（患者の快適さを改善し、エタノールおよび他の極性有機溶媒の乾燥傾向を克服するため）、たとえばパイナップル抽出物、ラノリン、ポリプロピレングリコール、およびポリエチレングリコール。

40

3) 浸透促進剤（治療効果を改善するため）、たとえばメントール。

4) 粘膜付着剤（粘膜上の滞在時間を増大するため）、たとえばカルボキシビニルポリマー、キトサン、ポリアクリル酸、ゼラチン、およびポリビニルピロリドン。

5) 保存料（微生物汚染に対する長期間の耐性を改善するため）、たとえばエタノール、メタ重亜硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、およびニパス（Nipas）。

6) 酸化防止剤、たとえば、没食子酸アルキル（Alkyl Gallates）、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、ノルジヒドログアイアレチン酸、トコフェロール、アスコルビン酸、およびメタ重亜硫酸ナトリウム。

7) 陰イオン界面活性剤、たとえば、ステアリン酸マグネシウム、セトステアリル硫酸ナ

50

トリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、硫酸化ヒマシ油、オレイン酸ナトリウム、ステアシルフマル酸ナトリウム、およびテトラデシル硫酸ナトリウム。

8) 非イオン性界面活性剤、たとえば、モノステアリン酸グリセリン、マクロゴール・セトステアリルエーテル、ポロキサマー、ステアリン酸ポリオキシル、ポリソルベート、ソルビタンエステル、ショ糖エステル、チロキサポール、モノステアリン酸プロピレングリコール、キラヤ、ポリオキシル・ヒマシ油、ノンオキシノール、レシチンおよび誘導体、オレイン酸および誘導体、オレイルアルコールおよび誘導体。

9) 発砲剤、たとえば、アルギン酸および塩、アルギン酸プロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、セトステアリル硫酸ナトリウム、カルボマー、ヒドロキシエチルセルロース。

10

#### 【0032】

前文に提案された化合物のいくつかは、他の目的のため、本発明の組成物中にすでに含有されていてもよい。適当な保湿剤は、たとえば、グリコール、特にプロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール、グリセロール、メチルセルロース、ハイプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、および多くの他の置換セルロールといった極性有機溶媒を含む。

#### 【0033】

製剤の許容性および他の性質を改善する可変性の成分は、メントールである。メントールは、製剤に風味を添えるばかりでなく、保湿効果も有する。それはまた浸透促進剤としての効果も有してよい。好ましくは、メントールは0.25%~7.5%の濃度範囲で使用される。

20

#### 【0034】

メントールの一つの特別の利点は、フェンタニルを劣化させるペパーミントオイル(メントールはその一成分である)とは異なり、スプレー製剤においてフェンタニルと適合性である。

#### 【0035】

本発明の一つの態様においては、製剤は甘味料を含有する。好ましい甘味料は、サッカリンか、またはサッカリンナトリウムのような製薬上許容されるその塩である。好ましくは、サッカリンナトリウムまたはその製薬上許容される塩の濃度は、約0.1~0.5%、たとえば、約0.28%である。

30

#### 【0036】

好ましくは、製剤はサッカリンを含有する。驚いたことに、本発明者らは、サッカリンを含有する製剤の長期間の安定性が、サッカリンナトリウムを含有するものの安定性よりも良好であることを見出した。

#### 【0037】

エタノールが存在する場合には、その保存性の特性により、一般に製剤中に保存料を含む必要がないことが見出されている。

#### 【0038】

本発明の製剤は、鎮痛において、また痛みの治療において有用である。本発明のさらなる観点においては、本発明の第一の観点による製剤は、中程度~激しい痛みの治療における使用のために提供される。本発明のさらなる観点においては、鎮痛のためまたは痛みの治療のための薬物の製造における、本発明の製剤の使用が提供される。一つの態様においては、痛みの治療のための、製薬上有効な量の本発明の製剤が使用される。

40

#### 【0039】

本発明による製剤は、好ましくは、定量ポンプを具備した密封容器を含むポンプスプレー装置中に、複数の用量分を含有しているバルク溶液としてパッケージされる。したがって、本発明の一つの観点として、本発明者らは、本発明による製剤の複数用量分を含有する密封容器を提供する。容器は、好ましくは20~200の間の用量を含有する。実例となる容器は、プラスチック、ガラス、および金属(たとえば、アルミニウム)から作成されるが、ガラス容器が好ましい。ガラス容器は、容器の内容物を見ることができ(す

50

なわち、内容物が使い尽くされようとする時を視覚的に見極めることが可能である)、という利点がある。さらに、ガラス容器は不正使用を受けにくく、そのことは麻醉性物質に対する重要な配慮である。

【0040】

もう一つの態様においては、単一または複数の用量分の、本発明の製剤を含有する、単一または多使用装置が描かれる。

【0041】

好ましくは、ガラス容器は、粉碎を防止するべく、適当な成形されたプラスチックフィルムで外面をコートされることが可能である。たとえば、フィルムはポリプロピレンからなってよい。材料は着色され、UN吸収剤を含有してよい。任意に、容器の内面は、製品の安定性を増大するべくコートされることが可能である。コーティングはポリマーおよびラッカーを含むが、二酸化シリコンもまた容器内側を不活性コーティングで裏打ちするべく用いられることが可能である。

10

【0042】

本発明のもう一つの観点は、定量ポンプ、アクチュエータ、およびチャネリング装置を具備した、本発明の製剤を含有する密封容器を含む、定量ディスペンシング装置である。定量ディスペンシング装置は、好ましくは舌下投与に適合される。

【0043】

適当な定量ポンプは、直立または逆向きの容器を用いたディスペンセーション(取出し)に適合されたものを含む。好ましくは、定量チャンバーは、直立方向にある容器を用いたディスペンセーションに適合されているが、その理由は、これが舌下投与を容易にするからである。したがって、定量チャンバーは、ディップチューブにより、バルク製剤と通じていることが可能である。

20

【0044】

実例となる定量ポンプは、ヴァロア(Valois)により製造され、国際特許出願番号WO 01/66089に例示されたものである。

【0045】

定量ポンプは、好ましくは、ディップチューブを具備した非ベンチング型である。かかる非ベンチング型定量ポンプは、たとえば、100 $\mu$ lの定量チャンバー容量を有してよい。構成材料は、ポリプロピレンおよびポリエチレンを含む。適当なシーリング材料、たとえば、この目的にかなった熱可塑性クリップガスケットが使用されることが可能である。さらに、特にガラス容器上に圧着する目的で設計された適当なアルミニウムフェルールが適宜使用されてよい。好ましくは、適当なグレードのステンレス鋼スプリングが適用可能である。

30

【0046】

好ましくは、アクチュエータは、舌下的に有効な容量をデリバリーするべく設計されることが可能である。パッケージは、ロックアウトシステムの装備により、患者によるコンプライアンス(服薬遵守)を促進するべくさらに向上されてよい。

【0047】

典型的には、患者は1~4回の操作、たとえば1または2回のスプレーポンプからの操作による舌下投与によって治療される。舌下スプレーデリバリーのもう一つの利点は、一回の操作により、必要とされる1または2容量によって患者を容易に滴定する能力である。このことは、他の形状の薬物デリバリー(パッチ、ロゼンジ、錠剤、坐剤)についてはそうではない。

40

【0048】

本発明による、いくつかの製剤および充填された容器を調製するための可能な方法の一つが、説明の目的のため、図に示されている。

【0049】

図1は、400 $\mu$ gのフェンタニルを含む製剤の調製法の第一の段階を示しているフローチャートである。

50

## 【0050】

図2は、この方法の第二の段階を示しているフローチャートである。

## 【0051】

本発明の他の製剤は、類似の方法か、または当業者に周知の方法により調製されてよい。

## 【0052】

本文に示された重量パーセントは、w/wで表される。

## 【0053】

本発明の製剤および製品は、よりよい物理的および化学的安定性を有しており、より環境に優しく、より便利または安全に患者へ投与され、より便利または安全に製造され、より経済的に製造され、先行技術の製剤および方法に対し別の利点を有する。 10

## 【実施例】

## 【0054】

本発明は、次に、以下の実施例を参照して説明される：

(全般)

クエン酸緩衝液が使用される場合に含まれる：

クエン酸 2.0%

クエン酸ナトリウム 1.0%

水酸化ナトリウム 1.0%

水を加えて100%とする 20

pH 8.2 (NaOHで調整)

## 【0055】

実施例1

製剤(容器あたり)：

フェンタニル塩基 0.0280g

サッカリン 0.0177g

無水エタノール 2.8336g

メントール 0.0531g

クエン酸緩衝液 4.1516g

ターゲット用量は操作あたり400μgである。 30

## 【0056】

実施例2

製剤(容器あたり)：

フェンタニル塩基 0.0280g

サッカリンナトリウム 0.0198g (サッカリン0.0177gに相当)

無水エタノール 2.8336g

メントール 0.0531g

クエン酸緩衝液 4.1516g

ターゲット用量は100μlの操作あたり400μgである。 40

## 【0057】

実施例3

製剤(容器あたり)：

フェンタニル塩基 0.0280g

サッカリン 0.0177g

無水エタノール 2.8336g

クエン酸緩衝液 4.2047g

ターゲット用量は100μlの操作あたり400μgである。

## 【0058】

実施例4

製剤(容器あたり)：

フェンタニル塩基 0.0280 g  
 サッカリンナトリウム 0.0198 g ( サッカリン 0.0177 g に相当 )  
 無水エタノール 2.8336 g  
 水 4.2026 g  
 ターゲット用量は 100  $\mu$ l の操作あたり 400  $\mu$ g である。

## 【0059】

## 実施例 5

製剤 ( 容器あたり ) :

フェンタニル塩基 0.0140 g  
 サッカリンナトリウム 0.0198 g ( サッカリン 0.0177 g に相当 )  
 無水エタノール 2.8336 g  
 メントール 0.0531 g  
 クエン酸緩衝液 4.1656 g  
 ターゲット用量は 100  $\mu$ l の操作あたり 200  $\mu$ g である。

10

## 【0060】

( 製剤のパッケージング )

実例となる製剤は、適当にコートされたガラス容器内へパッケージされ、適当な非ベンチング定量噴霧式ポンプを具備されてよい。舌下デリバリーに適したアクチュエータが具備されてよい。

## 【0061】

20

( 試験データ )

実施例 1 の製剤は、以下の試験を受けた。

ユニットは、5、25 / 60% RH、30 / 65% RH、および 40 / 75% RH において安定貯蔵された。各試験につき三つの重複測定が査定された。

## 【0062】

a) 外観 ( 透明度を含む )。

観察が行なわれ、結果が記録された。

b) 排出された用量の平均重量 ( ショット重量 )

各ユニットは、試験スプレーの前後に秤量される。これらの測定値から、差計算により平均ショット重量が算定される。

30

c) pH

pH は、条件ごとに各時点で単一のユニットについて測定される。ユニットは制御された条件下に開かれ、pH は pH メーターの利用により測定される。

d) 分解産物

各ユニットから製剤試料が採取され、HPLC アッセイにより分解産物が調べられた。結果は「なし」、< 0.1% ( 同定されず )、または同定された分解産物のパーセントとして記録された。

## 【0063】

結果は以下の通りであった :

## 【0064】

40

【表 1】

試験 (内訳)	条件A	条件B	条件C	条件D
外観 (透明、粒子なし、無色)	合格	合格	合格	合格
ショット重量 (90~110mg)	合格	合格	合格	合格
pH(7.7~8.7)	8.2	8.2	8.2	8.2
分解産物A	ND	ND	ND	<0.1%
分解産物B	ND	ND	ND	0.1~0.5%

10

## 【0065】

実施例2の製剤は、以下の結果をもつ同様の試験を受けた：

## 【0066】

【表 2】

試験	条件A	条件B	条件C	条件D
外観 (透明、粒子なし、無色)	合格	合格	合格	合格
ショット重量 (90~110mg)	合格	合格	合格	合格
pH(7.7~8.7)	8.3	8.3	8.3	8.3
分解産物A	ND	ND	ND	<0.1%
分解産物B	ND	ND	ND	<0.1%

20

## 【0067】

条件A：2~8、周囲湿度

条件B：25、相対湿度60%

条件C：30、相対湿度60%

条件D：40、相対湿度75%

30

## 【0068】

外観：すべての試料は透明無色であり、粒子はなかった。

ショット重量：すべての試料はターゲット内にあった。

pH：安定(8.2~8.3)。

含水率：許容可能。

分解産物AおよびB：検出されず。

## 【0069】

これらの結果から、試験された本発明の製剤が優れた物理および化学的安定性を実証することが結論された。

40

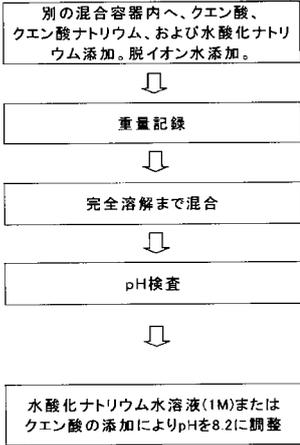
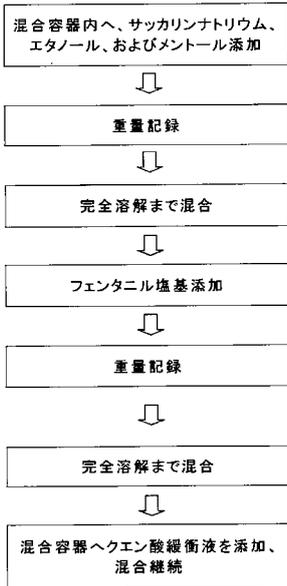
## 【図面の簡単な説明】

## 【0070】

【図1】図1は、400 $\mu$ gのフェンタニルを含む製剤の調製法の第一の段階を示しているフローチャートである。

【図2】図2は、この方法の第二の段階を示しているフローチャートである。

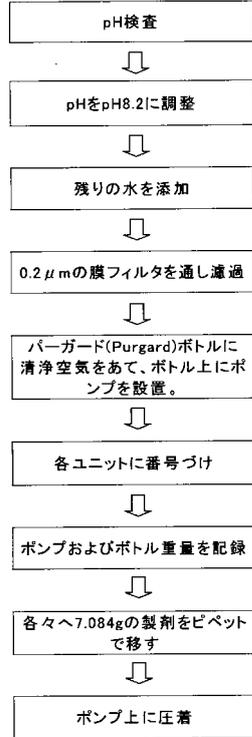
【 図 1 】



水酸化ナトリウム水溶液(1M)またはクエン酸の添加によりpHを8.2に調整



【 図 2 】



ポンプおよびボトル重量を記録



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB2004/001037
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/4468 A61K9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/47203 A (MQS) 17 August 2000 (2000-08-17)  claims page 4, line 10 - line 20 page 6, line 8 - page 7, line 6 page 10, line 7 - page 11, line 23 examples 2,6  ----- -/--	1-9, 17-22, 24,26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  9 December 2004		Date of mailing of the international search report  28/12/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Scarponi, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 In International Application No  
 PCT/GB2004/001037

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 958 379 A (J.REGENOLD ET AL.) 28 September 1999 (1999-09-28) claims 1,3,4,6-10,22-24 examples column 4, line 30 - line 63 column 5, line 3 - line 44 column 8, line 8 - line 12 column 8, line 52 - line 57 column 9, line 1 - line 4 column 9, line 32 - line 37 column 11, line 23 - line 31 -----	1-9, 17-22
X	US 2003/035831 A1 (P.MODI) 20 February 2003 (2003-02-20)  claims 1,5,6,12,14,20,22,28,30,32 examples paragraphs '0028!', '0031!', '0037!', '0039!', '0040!', '0042!', '0046!', '0050!', '0051!'           -----	1-3,5-7, 9,11, 17-22, 24,26
X,P	US 2003/185761 A1 (H.A.DUGGER ,III ET AL.) 2 October 2003 (2003-10-02)  claims 1-7,10,12-14 paragraphs '0016!', '0017!', '0038!', '0041!', '0047!', '0051!' - '0055!', '0057!', '0061!', '0062!', '0067!', '0068!', '0070!' paragraphs '0072!', '0074!', '0076!', '0080!', '0083!' - '0085!', '0088!' - '0092!' & WO 99/16417 A (FLEMINGTON) 8 April 1999 (1999-04-08) -----	1-9, 17-22, 24,26
Y	WO 02/051380 A (AUDIT) 4 July 2002 (2002-07-04) claims example 1 page 2, line 1 - line 14 page 5, line 10 -----	1-26
Y	WO 02/11778 A (UNIVERSITY OF KENTUCKY) 14 February 2002 (2002-02-14) claims page 22, line 13 - line 24 -----	1-26
Y	WO 00/16751 A (DIABACT) 30 March 2000 (2000-03-30) claims examples -----	1-26

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 In International Application No  
 PCT/GB2004/001037

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0047203 A	17-08-2000	AU 2879100 A	29-08-2000
		WO 0047203 A1	17-08-2000
		US 2002055496 A1	09-05-2002
US 5958379 A	28-09-1999	AT 223202 T	15-09-2002
		CA 2201358 A1	11-04-1996
		WO 9610389 A1	11-04-1996
		DE 19536244 A1	04-04-1996
		DE 19536245 A1	04-04-1996
		DE 19536246 A1	04-04-1996
		DE 59510358 D1	10-10-2002
		EP 0704206 A1	03-04-1996
		ES 2180599 T3	16-02-2003
		PT 704206 T	31-01-2003
		US 2003035831 A1	20-02-2003
US 6375975 B1	23-04-2002		
US 6312665 B1	06-11-2001		
US 6436367 B1	20-08-2002		
WO 2004016244 A2	26-02-2004		
AU 5811201 A	26-11-2001		
WO 0187268 A1	22-11-2001		
CA 2410065 A1	22-11-2001		
EP 1296648 A1	02-04-2003		
JP 2003533469 T	11-11-2003		
NZ 522524 A	25-07-2003		
US 2003157029 A1	21-08-2003		
AU 4674601 A	17-09-2001		
CA 2401942 A1	13-09-2001		
EP 1261320 A2	04-12-2002		
WO 0166085 A2	13-09-2001		
JP 2003525891 T	02-09-2003		
AT 243498 T	15-07-2003		
AU 760445 B2	15-05-2003		
AU 1851800 A	12-07-2000		
CA 2354148 A1	29-06-2000		
WO 0037051 A1	29-06-2000		
DE 69909127 D1	31-07-2003		
DE 69909127 T2	08-04-2004		
DK 1140019 T3	20-10-2003		
EP 1338272 A1	27-08-2003		
EP 1140019 A1	10-10-2001		
ES 2203227 T3	01-04-2004		
JP 2002532536 T	02-10-2002		
NZ 512188 A	25-10-2002		
PT 1140019 T	31-10-2003		
US 2003185761 A1	02-10-2003	WO 9916417 A1	08-04-1999
		WO 2004043428 A2	27-05-2004
		US 2004136913 A1	15-07-2004
		US 2004120896 A1	24-06-2004
		US 2003039680 A1	27-02-2003
		US 2003077227 A1	24-04-2003
		US 2003190286 A1	09-10-2003
		US 2003077228 A1	24-04-2003
		US 2003077229 A1	24-04-2003
		US 2003082107 A1	01-05-2003
		US 2003095925 A1	22-05-2003

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	International Application No
	PCT/GB2004/001037

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003185761	A1	US 2003095926 A1	22-05-2003
		US 2003095927 A1	22-05-2003
		US 2003211047 A1	13-11-2003
		US 2004062716 A1	01-04-2004
		US 2004136914 A1	15-07-2004
		US 2004136915 A1	15-07-2004
		US 2004141923 A1	22-07-2004
		US 2004120895 A1	24-06-2004
		AU 4894697 A	23-04-1999
		CA 2306024 A1	08-04-1999
		EP 1019019 A1	19-07-2000
		JP 2001517689 T	09-10-2001
WO 9916417	A 08-04-1999	WO 9916417 A1	08-04-1999
		AU 4894697 A	23-04-1999
		CA 2306024 A1	08-04-1999
		EP 1019019 A1	19-07-2000
		JP 2001517689 T	09-10-2001
		US 2003039680 A1	27-02-2003
		US 2003185761 A1	02-10-2003
		US 2003077227 A1	24-04-2003
		US 2003190286 A1	09-10-2003
		US 2003077228 A1	24-04-2003
		US 2003077229 A1	24-04-2003
		US 2003082107 A1	01-05-2003
		US 2003095925 A1	22-05-2003
		US 2003095926 A1	22-05-2003
		US 2003095927 A1	22-05-2003
		US 2003211047 A1	13-11-2003
		US 2004062716 A1	01-04-2004
		US 2004136913 A1	15-07-2004
		US 2004136914 A1	15-07-2004
		US 2004136915 A1	15-07-2004
		US 2004141923 A1	22-07-2004
		US 2004120895 A1	24-06-2004
		US 2004120896 A1	24-06-2004
WO 02051380	A 04-07-2002	DE 10064219 A1	11-07-2002
		WO 02051380 A1	04-07-2002
WO 0211778	A 14-02-2002	AU 6299201 A	18-02-2002
		WO 0211778 A1	14-02-2002
		US 2003077300 A1	24-04-2003
		US 2003206867 A1	06-11-2003
		US 2004115133 A1	17-06-2004
		US 2001055571 A1	27-12-2001
WO 0016751	A 30-03-2000	AT 247950 T	15-09-2003
		AU 764473 B2	21-08-2003
		AU 6492899 A	10-04-2000
		BG 105380 A	31-12-2001
		BR 9913948 A	12-06-2001
		CA 2345064 A1	30-03-2000
		CN 1328448 T	26-12-2001
		CZ 20011030 A3	12-09-2001
		DE 69910803 D1	02-10-2003
		DE 69910803 T2	17-06-2004
		DK 1115384 T3	22-12-2003

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	tional Application No
	PCT/GB2004/001037

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0016751	A	EE 200100176 A	15-08-2002
		EP 1115384 A1	18-07-2001
		ES 2207295 T3	16-05-2004
		HU 0103621 A2	28-02-2002
		JP 2002526440 T	20-08-2002
		JP 2004269545 A	30-09-2004
		NO 20011502 A	23-03-2001
		NZ 510646 A	30-04-2004
		PL 347467 A1	08-04-2002
		PT 1115384 T	30-01-2004
		RU 2232580 C2	20-07-2004
		WO 0016751 A1	30-03-2000
		SK 4012001 A3	08-10-2001
		TR 200100812 T2	23-07-2001
		US 6759059 B1	06-07-2004

---

## 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 P 23/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 23/00	
<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100090343

弁理士 濱田 百合子

(72) 発明者 ロス, カルヴィン

イギリス国 エヌエヌ6 9ユーエー ノーサンプトンシャー, ブリックスウォース, ブリックスウォース インダストリアル エステート, フェロ フィールズ 19, サイラス ファーマシューティカルズ リミテッド

(72) 発明者 ブールス, クライヴ

イギリス国 エヌエヌ6 9ユーエー ノーサンプトンシャー, ブリックスウォース, ブリックスウォース インダストリアル エステート, フェロ フィールズ 19, サイラス ファーマシューティカルズ リミテッド

(72) 発明者 キャンベル, アリスティア

イギリス国 エヌエヌ6 9ユーエー ノーサンプトンシャー, ブリックスウォース, ブリックスウォース インダストリアル エステート, フェロ フィールズ 19, サイラス ファーマシューティカルズ リミテッド

F ターム(参考) 4C076 AA24 BB02 CC01 DD37A DD38A EE23A FF12

4C086 AA01 BC21 MA03 MA05 MA13 MA55 MA56 NA10 ZA04 ZA08