

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7637616号
(P7637616)

(45)発行日 令和7年2月28日(2025.2.28)

(24)登録日 令和7年2月19日(2025.2.19)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	9/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/00
A 6 1 K	31/5513(2006.01)	A 6 1 K	31/5513
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22
請求項の数 22 (全86頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-512652(P2021-512652)	(73)特許権者	511051177
(86)(22)出願日	令和1年9月5日(2019.9.5)		アクエスティブ セラピューティクス イ
(65)公表番号	特表2021-536466(P2021-536466		ンコーポレイテッド
	A)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0
(43)公表日	令和3年12月27日(2021.12.27)		7 0 5 9 ウォーレン テクノロジー ド
(86)国際出願番号	PCT/US2019/049725		ライヴ 3 0
(87)国際公開番号	WO2020/051317	(74)代理人	100094569
(87)国際公開日	令和2年3月12日(2020.3.12)		弁理士 田中 伸一郎
審査請求日	令和4年9月5日(2022.9.5)	(74)代理人	100103610
(31)優先権主張番号	62/732,720		弁理士 ▲吉▼田 和彦
(32)優先日	平成30年9月18日(2018.9.18)	(74)代理人	100109070
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 須田 洋之
	米国(US)	(74)代理人	100119013
(31)優先権主張番号	62/728,187		弁理士 山崎 一夫
(32)優先日	平成30年9月7日(2018.9.7)	(74)代理人	100123777
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 厳密な活性剤溶解プロファイルを有する口腔用フィルム組成物及び剤形

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

各单位用量において所望の量の活性剤を送達するための自立性口腔用フィルムであって、
a) 水溶性ポリマー基材、水膨潤性ポリマー基材、又は水溶性且つ水膨潤性ポリマー基
材；
b) クロバザムであって、約160ミクロン未満の平均粒径D90を有する活性剤；及び
c) 甘味剤、着香剤、調味料、充填剤、可塑剤、色素、顔料、浸透促進剤、緩衝剤、保
存剤、二酸化ケイ素、粘着防止剤、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される
添加剤
を含み、

前記フィルムを媒体に入れた際に、約5分後に約40%以上の前記活性剤が前記媒体に
溶解する、フィルム。

【請求項2】

前記活性剤が約120ミクロン未満の平均粒径D90を有する、請求項1に記載のフィ
ルム。

【請求項3】

前記活性剤が約30ミクロン未満の平均粒径D50を有する、請求項1に記載のフィ
ルム。

【請求項4】

前記活性剤が約10ミクロン未満の平均粒径D10を有する、請求項2に記載のフィル

ム。

【請求項 5】

前記フィルムを媒体に入れた際に、約 5 分後に約 55% を超える前記活性剤が溶解する、請求項 1 に記載のフィルム。

【請求項 6】

前記フィルムを媒体に入れた際に、約 1.5 分後に約 5% を超える活性剤が溶解する、請求項 1 に記載のフィルム。

【請求項 7】

前記各単位用量が約 2 mg ～約 20 mg のクロバザムを含有する、請求項 1 に記載のフィルム。

【請求項 8】

前記各単位用量が約 5 mg のクロバザムを含有する、請求項 7 に記載のフィルム。

【請求項 9】

前記フィルムを媒体に入れた際に、約 1 分後に約 30% を超える活性剤が溶解する、請求項 8 に記載のフィルム。

【請求項 10】

前記フィルムを媒体に入れた際に、約 2 分後に約 70% を超える活性剤が溶解する、請求項 8 に記載のフィルム。

【請求項 11】

前記フィルムを媒体に入れた際に、約 2.5 分後に約 90% を超える活性剤が溶解する、請求項 8 に記載のフィルム。

【請求項 12】

前記各単位用量が約 10 mg のクロバザムを含有する、請求項 7 に記載のフィルム。

【請求項 13】

前記フィルムを媒体に入れた際に、約 1.5 分後に約 50% を超える活性剤が溶解する、請求項 12 に記載のフィルム。

【請求項 14】

前記フィルムを媒体に入れた際に、約 2.5 分後に約 70% を超える活性剤が溶解する、請求項 12 に記載のフィルム。

【請求項 15】

前記各単位用量が約 20 mg のクロバザムを含有する、請求項 7 に記載のフィルム。

【請求項 16】

前記フィルムを媒体に入れた際に、約 1.5 分後に約 2% を超える活性剤が溶解する、請求項 15 に記載のフィルム。

【請求項 17】

前記フィルムを媒体に入れた際に、約 3.5 分後に約 40% を超える活性剤が溶解する、請求項 15 に記載のフィルム。

【請求項 18】

ヒトにおいて癲癇及び／又は発作を処置するための方法であって、請求項 1 に記載の口腔用フィルムの各単位用量を前記ヒトに投与する方法で使用するための請求項 1 に記載のフィルム。

【請求項 19】

前記フィルムを媒体に入れた際に、約 3 分後に約 20% 以上の前記活性剤が溶解する、請求項 1 に記載のフィルム。

【請求項 20】

前記水溶性ポリマー基材、前記水膨潤性ポリマー基材、又は前記水溶性且つ水膨潤性ポリマー基材が、ポリエチレンオキシド（PEO）、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、トラガカントガム、グアーガム、アカシアガム、アラビアガム、ポリアクリ

10

20

30

40

50

ル酸、メチルメタクリレートコポリマー、カルボキシビニルコポリマー、デンプン、ゼラチン、及びこれらの組合せから選択されるポリマーを含む、請求項 1 に記載のフィルム。

【請求項 2 1】

前記ポリマーがポリエチレンオキシド（PEO）である、請求項 2 0 に記載のフィルム。

【請求項 2 2】

前記活性剤が約 8 ミクロン～160 ミクロン以下の平均粒径 D₉₀ を有する、請求項 1 に記載のフィルム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

開示の分野

本開示は、約 160 ミクロン未満の平均粒径 D₉₀ を有する、クロバザムなどの 1 以上の活性剤の送達のための各単位用量の口腔用フィルム（この口腔用フィルムは、厳密な制御された活性剤溶解速度を有する）、並びに癲癇及び発作を含む様々な疾患を、それを必要とする患者にそれを投与することにより処置する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

薬物又は医薬などの有効成分は、正確且つ一貫した投与を可能とするために錠剤形態で調製することができる。しかしながら、この形態の薬物の調製及び分配には、取り扱い可能な大きさとするために大きな割合の補助剤を添加しなければならない、より大きな薬物形態が更なる保存スペースを要する、及び分配が不正確の傾向を持つ錠剤の計数を含むなどの多くの欠点がある。加えて、集団の 28% であると見積もられる多数にとって嚥下困難である。錠剤は嚥下困難を克服する手段としてより小さく割られたり、更には砕かれたりすることがあるが、これは多くの錠剤又は丸剤形態では好適な溶液とならない。例えば、経口摂取を助けるために、錠剤又は丸剤形態を単独で又は食品と混合して砕く又は破壊することは、放出制御特性も損なう。

薬物、医薬などの有効成分を運ぶために錠剤及び丸剤の代わりにフィルムが使用されることがある。しかしながら、歴史的には、フィルム及びこの剤形を用いた薬物送達システムを作製する方法は、製剤、加工及び薬物動態の両分野でいくつかの独自の課題が提示されていた。特に、フィルム及びフィルムから切り取られた経口投与単位は、進歩がフィルムを極めて望ましい剤形にした近年までそれらの実用を許容して来なかったいくつかの不利な特徴に苦慮してきた。

従来の錠剤及び丸剤と同様に、口腔用フィルムの形態で投与された薬物の吸収は、フィルムからの原薬の放出、生理条件下での薬物の溶解及び可溶化を含むいくつかの因子によって異なる。1つの様式では、in vitro 溶解が in vivo 性能の適切な予測因子となる。即放性経口剤形の in vitro 溶解試験は、ロット間の医薬品の品質を評価するため；新製剤の開発の指針とするため；並びに製品に変化が起こるとともに製品品質、生体内利用率等個性、及び性能を保証するために使用される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

口腔用フィルムは急速に溶解するので、これらの急速溶解製品には、液体に入れた際にほぼ即時に、及び極めて短い時間間隔で正確な測定を可能とする改良された溶解試験が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0004】

概要

各単位用量において約 160 ミクロン未満の平均粒径 D₉₀ を有する、所望の量の活性剤を送達するための口腔用フィルムが開示される。このフィルムは、水溶性ポリマー基材

10

20

30

40

50

、水膨潤性ポリマー基材、又は水溶性且つ水膨潤性ポリマー基材；及び添加剤を含む。活性剤は、クロバザム、リルゾール、ジアゼパム、又はこれらの任意の組合せを含む本明細書で開示されるものなどの多様な活性剤から選択され得る。添加剤は、甘味剤、着香剤、調味料、充填剤、可塑剤、色素、顔料、浸透促進剤、緩衝剤、保存剤、二酸化ケイ素、粘着防止剤、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択され得る。このフィルムを媒体に入れた際に、約3分後に約2%を超える活性剤が媒体に溶解する。

【0005】

活性剤は、約160ミクロン未満、約120ミクロン未満、約100ミクロン未満、約80ミクロン未満、約50ミクロン未満、約20ミクロン未満、約10ミクロン未満の平均粒径D90、又は約8ミクロンのD90を有する。所望により、活性剤は又、約30未満、約20未満、約10未満、約4未満の平均粒径D50、又は約3のD50、及び／又は約10未満、約5未満、約2未満の平均粒径D10、又は約1のD10を有する。

【0006】

活性剤がクロバザムである場合、各単位用量は、約2mg～約20mg、約5mg、又は約20mgのクロバザムを含有し得る。所望により、口腔用フィルムの約10%未満の活性剤が溶解する。特定の実施形態では、フィルムを媒体に入れた際に、約3分後に約20%を超える活性剤が溶解するか、約3分後に約30%の活性剤が溶解するか、約1分後に約30%の活性剤が溶解するか、約1分後に約50%を超える活性剤が溶解するか、約2.5分後に約95%を超える活性剤が溶解するか、約3.5分後に約40%を超える活性剤が溶解するか、約5分後に約55%を超える活性剤が溶解するか、約5分後に約75%を超える活性剤が溶解するか、約6.5分後に約85%を超える活性剤が溶解するか、又は約10分後に約95%を超える活性剤が媒体に溶解する。よって、特定の実施形態では、活性剤の溶解は、0か月を超えて約36か月、約20℃～約60℃、及び／又は相対湿度(RH)最大約75%、又はRH約60%でのフィルムの保存後に測定される。

【0007】

口腔用フィルムは、所望により組成物の約0.5～約5質量%で存在する、スクラロース、ステビア、アセスルファムカリウム、サッカリン、フルクトース、アスパルテーム、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される甘味剤を含有し得る。口腔用フィルムは、所望により組成物の約0.1～約15質量%で存在するベリー香料を含有し得る。

各単位用量中に活性剤を含有する口腔用フィルムを、それを必要とするヒトに投与することにより癲癇及び発作を処置する方法も又、開示される。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、PION技術で使用されるシステムの例示的構成である。

【図2】図2は、PION技術で使用されるシステムの例示的構成である。

【図3】図3は、5mg粉砕クロバザム(D90=106ミクロン)及び5mgクロバザム(D90=8.3ミクロン)を含有する口腔用フィルム、及びクロバザムを含有する経口錠剤中の活性剤の溶解を示すグラフである。

【図4】図4は、従来の溶解により測定した5mg及び15mgのジアゼパムを含有する口腔用フィルムの平均的な活性剤溶解プロファイルのグラフである。

【図5】図5は、PION技術により測定した5mg及び15mgのジアゼパムを含有する口腔用フィルムの平均的な活性剤溶解プロファイルのグラフである。

【図6】図6は、従来の溶解により測定した50mgのリルゾールを含有する口腔用フィルムの平均的な活性剤溶解プロファイルのグラフである。

【図7】図7は、PION技術により測定した50mgのリルゾールを含有する口腔用フィルムの平均的な活性剤溶解プロファイルのグラフである。

【図8】図8は、従来の溶解により測定した、約24か月、RH60、約25℃及び約40℃での保存後の、5mgのクロバザムを含有する口腔用フィルムの平均的な活性剤溶解プロファイルを示すグラフである。

【図9】図9は、PION技術により測定した、約25℃及び約40℃での保存後の、5

10

20

30

40

50

mg及び20mgのクロバザムを含有する口腔用フィルムの平均的な活性剤溶解プロファイルのグラフである。

【図10】図10は、約25℃及び約40℃での保存後の、5mg及び20mgのクロバザムを含有する口腔用フィルムに関する1～10分の活性剤溶解プロファイル曲線を示す、図9のグラフの拡大図である。

【図11】図11は、5mgのクロバザムを含有する口腔用フィルムに関する図9の結果の二次微分値及び変曲点のグラフである。

【図12】図12は、5mg及び20mgのクロバザムを含有する口腔用フィルムに関する図9の結果の二次微分値及び変曲点のグラフである。

【図13】図13は、約24か月、RH60、約25℃及び約40℃での保存後の、5mg、10mg及び20mgのクロバザムを含有する口腔用フィルムの平均的な活性剤溶解プロファイルのグラフである。

10

【図14】図14は、約24か月、RH60、約25℃及び約40℃での保存後の、5mg、10mg及び20mgのクロバザムを含有する口腔用フィルムの平均的な活性剤溶解プロファイルのグラフである。

【図15】図15は、図13の活性剤溶解プロファイルの一次微分グラフである。

【図16】図16は、PION技術により測定した約24か月、RH60、約25℃での保存後、及び約24か月及びRH60、約40℃での保存後の、5mg、10mg及び20mgのクロバザムを含有する口腔用フィルムの活性剤溶解プロファイルのグラフである。

【図17】図17は、図16の活性剤溶解プロファイルの一次微分グラフである。

20

【図18】図18は、PION技術により測定した、約24か月、RH60、約25℃での保存後、及び製造後、すなわち、保存しない場合の、5mg、10mg及び20mgのクロバザムを含有する口腔用フィルムの活性剤溶解プロファイルのグラフである。

【図19】図19は、図18の活性剤溶解プロファイルの一次微分グラフである。

【図20】図20は、PION技術により測定した種々の媒体中の、5mg、10mg及び20mgのクロバザムを含有する口腔用フィルムの活性剤溶解プロファイルのグラフである。

【図21】図21は、図20の活性剤溶解プロファイルの一次微分グラフである。

【図22】図22は、PION技術により測定したクロバザムを含有する液体混合物、5mgのクロバザム、及びプラセボを含有する口腔用フィルムの活性剤溶解プロファイルのグラフである。

30

【図23】図23は、図22の活性剤溶解プロファイルの一次微分グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0009】

詳細な説明

バッチ間の一貫性を保証するため、及び医薬活性剤のバイオアベイラビリティに関する潜在的問題を特定するために、口腔用フィルム、及び活性剤を含む医薬品の溶解プロファイル、より具体的には、溶解速度が確立される。より正確且つ精密に溶解プロファイルを試験するための驚くべき新たな手段が、光ファイバーUVモニタリングシステムであるPION技術を用いて開発された。

40

本明細書では、各単位用量において約160ミクロン未満の平均粒径D90を有する、所望の量の活性剤を送達するための口腔用フィルムであって、フィルム剤形に関して現在知られている従来の溶解試験及びプロファイルに比べて、精度が改善され、サンプリング点が多く、且つ、変化評価が迅速化された活性剤溶解プロファイルを有するフィルムが開示される。

【0010】

本明細書に開示される各単位用量の口腔用フィルム（すなわち、投与単位）は、水溶性ポリマー基材、水膨潤性ポリマー基材、又は水溶性且つ水膨潤性ポリマー基材；任意選択により、微粉化活性剤；及び1以上の添加剤を含有する。このフィルムは自立性であり、活性剤はフィルム内に実質的に均一に分布している。実質的に均一な分布は、実質的に同

50

じ大きさとした各単位用量が活性剤の所望の量に10%を超える変動がないことによって評価される。活性剤を含有するフィルムは、例えば、米国特許第7,666,337号；同第8,603,514号；同第8,765,167号；同第9,855,221号；及び同第9,931,305号（全てその全内容が本明細書の一部として援用される）に記載されているような流延法により作製し、その後、切断して各単位用量（投与単位）とすることができる。或いは、各単位用量は、米国特許第8,956,685号；同第8,936,825号；及び米国特許出願第2012/0263865号（全てその全内容が本明細書の一部として援用される）に開示されているものなどの各ウェル又はストリップとして作製することができる。

【0011】

用語「フィルム」は、長方形、正方形、又は他の所望の形状を含むいずれの形状のフィルム及びシートも含み得る。フィルムは、いずれの所望の厚さ及び大きさであってもよい。ある実施形態では、フィルムは、例えば口腔に入れることにより患者に投与できるような厚さ及び大きさとするすることができる。フィルムは約0.0025mm～約0.250mmと比較的薄くてもよいし、又はフィルムは約0.250mm～約1.0mmと幾らか厚くてもよい。フィルムによっては、例えば約1.0mmを超えるなど更に厚くてもよいし、又は例えば約0.0025mm未満と更に薄くてもよい。フィルムは単層であってもよく、又はフィルムは積層又は多層流延フィルムを含む多層状であってもよい。多層状である場合、活性剤は1層に、2層以上に（全層ではない）、又は全層に存在してよい。活性剤は、粘膜接触層に存在してよい。活性剤は、単一層において1以上の添加剤と組み合わせてもよいし、それぞれ別の層に含まれてもよいし、又はそうでなければ、それぞれ同じ剤形の離散した領域に含まれてもよい。

【0012】

活性剤

フィルムは、活性剤が全体に実質的に均一に分布するように加工され得る。例えば、流延フィルムなどのフィルムが、実質的に同じ大きさの各単位用量に切断される場合、単位用量中の活性剤の量は、かなりの精度があると知られている。用量におけるこの精度は特に有利であり、実際に、活性剤が薬剤、すなわち、薬物である場合には、米国FDAなどの政府規制機関に求められている。

本発明のフィルムに配合可能な活性剤としては、限定されるものではないが、医薬及び化粧料活性剤、薬物、薬剤、ブタクサ花粉などの抗原又はアレルゲン、孢子、細菌を含む微生物、種子、塩素酸塩又は亜塩素酸塩などの口内洗浄剤成分、着香剤、芳香剤、酵素、保存剤、甘味剤、着色剤、スパイス、ビタミン並びにこれらの組合せが含まれる。

【0013】

フィルム中の活性剤の量は、当業者により容易に理解されるように、例えば、選択される活性剤、所望の処置強度、フィルムの層の数、及び選択される製剤を含むいくつかの因子によって異なる。医薬活性剤は、約0.001～約99質量%、約0.003～約75質量%、又は約0.005～約50質量%、例えば、約0.005質量%を超える、約0.05質量%を超える、約0.5質量%を超える、約1質量%を超える、約5質量%を超える、約10質量%を超える、約15質量%を超える、約20質量%を超える、約30質量%を超える、約50質量%、約50質量%を超える、約50質量%未満、約30質量%未満、約20質量%未満、約15質量%未満、約10質量%未満、約5質量%未満、約1質量%未満、約0.5質量%未満、約0.05質量%未満、又は約0.005質量%未満のフィルム組成物を含む。他の成分の量は活性剤及び他の成分によって異なり得るが、一般にこれらの成分は、フィルム組成物の総質量の約50%以下、約30%以下、又は約15%以下である。

【0014】

本明細書においてフィルムに使用するために好適な活性剤としては、限定されるものではないが、以下の治療種が含まれる：ace阻害剤；アドレナリン作動剤；副腎皮質ステロイド；副腎皮質抑制剤；アルドステロン拮抗剤；アルカロイド；アミノ酸；同化剤；中

10

20

30

40

50

中枢神経興奮剤；鎮痛剤；麻酔剤；食欲低下剤；抗座瘡剤；抗アドレナリン作動剤；抗アレルギー剤；抗アミーバー剤；抗貧血剤；抗狭心症剤；抗不安剤；抗関節炎剤；抗不整脈剤；抗喘息剤；抗アテローム性動脈硬化剤；抗コレステロール血症剤；抗菌剤；抗生剤；抗コリン作動剤；抗凝固剤；抗痙攣剤；抗鬱剤；抗糖尿病剤；止瀉剤；抗利尿剤；解毒剤；制吐剤；抗癲癇剤；抗線維素溶解剤；抗真菌剤；止血剤；抗ヒスタミン剤；抗高脂血症剤；抗高血圧剤；抗低血圧剤；抗感染剤（全身性及び非全身性の両方）；抗炎症剤；抗脂質剤；抗躁剤；抗微生物剤；抗片頭痛剤；抗有糸分裂剤；抗真菌剤；抗鬱剤；抗新生物剤；抗好中球減少剤；抗肥満剤；抗寄生虫剤；抗パーキンソン病剤；抗増殖剤；抗精神病剤；解熱剤；抗リウマチ剤；抗脂漏剤；分泌抑制剤；鎮痙剤；抗脳卒中剤；抗血栓剤；抗甲状腺剤；抗腫瘍剤；鎮咳剤；抗潰瘍剤；抗尿酸血症剤；抗ウイルス剤；食欲抑制剤；食欲刺激剤；生物反応修飾物質；血糖調節剤；血液調整剤(blood modifier)；血液代謝調節剤；骨吸収阻害剤；気管支拡張剤；心血管剤；中枢神経系刺激剤；脳拡張剤；避妊剤；冠動脈拡張剤；コリン作動剤；鎮咳剤；鬱血除去剤；抑制剤；診断補助剤；栄養補助食品；利尿剤；ドーパミン作動剤；酵素；エストロゲン受容体作動剤；子宮内膜症管理剤；去痰剤；勃起不全治療剤；赤血球生成剤；線維素溶解剤(ibrinolytic)；排卵誘発剤；蛍光剤；フリー酸素ラジカールスカベンジャー；胃酸抑制剤；胃腸運動促進剤；遺伝子修飾剤；グルココルチコイド；毛髪成長刺激剤；止血剤；ヒスタミンH₂受容体拮抗剤；ホメオパシーレメディ；ホルモン；高カルシウム血症管理剤；低カルシウム血症管理剤；コレステロール低下剤；血糖降下剤；脂質低下剤；降圧剤；イオン交換樹脂；造影剤；免疫剤；免疫調整剤；免疫調節剤；免疫賦活剤；免疫抑制剤；角質溶解剤；緩下剤；LHRH作動剤；気分調節剤；乗物酔い製剤；粘液溶解剤；筋弛緩剤；散瞳剤；鼻粘膜充血除去薬；神経筋遮断剤；神経保護剤；NMDA拮抗剤；非ホルモステロイド誘導体；骨粗鬆症治療剤；子宮収縮剤；副交感神経遮断剤；副交感神経作用剤；プラスミノゲン活性化剤；血小板活性化因子拮抗剤；血小板凝集阻害剤；プロスタグランジン；精神障害治療剤；向精神剤；放射性剤；呼吸器剤；疥癬虫殺虫剤；硬化剤；鎮静剤；催眠鎮静剤；選択的アデノシンA₁拮抗剤；セロトニン拮抗剤；セロトニン阻害剤；セロトニン受容体拮抗剤；禁煙療法剤；ステロイド；刺激剤；交感神経遮断剤；子宮弛緩剤；甲状腺ホルモン；甲状腺阻害剤；甲状腺ホルモン模倣剤(thyromimetic)；トランクライザー；振戦治療剤；筋萎縮性側索硬化症剤；脳虚血剤；パジェット病剤；不安定狭心症剤；血管収縮剤；血管拡張剤；体重管理剤；創傷治癒剤；キサンチンオキシダーゼ阻害剤；及びこれらの組合せ。

【0015】

本明細書における使用のために好適な活性剤の例としては、制酸剤、H₂拮抗剤、及び鎮痛剤が含まれる。例えば、制酸投与形は、炭酸カルシウム成分を単独で、又は水酸化マグネシウム、及び／若しくは水酸化アルミニウムと組み合わせて用いて調製することができる。更に、制酸剤は、H₂拮抗剤と組み合わせて使用することができる。

【0016】

鎮痛剤としては、オピエート及びオピエート誘導体、例えば、オキシコドン(Oxycodone)（登録商標）として市販）；イブプロフェン(Motrin)（登録商標）、Advil（登録商標）、Motrin Children's（登録商標）、Motrin IB（登録商標）、Advil Children's（登録商標）、Motrin Infants'（登録商標）、Motrin Junior（登録商標）、Ibu-2（登録商標）、Propinal（登録商標）、Ibu-200（登録商標）、Midol Cramp Formula（登録商標）、Bufen（登録商標）、Motrin Migraine Pain（登録商標）、Addaprin（登録商標）及びHaltran（登録商標）として市販）、アスピリン(Empirin)（登録商標）、Ecotrin（登録商標）、Genuine Bayer（登録商標）、及びHalfprin（登録商標）、アセトアミノフェン(Silapap Infant's)（登録商標）、Silapap Children's（登録商標）、Tylenol（登録商標）、Tylenol Children's（登録商標）、Tylenol Extra Strength（登録商標）、Tylenol Infants' Original（登録商標）、T

ylenol Infants' (登録商標)、Tylenol Arthritis (登録商標)、T-Painol (登録商標)、Q-Pap (登録商標)、Cetafen (登録商標)、Dolono (登録商標)、Tycolene (登録商標)、APAP (登録商標) 及び Aminofen (登録商標) として市販)、及び任意選択によりカフェインを含んでもよいこれらの組合せが含まれる。メペリジン塩酸塩 (Demerol (登録商標) として市販)、カブサイシン (Qutenza (登録商標) として市販)、モルヒネ硫酸塩及びナルトレキソン塩酸塩 (Embeda (登録商標) として市販)、ヒドロモルホン塩酸塩 (Dilaudid (登録商標) として市販)、プロポキシフェンナブシレート及びアセトアミノフェン (Darvocet-N (登録商標) として市販)、フェンタニル (Duragesic (登録商標)、Onsolis (登録商標)、及び Fentora (登録商標) として市販)、ヒアルロン酸ナトリウム (Euflexxa (登録商標) として市販)、アダリマブ (Humira (登録商標) として市販)、スマトリプタンコハク酸塩 (Imitrex (登録商標) として市販)、フェンタニルイオン導入剤 (Ionsys (登録商標) として市販)、オルフェナドリンクエン酸塩 (Norgesic (登録商標) として市販)、サリチル酸マグネシウム四水和物 (Novasal (登録商標) として市販)、オキシモルフォン塩酸塩 (Opana ER (登録商標) として市販)、メトカルバモール (Robaxin (登録商標) として市販)、カリソプロドール (Soma (登録商標) として市販)、トラマドール塩酸塩 (Ultracet (登録商標) 及び Ultram (登録商標) として市販)、モルヒネ硫酸塩 (MS Contin (登録商標) として市販)、メタキサロン (Skelaxin (登録商標) として市販)、オキシコドン塩酸塩 (OxyContin (登録商標) として市販)、アセトアミノフェン／オキシコドン塩酸塩 (Percocet (登録商標) として市販)、オキシコドン／アスピリン (Percodan (登録商標) として市販)、重酒石酸ヒドロコドン／アセトアミノフェン (Vicodin (登録商標) として市販)、重酒石酸ヒドロコドン／イブプロフェン (Vicoprofen (登録商標) として市販)、ネパフェナク (Nevanac (登録商標) として市販)、及びブレガバリン (Lyrica (登録商標) として市販) を含む他の疼痛軽減剤も本発明で使用可能である。

【0017】

本明細書に開示されるフィルムは更に、エトドラク (Lodine (登録商標) として市販)、ケトロラクトロメタミン (Acular (登録商標) 又は Acuvail (登録商標) として市販)、ナプロキセンナトリウム (Anaprox (登録商標)、Naprosyn (登録商標) として市販)、フルルビプロフェン (Ansaid (登録商標) として市販)、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストル (Arthrotec (登録商標) として市販)、セレコキシブ (Celebrex (登録商標) として市販)、スリンダック (Clinoril (登録商標) として市販)、オキサプロジン (Daypro (登録商標) として市販)、ピロキシカム (Feldene (登録商標) として市販)、インドメタシン (Indocin (登録商標) として市販)、メロキシカム (Mobic (登録商標) として市販)、メフェナム酸 (Ponstel (登録商標) として市販)、トルメチンナトリウム (Tolectin (登録商標) として市販)、トリサリチル酸コリンマグネシウム (Trilisate (登録商標) として市販)、ジクロフェナクナトリウム (Voltaren (登録商標) として市販)、ジクロフェナクカリウム (Cambia (登録商標) 又は Zipsor (登録商標) として市販)、及びミソプロストル (Cytotec (登録商標) として市販) を含む NSAID などの薬剤も含み得る。ブプレノルフィン及びナロキソンなどのオピエート作動剤及び拮抗剤は、本発明における使用のための薬物の例である。

【0018】

本明細書における使用のための他の活性剤としての他の薬物には、ロペラミド (Imodium AD (登録商標)、Imotil (登録商標)、Kaodene (登録商標)、Imperim (登録商標)、Diamode (登録商標)、QC Anti-Diarrheal (登録商標)、Health Care America Anti-Dia

10

20

30

40

50

rr heal (登録商標)、Leader A-D (登録商標)、及び Imogen (登録商標)として市販)などの止瀉剤、ニタゾキサニド (Alinia (登録商標)として市販)及びジフェノキシレート塩酸塩／アトロピン硫酸塩 (Lomotil (登録商標)として市販)、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、鬱血除去剤、ビタミン、及び口中清涼剤が含まれる。風邪、疼痛、発熱、咳嗽、鬱血、鼻水及びアレルギーに単独で又は組み合わせて使用される一般的な薬物、例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン、マレイン酸クロロフェニラミン、デキストロメトルファン、デキストロメトルファンHBr、フェニレフリンHCl、シュードエフェドリンHCl、ジフェンヒドラミン及びこれらの組合せ、例えば、デキストロメトファンHBr及びフェニレフリンHCl (Triaminic (登録商標)として入手可能)は、本発明のフィルム組成物に含まれてよい。

10

【0019】

本明細書において有用な他の活性剤としては、限定されるものではないが、アルコール依存症治療剤、例えば、アカンプロセートカルシウム (Campral (登録商標)として市販)；アレルギー治療剤、例えば、プロメタジン塩酸塩 (Phenergan (登録商標)として市販)、ベシル酸ベポタスチン (Bepreve (登録商標)として市販)、ヒドロコドンポリスチレクス／クロロフェニラミンポリスチレクス (Tussionex (登録商標)として市販)、セチリジン塩酸塩 (Zyrtec (登録商標)として市販)、セチリジン塩酸塩／シュードエフェドリン塩酸塩 (Zyrtec-D (登録商標)として市販)、プロメタジン塩酸塩／コデインリン酸塩 (コデイン含有 Phenergan (登録商標)として市販)、ペミロラスト (Alamast (登録商標)として市販)、フェキソフェナジン塩酸塩 (Allegra (登録商標)として市販)、メクリジン塩酸塩 (Antivert (登録商標)として市販)、アゼラスチン塩酸塩 (Astelin (登録商標)として市販)、ニザチジン (Axiid (登録商標)として市販)、デスロラタジン (Clarinox (登録商標)として市販)、クロモリンナトリウム (Crolom (登録商標)として市販)、エピナスチン塩酸塩 (Elestat (登録商標)として市販)、アゼラスチン塩酸塩 (Optivar (登録商標)として市販)、リン酸プレドニゾロンナトリウム (オラブレドODT (登録商標)として市販)、オロパタジン塩酸塩 (Patanol (登録商標)として市販)、ケトチフェンフマル酸塩 (Zaditor (登録商標)として市販)、及びモンテルカストナトリウム (Singulair (登録商標)として市販)；及び抗ヒスタミン剤、例えば、ジフェンヒドラミンHCl (Benadryl (登録商標)として入手可能)、ロラタジン (Claritin (登録商標)として入手可能)、アステミゾール (Hismanal (登録商標)として入手可能)、ナブメトン (Relafen (登録商標)として入手可能)、ジフェンヒドラミン (diphenhydramine) HCl (Theraflu (登録商標)として入手可能)及びクレマスチン (Tavist (登録商標)として入手可能)が含まれる。

20

30

【0020】

本開示のフィルムは更に、アルツハイマー病治療剤、例えば、タクリン塩酸塩 (Cognex (登録商標)として市販)、ガランタミン (Razadyne (登録商標)として市販)、ドネペジル塩酸塩 (Aricept (登録商標)として市販)、リバスチグミン酒石酸塩 (Exelon (登録商標)として市販)、カプリリデン (Axona (登録商標)として市販)、及びメマンチン (Namenda (登録商標)として市販)；貧血剤、例えば、シアノコバラミン (Nascobal (登録商標)として市販)及びフェルモキシトール (Feraheme (登録商標)として市販)；麻酔剤、例えば、アンチピリンとベンゾカイン (Auralgan (登録商標)、Aurodex (登録商標)及びAuroto (登録商標)として市販)；狭心症剤、例えば、アムロジピンベシル酸塩 (Norvasc (登録商標)として市販)、ニトログリセリン (Nitro-Bid (登録商標)、ニトロ-Dur (登録商標)、Nitrolingual (登録商標)、Nitrostat (登録商標)、Transderm-Nitro (登録商標)として市販)、一硝酸イソソルビド (Imdur (登録商標)として市販)、及び二硝酸イソソルビド (Isordil (登録商標)として市販)；鎮咳剤、例えば、グアイフェネシン；抗ア

40

50

ルツハイマー病薬、例えば、ニセルゴリン；及びCa^H拮抗剤、例えば、ニフェジピン（Procardia（登録商標）及びAdalat（登録商標）として市販）も含み得る。

【0021】

本開示において有用な活性剤には又、抗喘息剤、例えば、アルブテロール硫酸塩（Proventil（登録商標）として市販）、臭化イプラトロピウム（Atrovent（登録商標）として市販）、サルメテロールキシナホ酸塩（Serevent（登録商標）として市販）、ザフィルルカスト（Accolate（登録商標）として市販）、フルニソリド（AeroBid（登録商標）として市販）、メタプロテレノール硫酸塩（Alupent（登録商標）として市販）、アルブテロール吸入剤（Ventolin（登録商標）として市販）、テルブタリン硫酸塩（Brethine（登録商標）として市販）、フォルモテロール（Foradil（登録商標）として市販）、クロモリンナトリウム（Intal（登録商標）として市販）、レバルブテロール塩酸塩（Xopenex（登録商標）として市販）、ジロートン（Zyflo（登録商標）として市販）、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール（Advair（登録商標）として市販）、アルブテロール硫酸塩／トリウムシノロンアセトニド（Azmacort（登録商標）として市販）、ジメチルキサンチン（Theophylline（登録商標）として市販）、及びベクロメタゾン（Beclovent（登録商標）、Beconase（登録商標）、Qvar（登録商標）、Vancenase（登録商標）、Vanceril（登録商標）として市販）；血管性浮腫剤、例えば、C1エステラーゼ阻害剤（ヒト）（Beriner（登録商標）として市販）及びエカランチド（Kalbitor（登録商標）として市販）；及び抗菌剤、例えば、トリメトプリム／スルファメトキサゾール（Bactrim（登録商標）として市販）、ムピロシン（Bactroban（登録商標）として市販）、メトロニダゾール（Flagyl（登録商標）として市販）、スルフイソキサゾールアセチル（Gantrisin（登録商標）として市販）、サブサリチル酸ビスマス及びメトロニダゾール／テトラサイクリン塩酸塩（Helidac Therapy（登録商標）として市販）、ニトロフラントイン（Macrochantin（登録商標）として市販）、ノルフロキサシン（Noroxin（登録商標）として市販）、エリスロマイシンエチルコハク酸エステル／スルフイソキサゾールアセチル（Pediazole（登録商標）として市販）、及びレボフロキサシン（Levaquin（登録商標）として市販）も含み得る。

【0022】

本開示のフィルムは更に、1以上の抗生剤、例えば、アモキシシリン（Amoxil（登録商標）として市販）、アンピシリン（OmniPen（登録商標）、Polycillin（登録商標）及びPrincipen（登録商標）として市販）、アモキシシリン／クラブラン酸カリウム（Augmentin（登録商標）として市販）、モキシフロキサシン塩酸塩（Avelox（登録商標）として市販）、ベシフロキサシン（Besivance（登録商標）として市販）、クラリスロマイシン（Biaxin（登録商標）として市販）、セフトブテン（Cedax（登録商標）として市販）、セフトキシムアキセチル（Ceftin（登録商標）として市販）、セフトロジル（Cefzil（登録商標）として市販）、シプロフロキサシン塩酸塩（Ciloxan（登録商標）及びCipro（登録商標）として市販）、クリンダマイシンリン酸塩（Cleocin T（登録商標）として市販）、ドキシサイクリン塩酸塩（Doryx（登録商標）として市販）、ジリスロマイシン（Dynabac（登録商標）として市販）、エリスロマイシン（E.E.S.（登録商標）、E-Mycin（登録商標）、Eryc（登録商標）、Ery-Tab（登録商標）、Erythrocin（登録商標）、及びPCE（登録商標）として市販）、局所用エリスロマイシン（A/T/S（登録商標）、Erycette（登録商標）、T-Stat（登録商標）として市販）、ゲミフロキサシン（Factive（登録商標）として市販）、オフロキサシン（Ocuflox（登録商標）、Floxin（登録商標）として商業上知られる）、テリスロマイシン（Ketek（登録商標）とし

て市販)、ロメフロキサシン塩酸塩 (Maxaquin (登録商標)として市販)、ミノサイクリン塩酸塩 (Minocin (登録商標)として市販)、ホスホマイシントロメタミン (Monurol (登録商標)として市販)、ペニシリンとカリウム (ペニシリンV K (登録商標)、Veetids (登録商標)として市販)、トリメトプリム (Primisol (登録商標)として市販)、シプロフロキサシン塩酸塩 (Proquin XR (登録商標)として市販)、リファンピン、イソニアジド及びピラジニアミド (Rifater (登録商標)として市販)、セフジトレン (Spectracef (登録商標)として市販)、セフィキシム (Suprax (登録商標)として市販)、テトラサイクリン (Achromycin V (登録商標)及びSumycin (登録商標)として市販)、トブラマイシン (Tobrex (登録商標)として市販)、リファキシミン (Xifaxan (登録商標)として市販)、アジスロマイシン (Zithromax (登録商標)として市販)、アジスロマイシン懸濁剤 (Zmax (登録商標)として市販)、リネゾリド (Zyvox (登録商標)として市販)、過酸化ベンゾイル及びクリンダマイシン (Benzacilin (登録商標)として市販)、エリスロマイシンと過酸化ベンゾイル (Benzamycin (登録商標)として市販)、デキサメタゾン (Ozurdex (登録商標)として市販)、シプロフロキサシンとデキサメタゾン (Ciprodex (登録商標)として市販)、ポリミキシンB硫酸塩／ネオマイシン硫酸塩／ヒドロコルチゾン (Cortisporin (登録商標)として市販)、コリスチン硫酸塩／ネオマイシン硫酸塩／ヒドロコルチゾン酢酸塩／臭化トンゾニウム (Cortisporin-TC Otic (登録商標)として市販)、セファレキシン塩酸塩 (Keflex (登録商標)として市販)、セフジニル (Omnicef (登録商標)として市販)、及びガチフロキサシン (Zymar (登録商標)として市販)も含み得る。

【0023】

他の有用な活性剤としては、癌治療剤、例えば、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標)として市販)、メトトレキサート (Rheumatrex (登録商標)及びTrexal (登録商標)として市販)、タモキシフェンクエン酸塩 (Nolvadex (登録商標)として市販)、ベバシズマブ (Avastin (登録商標)として市販)、エベロリムス (Afinitor (登録商標)として市販)、パゾパニブ (Votrient (登録商標)として市販)、及びアナストロゾール (Arimidex (登録商標)として市販)；白血病治療剤、例えば、オフアツムマブ (Arzerra (登録商標)として市販)；抗血栓剤、例えば、抗トロンビン組換え凍結乾燥散剤 (Atryn (登録商標)として市販)、プラスグレル (Eflient (登録商標)として市販)；抗凝固剤、例えば、アスピリンと持続放出型ジピリダモール (Aggrenox (登録商標)として市販)、ワーファリンナトリウム (Coumadin (登録商標)として市販)、ジピリダモール (Persantine (登録商標)として市販)、ダルテパリン (Fragmin (登録商標)として市販)、ダナパロイド (Orgaran (登録商標)として市販)、エノキサパリン (Lovenox (登録商標)として市販)、ヘパリン (Heparin Lock Flush、Heparin Lock Flush、Heparin Lock Flushとして市販)、チンザパリン (Innohep (登録商標)として市販)、及びクロピドグレル重硫酸塩 (Plavix (登録商標)として市販)；制吐剤、例えば、グラニセトロン塩酸塩 (Kytrel (登録商標)として市販)及びナビロン (Cesamet (登録商標)として市販)、トリメトベンザミド塩酸塩 (Tigan (登録商標)として市販)、及びオンダンセトロン塩酸塩 (Zofran (登録商標)として市販)；抗真菌治療剤、例えば、ケトコナゾール (Nizoral (登録商標)として市販)、ボサコナゾール (Noxafil (登録商標)として市販)、シクロピロクス (Penlac (登録商標)として市販)、グリセオフルビン (Gris-PEG (登録商標)として市販)、オキシコナゾール硝酸塩 (Oxistat (登録商標)として市販)、フルコナゾール (Diflucan (登録商標)として市販)、セルタコナゾール硝酸塩 (Ertaczo (登録商標)として市販)、テルビナフィン塩酸塩 (Lamisil (登録商標)として市販)、シクロピロクス (Loprox (登録商標)として市販)、ナイスタチン／ト

リアムシノロンアセトニド (Mycolog-Ⅱ (登録商標) として市販)、エコナゾール硝酸塩 (Spectazole (登録商標) として市販)、イトラコナゾール (Sporanox (登録商標) として市販)、及びテルコナゾール (Terazol (登録商標) として市販) が含まれる。

【0024】

活性剤としては更に、抗炎症剤、例えば、ヒドロキシクロロキン硫酸塩 (Plaque nil (登録商標) として市販)、フルチカゾンプロピオン酸エステル (Cultivate (登録商標) として市販)、カナキマブ (Llaris (登録商標) として市販)、アムシノニド (Cyclocort (登録商標) として市販)、メチルプレドニゾロン (Medrol (登録商標) として市販)、ブデソニド (Entocort EC (登録商標) として市販)、アナキンラ (Kineret (登録商標) として市販)、ジフロラゾン二酢酸塩 (Psorcon (登録商標) として市販)、及びエタネルセプト (Enbrel (登録商標) として市販) ; 鎮痙剤、例えば、フェノバルビタール／ヒヨスチアミン硫酸塩／アトロピン硫酸塩／スコポラミン臭化水素酸塩 (Donnatal (登録商標) として市販) ; 抗ウイルス治療剤、例えば、オセルタミビルリン酸塩 (Tamiflu (登録商標) として市販) ; 抗寄生虫剤、例えば、チニダゾール (Tindamax (登録商標) として市販) ; 食欲処置剤、例えば、酢酸メゲストロール (Megace ES (登録商標) として市販)、フェンテルミン塩酸塩 (Adipex-P (登録商標) として市販)、及びジエチルプロピオン塩酸塩 (Tenuate (登録商標) として市販) ; 関節炎剤、例えば、レフルノミド (Arava (登録商標) として市販)、セルトリズマブペゴル (Cimzia (登録商標) として市販)、ジクロフェナクナトリウム (Pennsaid (登録商標) として市販)、ゴリムマブ (Simponi (登録商標) として市販)、及びトシリズマブ (Actemra (登録商標) として市販) ; 膀胱制御剤、例えば、塩化トロスピウム (Sanctura (登録商標) として市販)、デスモプレシン酢酸塩 (DDAVP (登録商標) として市販)、酒石酸トルテロジン (Detrol (登録商標) として市販)、塩化オキシブチニン (Ditropan (登録商標) 又は Gelique (登録商標) として市販)、ダリフェナシン (Enablex (登録商標) として市販)、及びコハク酸ソリフェナシン (VESicare (登録商標) として市販) ; 血管収縮剤、例えば、マレイン酸メチルエルゴノビン (Methergine (登録商標) として市販) ; 血漿尿酸管理剤、例えば、ラスブリカーゼ (Elitek (登録商標) として市販) ; 鉄欠乏性貧血剤、例えば、フェルモキシトール (Feraheme (登録商標) として市販) ; リンパ腫剤、例えば、ブララトレキサート (Folotyn (登録商標) として市販)、ロミデプシン (Isodax (登録商標) として市販) ; マラリア剤、例えば、アルテメテル／ルメファントリン (Coartem (登録商標) として市販) ; 低ナトリウム血症剤、例えば、トリバプタン (tolvaptan) (Samsca (登録商標) として市販) ; フォン・ヴィレブランド病の治療のための薬剤 (Wilate (登録商標) として市販) ; 抗高血圧症剤、例えば、トレプロスチニル (Tyvaso (登録商標) として市販)、タダラフィル (Adcirca (登録商標) として市販) ; コレステロール低下剤、例えば、パリカルシトール (Altacor (登録商標) として市販)、ピタバスタチン (Livalo (登録商標) として市販)、ロバスタチン、ナイアシン (Advicor (登録商標) として市販)、コレステロール塩酸塩 (Colestid (登録商標) として市販)、ロスバスタチンカルシウム (Crestor (登録商標) として市販)、フルバスタチンナトリウム (Lescol (登録商標) として市販)、アトルバスタチンカルシウム (Lipitor (登録商標) として市販)、ロバスタチン (Mevacor (登録商標) として市販)、ナイアシン (Niaspan (登録商標) として市販)、プラバスタチンナトリウム (Pravachol (登録商標) として市販)、パバスタチン (pavastatin) ナトリウムと緩衝性アスピリン (Pravigard PAC (登録商標) として市販)、コレステラミン (Questran (登録商標) として市販)、シンバスタチンとナイアシン (Simcor (登録商標) として市販)、アテノロール、クロルタリドン (Tenoretic (登録商標) として市販)、アテノロール (Ten

10

20

30

40

50

ormin（登録商標）として市販）、フェノフィブラート（Tricor（登録商標）として市販）、フェノフィブラート（Triglide（登録商標）として市販）、エゼチミブ／シンバスタチン（Vytorin（登録商標）として市販）、コレセバラム（Welchol（登録商標）として市販）、ビスプロロールフマル酸塩（Zebeta（登録商標）として市販）、エゼチミブ（Zetia（登録商標）として市販）、ビスプロロールフマル酸塩／ヒドロクロロチアジド（Ziac（登録商標）として市販）、及びシンバスタチン（Zocor（登録商標）として市販）も含み得る。

【0025】

本明細書に含まれる活性剤としては又、慢性腎臓病薬、例えば、パリカルシトール（Zemplar（登録商標）として市販）；避妊薬、例えば、エトノゲストレル（Implanon（登録商標）として市販）、酢酸ノレシンドロン、エチニルエストラジオール（Loestrin 24 FE（登録商標）として市販）、エチニルエストラジオール、ノルエルゲストロミン（Ortho Evra（登録商標）として市販）、レボノルゲストレル（Plan B（登録商標）として市販）、レボノルゲストレルとエチニルエストラジオール（Preven（登録商標）として市販）、レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール（Seasonique（登録商標）として市販）、及びメドロキシプロゲステロン酢酸エステル（Depo-Provera（登録商標）として市販）；COPD剤、例えば、アルフォルモテロール酒石酸塩（Brovana（登録商標）として市販）及び臭化イプラトロピウム、アルブテロール硫酸塩（Combivent（登録商標）として市販）；鎮咳剤、例えば、ベンゾナテート（Tessalon（登録商標）として市販）、グアイフェネシン、コデインリン酸塩（Tussi-Organidin NR（登録商標）として市販）、及びアセトアミノフェン、コデインリン酸塩（Tylenol with Codeine（登録商標）として市販）；糖尿病の治療のために薬剤、例えば、ピオグリタゾン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩（ACTOplus met（登録商標）として市販）、ブロモクリブチンメシル酸塩（Cycloset（登録商標）として市販）、リラグルチド（Victoza（登録商標）として市販）、サキサグリブチン（Onglyza（登録商標）として市販）、ピオグリタゾン塩酸塩（Actos（登録商標）として市販）、グリメピリド（Amaryl（登録商標）として市販）、ロシグリタゾンマレイン酸塩、メトホルミン塩酸塩（Avandamet（登録商標）として市販）、ロシグリタゾンマレイン酸塩（Avandaryl（登録商標）として市販）、ロシグリタゾンマレイン酸塩（Avandia（登録商標）として市販）、エクセナチド（Byetta（登録商標）として市販）、エクセナチド（Bydureon（登録商標）として市販）、クロルプロパミド（Diabinese（登録商標）として市販）、ピオグリタゾン塩酸塩、グリメピリド（Duetact（登録商標）として市販）、メトホルミン塩酸塩（Glucophage（登録商標）として市販）、グリピジド（Glucotrol（登録商標）として市販）、グリブリド、メトホルミン（Glucovance（登録商標）及びFortamet（登録商標）として市販）、メトホルミン塩酸塩（Glumetza（登録商標）として市販）、シタグリブチン（Januvia（登録商標）として市販）、デテミル（Levemir（登録商標）として市販）、グリピジド、メトホルミン塩酸塩（Metaglip（登録商標）として市販）、グリブリド（Micronase（登録商標）として市販）、レパグリニド（Prandin（登録商標）として市販）、アカルボース（Precose（登録商標）として市販）、ナテグリニド（Starlix（登録商標）として市販）、プラムチド酢酸塩（Symlin（登録商標）として市販）、カナグリフロジン（Invokana（登録商標）として市販）、リナグリプチン（Tradjenta（登録商標）として市販）、ダパグリフロジン（Farxiga（登録商標）として市販）、インスリングラルギン（Lantus（登録商標）又はToujeo（登録商標）として市販）、インスリンアスパルト（Novolog（登録商標）として市販）、インスリンリスプロ、エンパグリフロジン（Jardiance（登録商標）として市販）、及びトラザミド（Tolinase（登録商標）として市販）も含み得る。

10

20

30

40

50

【0026】

他の有用な活性剤としては、消化剤、例えば、スルファサラジン（Azulfidine（登録商標）として市販）、ラベプラゾールナトリウム（Aciphex（登録商標）として市販）、ルビプロストン（Amitiza（登録商標）として市販）、ジサイクロミン塩酸塩（Bentyl（登録商標）として市販）、スクラルファート（Carafate（登録商標）として市販）、ラクツロース（Chronulac（登録商標）として市販）、ドキュセート（Colace（登録商標）として市販）、バルサラジドニナトリウム（Colazal（登録商標）として市販）、ロサルタンカリウム（Cozaar（登録商標）として市販）、オルサラジンナトリウム（Dipentum（登録商標）として市販）、クロルジアゼポキシド塩酸塩、臭化クリジニウム（Librax（登録商標）として市販）、エソメプラゾールマグネシウム（Nexium（登録商標）として市販）、ファモチジン（Pepcid（登録商標））として市販、ランソプラゾール（Prevacid（登録商標）として市販）、ランソプラゾールとナプロキセン（Prevacid Naprapac（登録商標）として市販）、アモキシシリン／クラリスロマイシン／ランソプラゾール（Prevpac（登録商標）として市販）、オメプラゾール（Prilosec（登録商標）として市販）、パントプラゾールナトリウム（Protonix（登録商標）として市販）、メトクロプラミド塩酸塩（Reglan（登録商標）又はMetozolv（登録商標）として市販）、シメチジン（Tagamet（登録商標）として市販）、ラニチジン塩酸塩（Zantac（登録商標）として市販）、及びオメプラゾール、重炭酸ナトリウム（Zegerid（登録商標）として市販）；利尿剤、例えば、スピロノラクトン、ヒドロクロロチアジド（Aldactazide（登録商標）として市販）、スピロノラクトン（Aldactone（登録商標）として市販）、ブメタニド（Bumex（登録商標）として市販）、トルセミド（Demadex（登録商標）として市販）、クロロチアジド（Diuril（登録商標）として市販）、フロセミド（Lasix（登録商標）として市販）、メトラゾン（Zaroxolyn（登録商標）として市販）、及びヒドロクロロチアジド、トリウムテレン（Dyazide（登録商標）として市販）も含み得る。

【0027】

本明細書において有用な活性剤は又、気腫の治療剤、例えば、臭化チオトロピウム（Spiriva（登録商標）として市販）；線維筋痛症薬、例えば、ミルナシプラン塩酸塩（Savella（登録商標）として市販）；痛風の治療のための薬剤、例えば、コルヒチン（Colcrys（登録商標）として市販）、及びフェブキソスタット（Uloric（登録商標）として市販）；浣腸治療剤、例えば、アミノサリチル酸（Mesalamine（登録商標）及びRowasa（登録商標）として市販）；癲癇剤、例えば、バルプロ酸（Depakene（登録商標）として市販）、フェルバメート（Felbatol（登録商標）として市販）、ラモトリジン（Lamictal（登録商標）として市販）、プリミドン（Mysoline（登録商標）として市販）、オキシカルバゼピン（Trileptal（登録商標）として市販）、ゾニサミド（Zonegran（登録商標）として市販）、レベチラセタム（Keppra（登録商標）として市販）、及びフェニトインナトリウム（Dilantin（登録商標）として市販）も含み得る。

【0028】

本明細書において有用な活性剤としては更に、眼用薬及び治療剤、例えば、ジピベフリン塩酸塩（Propine（登録商標）として市販）、バルガンシクロビル（Valcyte（登録商標）として市販）、ガンシクロビル眼用ゲル（Zirgan（登録商標）として市販）；ベポタスチンベシル酸塩（Bepreve（登録商標）として市販）、ベシフロキサシン（Besivance（登録商標）として市販）、ブロムフェナク（Xibrom（登録商標）として市販）、フルオロメトロン（FML（登録商標）として市販）、ピロカルピン塩酸塩（Pilocar（登録商標）として市販）、シクロスポリン（Restasis（登録商標）として市販）、プリモニジン酒石酸塩（Alphagan P（登録商標）として市販）、ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩（Cosso

10

20

30

40

50

pt (登録商標)として市販)、ビマトプロスト (Lumigan (登録商標)として市販)、チモロールマレイン酸塩 (Timoptic (登録商標)として入手可能)、トラボプロスト (Travatan (登録商標)として市販)、ラタノプロスト (Xalatan (登録商標)として市販)、ヨウ化エコチオフェート (Phospholine Iodide (登録商標)として市販)、及びラニビズマブ (Lucentis (登録商標)として市販) ; 涙液調節剤、例えば、アセタゾラミド (Diamox (登録商標)として市販) ; 胆石剤、例えば、ウルソジオール (Actigall (登録商標)として市販) ; 歯肉炎の治療のための薬剤、例えば、クロルヘキシジングルコン酸塩 (Peridex (登録商標)として市販) ; 頭痛薬、例えば、ブタルビタール／コデインリン酸塩／アスピリン／カフェイン (コデイン含有 Fiorinal (登録商標)として市販)、ナラトリプタン塩酸塩 (Amerge (登録商標)として市販)、アルモトリプタン (Axert (登録商標)として市販)、エルゴタミン酒石酸塩／カフェイン (Cafergot (登録商標)として市販)、ブタルビタール／アセトアミノフェン／カフェイン (Fioricet (登録商標)として市販)、ブタルビタール／アスピリン／カフェイン (Fiorinal (登録商標)として市販)、コハク酸フロバトリプタン (Frova (登録商標)として市販)、リザトリプタン安息香酸塩 (Maxalt (登録商標)として市販)、ムチン酸イソメテプテン／ジクロラルフェナゾン／アセトアミノフェン (Midrin (登録商標)として市販)、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (Migranal (登録商標)として市販)、エレトリプタン臭化水素酸塩 (Relpax (登録商標)として市販)、及びゾルミトリプタン (Zomig (登録商標)として市販) ; インフルエンザ薬、例えば、ヘモフィルスbコンジュゲートワクチン ; 破傷風トキソイドコンジュゲート (Hiberix (登録商標)として市販) ; 及び心臓治療剤、例えば、キニジン硫酸塩、イソソルビド二硝酸塩／ヒドララジン塩酸塩 (Bidil (登録商標)として市販)、ジゴキシン (Lanoxin (登録商標)として市販)、フレカイニジン酢酸塩 (Tambocor (登録商標)として市販)、メキシレチン塩酸塩 (Mexitil (登録商標)として市販)、ジソピラミドリン酸塩 (Norpace (登録商標)として市販)、プロカインアミド塩酸塩 (Procanbid (登録商標)として市販)、及びプロパフェノン (Rythmol (登録商標)として市販) も含み得る。

【0029】

他の有用な活性剤としては、肝炎治療剤、例えば、エンテカビル (Baraclude (登録商標)として市販)、B型肝炎イムノグロブリン (HepaGam B (登録商標)として市販)、及びコペガス／レベトール／リバスフィア／ビロナ(vilona)／ビラゾール (Ribavirin (登録商標)として市販) ; ヘルペス治療剤、例えば、バラシクロビル塩酸塩 (Valtrex (登録商標)として市販)、ペンシクロビル (Denavir (登録商標)として市販)、アシクロビル (Zovirax (登録商標)として市販)、及びファミシクロビル (Famvir (登録商標)として市販) ; 高血圧の治療剤、例えば、エナラプリラート (Vasotec (登録商標)として入手可能)、カプトプリル (Capoten (登録商標)として入手可能) 及びリシノプリル (Zestril (登録商標)として入手可能)、ベラパミル塩酸塩 (Calan (登録商標)として入手可能)、ラミプリル (Altace (登録商標)として市販)、オルメサルタンメドキシミル (Benicar (登録商標)として市販)、アムロジピン／アトルバスタチン (Caduet (登録商標)として市販)、ニカルジピン塩酸塩 (Cardene (登録商標)として市販)、ジルチアゼム塩酸塩 (Cardizem (登録商標)として市販)、キナプリル塩酸塩 (Accupril (登録商標)として市販)、キナプリル塩酸塩／ヒドロクロロチアジド (Accuretic (登録商標)として市販)、ペリンドプリルエルブミン (Aceon (登録商標)として市販)、カンデサルタンシレキセチル (Atacand (登録商標)として市販)、カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド (Atacand HCT (登録商標)として市販)、イルベサルタン／ヒドロクロロチアジド (Avalide (登録商標)として市販)、イルベサルタン (Avapro (登録商標)として市販)、アムロジピンベシル酸塩／オルメサルタンメドキシミル (Azor

10

20

30

40

50

(登録商標)として市販)、レボブノロール塩酸塩 (Betagan (登録商標)として市販)、ベタキソロール塩酸塩 (Betoptic (登録商標)として市販)、ネビボロール (Bystolic (登録商標)として市販)、カプトブリル／ヒドロクロロチアジド (Capozide (登録商標)として市販)、ドキサゾシンメシル酸塩 (Cardura (登録商標)として市販)、クロニジン塩酸塩 (Catapres (登録商標)として市販)、カルベジロール (Coreg (登録商標)として市販)、ナドロール (Corgard (登録商標)として市販)、ナドロール／ベンドロフルメチアジド (Corzide (登録商標)として市販)、バルサルタン (Diovan (登録商標)として市販)、イスラジピン (Dynacirc (登録商標)として市販)、グアナベンズ酢酸塩 (Wyntensin (登録商標)として市販)、グアンファシン塩酸塩 (Tenex (登録商標)又はIntuniv (登録商標)として市販)、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド (Hyzaar (登録商標)として市販)、プロプラノロール塩酸塩 (Indera (登録商標)として市販)、プロプラノロール塩酸塩／ヒドロクロロチアジド (Inderide (登録商標)として市販)、エプレレノン (Inspra (登録商標)として市販)、アンブリセタン (Letairis (登録商標)として市販)、エナラプリルマレイン酸塩／フェロジピン (Lexxel (登録商標)として市販)、メトプロロール酒石酸塩 (Lopressor (登録商標)として市販)、ベナゼプリル塩酸塩 (Lotensin (登録商標)として市販)、ベナゼプリル塩酸塩／ヒドロクロロチアジド (Lotensin HCT (登録商標)として市販)、アムロジピン／ベナゼプリル塩酸塩 (Lotrel (登録商標)として市販)、インダパミド (Lozol (登録商標)として市販)、トランドラプリル (Mavik (登録商標)として市販)、テルミサルタン (Micardis (登録商標)として市販)、テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (Micardis HCT (登録商標)として市販)、プラゾシン塩酸塩 (Minipress (登録商標)として市販)、アミロライド、ヒドロクロロチアジド (Moduretic (登録商標)として市販)、フォシノプリルナトリウム (ZZXT Monopril (登録商標)として市販)、フォシノプリルナトリウム／ヒドロクロロチアジド (Monopril-HCT (登録商標)として市販)、ピンドロール (Visken (登録商標)として市販)、フェロジピン (Plendil (登録商標)として市販)、シルデナフィルクエン酸塩 (Revatio (登録商標)として市販)、ニソルジピン (Sular (登録商標)として市販)、トランドラプリル／ベラパミル塩酸塩 (Tarka (登録商標)として市販)、アリスキレン (Tekturna (登録商標)として市販)、エプロサルタンメシル酸塩 (Teveten (登録商標)として市販)、エプロサルタンメシル酸塩／ヒドロクロロチアジド (Teveten HCT (登録商標)として市販)、モエキシプリル塩酸塩／ヒドロクロロチアジド (Uniretic (登録商標)として市販)、モエキシプリル塩酸塩 (Univasc (登録商標)として市販)、エナラプリルマレイン酸塩／ヒドロクロロチアジド (Vaseretic (登録商標)として市販)、及びリシノプリル／ヒドロクロロチアジド (Zestoretic (登録商標)として市販)が含まれる。

【0030】

本開示のフィルムは、HIV/AIDSの治療のための薬剤に有用な活性剤、例えば、アンブレナビル (Agenerase (登録商標)として市販)、チプラナビル (Aptivus (登録商標)として市販)、エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル (Atripla (登録商標)として市販)、ラミブジン／ジドブジン (Combivir (登録商標)として市販)、インジナビル硫酸塩 (Crivivan (登録商標)として市販)、ラミブジン (Epivir (登録商標)として市販)、サキナビル (Fortovase (登録商標)として市販)、ザルシタビン (Hivid (登録商標)として市販)、ロピナビル／リトナビル (Kaletra (登録商標)として市販)、ホスアンブレナビルカルシウム (Lexiva (登録商標)として市販)、リトナビル (Norvir (登録商標)として市販)、ジドブジン (Retrovir (登録商標)として市販)、アタザナビル硫酸塩 (Reyataz (登録商標)として市販)、エファビレンツ (Su

10

20

30

40

50

s t i v a (登録商標)として市販)、アバカビル／ラミブジン／ジドブジン (T r i z i v i r (登録商標)として市販)、ジダノシン (V i d e x (登録商標)として市販)、ネルフィナビルメシル酸塩 (V i r a c e p t (登録商標)として市販)、ネビラピン (V i r a m u n e (登録商標)として市販)、テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩 (V i r e a d (登録商標)として市販)、スタブジン (Z e r i t (登録商標)として市販)、及びアバカビル硫酸塩 (Z i a g e n (登録商標)として市販)；ホモシステインリムーバー(homocysteine removers)、例えば、無水ベタイン (C y s t a d a n e (登録商標)として市販)；インスリン (A p i d r a (登録商標)、H u m a l o g (登録商標)、H u m u l i n (登録商標)、I l e t i n (登録商標)、T r e s i b a (登録商標)、及びN o v o l i n (登録商標)として市販)などの薬剤；並びにHPV治療剤、例えば、ヒト乳頭腫ウイルスワクチン (G a r d a s i l (登録商標)として市販)又は二価ヒト乳頭腫ウイルス (C e r v a r i x (登録商標)として市販)；免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン (G e n g r a f (登録商標)、N e o r a l (登録商標)、S a n d i m m u n e (登録商標)、及びA p o - C y c l o s p o r i n e (登録商標)として市販)を含み得る。

【0031】

本開示において有用な活性剤としては更に、プロラクチン阻害剤、例えば、プロモクリプチンメシル酸塩 (P a r l o d e l (登録商標)として市販)；ストレス検査に付加するための薬剤、例えば、レガデノソン (L e x i s c a n (登録商標)として市販)；脱毛症薬、例えば、フィナステリド (P r o p e c i a (登録商標)及びP r o s c a r (登録商標)として市販)；膀胱治療剤、例えば、ゲムフィブロジル (L o p i d (登録商標)として市販)；ホルモン剤、例えば、ノレシンドロン酢酸塩／エチニルエストラジオール (f e m H R T (登録商標)として市販)、酢酸ゴセレリン (Z o l a d e x (登録商標)として市販)、プロゲステロンゲル (P r o c h i e v e (登録商標)として市販)、プロゲステロン (P r o m e t r i u m (登録商標)として市販)、サケカルシトニン (M i a c a l c i n (登録商標)として市販)、カルシトリオール (R o c a l t r o l (登録商標)として市販)、シントロイド (L e v o t h r o i d (登録商標)、L e v o x y l (登録商標)、U n i t h r o i d (登録商標)として市販)、テストステロン (T e s t o p e l (登録商標)、A n d r o d e r m (登録商標)、T e s t o d e r m (登録商標)、及びA n d r o G e l (登録商標)として市販)；更年期障害薬、例えば、エストラジオール／ノレシンドロン酢酸塩 (A c t i v e l l a (登録商標)として市販)、ドロスピレノン／エストラジオール (A n g e l i q (登録商標)として市販)、エストラジオール／レボノルゲストレル (C l i m a r a P r o (登録商標)として市販)、エストラジオール／ノレシンドロン酢酸塩 (C o m b i P a t c h (登録商標)として市販)、エストラジオール (E s t r a s o r b (登録商標)、V a g i f e m (登録商標)及びE s t r o G e l (登録商標)として市販)、エステル化エストロゲン及びメチルテストステロン (E s t r a t e s t (登録商標)として市販)、エストロゲン (A l o r a (登録商標)、C l i m a r a (登録商標)、E s c l i m (登録商標)、E s t r a d e r m (登録商標)、V i v e l l e (登録商標)、V i v e l l e - D o t (登録商標)として市販)、エストロピペート (O g e n (登録商標)として市販)、結合型エストロゲン (P r e m a r i n (登録商標)として市販)、及びメドロキシプロゲステロン酢酸塩 (P r o v e r a (登録商標)として市販)；月経薬、例えば、ロイプロリド酢酸塩 (L u p r o n D e p o tとして市販)、トラネキサム酸 (L y s t e d a (登録商標)として市販)、及びノレシンドロン酢酸塩 (A y g e s t i n (登録商標)として市販)；及び筋弛緩剤、例えば、シクロベンザプリン塩酸塩 (F l e x e r i l (登録商標)として市販)、チザニジン (Z a n a f l e x (登録商標)として市販)、及びヒヨスチアミン硫酸塩 (L e v s i n (登録商標)として市販)も含み得る。

【0032】

本明細書において有用な活性剤としては又、骨粗鬆症薬、例えば、イバンドロン酸ナトリウム (i b r a n d r o n a t e s o d i u m) (B o n i v a (登録商標)として市販)、リセドロン酸

10

20

30

40

50

(Actonel (登録商標)として市販)、ラロキシフェン塩酸塩 (Evista (登録商標)、Fortical (登録商標)として市販)、及びアレンドロン酸ナトリウム (Fosamax (登録商標)として市販) ; 排卵促進剤、例えば、クロミフェンクエン酸塩 (Serophene (登録商標)、Clomid (登録商標)、Serophene (登録商標)として市販) ; パジェット病治療剤、例えば、エチドロン酸二ナトリウム (Didronel (登録商標)として市販) ; 膵酵素欠乏症薬、例えば、パンクレリパーゼ (Pancrease (登録商標)又はZenpep (登録商標)として市販) ; パーキンソン病の治療のための薬剤、例えば、ブラミペキソール二塩酸塩 (Mirapex (登録商標)として市販)、ロピニロール塩酸塩 (Requip (登録商標)として市販)、カルビドパ／レボドパ (Sinemet CR (登録商標)として市販)、カルビドパ／レボドパ／エンタカボン (Stalevo (登録商標)として市販)、セレギリン塩酸塩 (Zelapar (登録商標)として市販)、ラサギリン (Azilect (登録商標)として市販)、エンタカボン (Comtan (登録商標)として市販)、及びセレギリン塩酸塩 (Eldipryl (登録商標)として市販) ; 多発性硬化症薬、例えば、ダルファムプリジン (Ampyra (登録商標)として市販) 及びインターフェロンβ-1b (Extavia (登録商標)として市販) ; 前立腺薬、例えば、フルタミド (Eulexin (登録商標)として市販)、ニルタミド (Nilandron (登録商標)として市販)、デュタステライド (Avodart (登録商標)として市販)、タムスロシン塩酸塩 (Flomax (登録商標)として市販)、テラゾシン塩酸塩 (Hytrin (登録商標)として市販)、及びアルフゾシン塩酸塩 (Uroxatral (登録商標)として市販) も含み得る。

【0033】

本発明のフィルムは更に、精神病薬、例えば、アルプラゾラム (Niravam (登録商標)、Xanax (登録商標)として入手可能)、クロザピン(clozopin) (Clozaril (登録商標)として入手可能)、ハロペリドール (Haldol (登録商標)として入手可能)、フルオキセチン塩酸塩 (Prozac (登録商標)として入手可能)、セルトラリン塩酸塩 (Zoloft (登録商標)として入手可能)、アセナピン (Saphris (登録商標)として市販)、イロペリドン (Fanapt (登録商標)として市販)、パロキセチン(paroxetine)塩酸塩 (Paxil (登録商標)として入手可能)、アリピプラゾール (Aбилify (登録商標)として市販)、グアンファシン (Intuniv (登録商標)として市販)、アンフェタミンとメタンフェタミン (Adderall (登録商標) 及び Desoxyn (登録商標)として市販)、クロミプラミン塩酸塩 (Anafranil (登録商標)として市販)、ブスピロン塩酸塩 (Buspar (登録商標)として市販)、シタロプラム臭化水素酸塩 (Celexa (登録商標)として市販)、デュロキセチン塩酸塩 (Cymbalta (登録商標)として市販)、メチルフェニデート (Ritalin、Daytrana (登録商標)として市販)、ジバルプロエクスナトリウム (バルプロ酸) (Depakote (登録商標)として市販)、デキストロアンフェタミン硫酸塩 (Dexedrine (登録商標)として市販)、ベンラファキシン塩酸塩 (Effexor (登録商標)として市販)、セレギリン (Emsam (登録商標)として市販)、カルバマゼピン (Equetro (登録商標)として市販)、炭酸リチウム (Eskalith (登録商標)として市販)、フルボキサミンマレイン酸塩／デクスメチルフェニデート塩酸塩 (Focalin (登録商標)として市販)、ジブラシドン塩酸塩 (Geodon (登録商標)として市販)、エルゴロイドメシル酸塩 (Hydergine (登録商標)として市販)、エスシタプラムシュウ酸塩 (Lexapro (登録商標)として市販)、クロルジアゼポキシド (Librium (登録商標)として市販)、モリンドン塩酸塩 (Moban (登録商標)として市販)、フェネルジン硫酸塩 (Nardil (登録商標)として市販)、チオチキセン (Navane (登録商標)として市販)、デシプラミン塩酸塩 (Norpramin (登録商標)として市販)、ベンゾジアゼピン (例えば、Oxazepam (登録商標)として入手可能なもの)、ノルトリプチリン塩酸塩 (Pamelor (登録商標)として市販)、トラニルシプラミン硫酸塩 (P

10

20

30

40

50

arnate（登録商標）として市販）、プロクロルペラジン、ミルタザピン（Remeron（登録商標）として市販）、リスペリドン（Risperdal（登録商標）として市販）、クエチアピンフマル酸塩（Seroquel（登録商標）として市販）、ドキシピン塩酸塩（Sinequan（登録商標）として市販）、アトモキセチン塩酸塩（Strattera（登録商標）として市販）、トリミプラミンマレイン酸塩（Surmontil（登録商標）として市販）、オランザピン／フルオキセチン塩酸塩（Symbyax（登録商標）として市販）、イミプラミン塩酸塩（Tofranil（登録商標）として市販）、プロトリプチリン塩酸塩（Vivactil（登録商標）として市販）、ブプロピオン塩酸塩（Wellbutrin（登録商標）、Wellbutrin SR（登録商標）、及びWellbutrin XR（登録商標）として市販）、並びにオランザピン（Zyprexa（登録商標）として市販）も含み得る。

10

【0034】

本明細書において有用な活性剤には又、尿酸低下剤、例えば、アロプリノール（Zylprim（登録商標）として市販）；発作薬、例えば、ガバペンチン（Neurontin（登録商標）として市販）、エトトイン（Peganone（登録商標）として市販）、ビガバトリン（Sabril（登録商標）として市販）、及びトピラメート（Topamax（登録商標）として市販）；帯状疱疹の治療剤、例えば、帯状疱疹生ワクチン（Zostavax（登録商標）として市販）；スキンケア剤、例えば、カルシポトリエン（Dovonex（登録商標）として市販）、ウステキヌマブ（Stelara（登録商標）として市販）、テラバンシン（Vibativ（登録商標）として市販）、イソトレチノイン（Accutane（登録商標）として市販）、ヒドロコルチゾン／ヨードキノール（Alcortin（登録商標）として市販）、スルフアセトアミドナトリウム／硫黄（Avar（登録商標）として市販）、アゼライン酸（Azelex（登録商標）、Finacea（登録商標）として市販）、過酸化ベンゾイル（Desquam-E（登録商標）として市販）、アダパレン（Differin（登録商標）として市販）、フルオロウラシル（Efudex（登録商標）として市販）、ピメクロリムス（Elidel（登録商標）として市販）、局所用エリスロマイシン（A/T/S（登録商標）、Erycette（登録商標）、T-Stat（登録商標）として市販）、ヒドロコルチゾン（Cetacort（登録商標）、Hytone（登録商標）、Nutracort（登録商標）として市販）、メトロニダゾール（MetroGel（登録商標）として市販）、ドキシサイクリン（Oracea（登録商標）として市販）、トレチノイン（Retin-A（登録商標）及びRenova（登録商標）として市販）、メキノール／トレチノイン（Solag（登録商標）として市販）、アシトレチン（Soriatane（登録商標）として市販）、カルシポトリエン水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル（Taclonex（登録商標）として市販）、タザロテン（Tazorac（登録商標）として市販）、フルオシノニド（Vanos（登録商標）として市販）、デソニド（Verdeso（登録商標）として市販）、ミコナゾール硝酸塩／酸化亜鉛（Vusion（登録商標）として市販）、ケトコナゾール（Xolegel（登録商標）として市販）、及びエファリズマブ（Raptiva（登録商標）として市販）も含み得る。

20

30

【0035】

本明細書において有用な他の活性剤には、睡眠障害薬、例えば、ザレプロン（Sonata（登録商標）として入手可能）、エスゾピクロン（Lunesta（登録商標）として入手可能）、ゾルピデム酒石酸塩（Ambien（登録商標）、Ambien CR（登録商標）、Edluar（登録商標）として市販）、ロラゼパム（Ativan（登録商標）として市販）、フルラゼパム塩酸塩（Dalmane（登録商標）として市販）、トリアゾラム（Halcion（登録商標）として市販）、クロナゼパム（Klonopin（登録商標）として市販）、バルビツール酸塩、例えば、Phenobarbital（登録商標）、モダフィニル（Provigil（登録商標）として市販）、テマゼパム（Restoril（登録商標）として市販）、ラメルテオン（Rozerem（登録商標）として市販）、クロラゼパ酸二カリウム（Tranxene（登録商標）として

40

50

市販)、ジアゼパム (Valium (登録商標) として市販)、クアゼパム (Doral (登録商標) として市販)、及びエスタゾラム (ProSom (登録商標) として市販) ; 禁煙剤、例えば、バレニクリン (Chantix (登録商標) として市販)、ニコチン、例えば、Nicotrol (登録商標)、及びブプロピオン塩酸塩 (Zyban (登録商標) として市販) ; 並びにステロイド、例えば、ジプロピオン酸アルクロメタゾン (Aclovate (登録商標) として市販)、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (Diprolene (登録商標) として市販)、フロ酸モメタゾン (Elocon (登録商標) として市販)、フルチカゾン (Flonase (登録商標)、Flovent (登録商標)、Flovent Diskus (登録商標)、Flovent Rotadisk (登録商標) として市販)、フルオシノニド (Lidex (登録商標) として市販)、フロ酸モメタゾン一水和物 (Nasonex (登録商標) として市販)、デスオキシメタゾン (Topicort (登録商標) として市販)、クロトリマゾール/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (Lotrisone (登録商標) として市販)、プレドニゾロン酢酸塩 (Pred Forte (登録商標)、Prednisone (登録商標)、Budesonide Pulmicort (登録商標)、Rhinocort Aqua (登録商標) として市販)、リン酸プレドニゾロンナトリウム (Pediapred (登録商標) として市販)、デソニド (Tridesilon (登録商標) として市販)、及びハロベタゾールプロピオン酸エステル (Ultravate (登録商標) として市販) を含み得る。

10

【0036】

20

本発明のフィルムは更に、甲状腺疾患の治療に有用な活性剤、例えば、ホルモンTC及びTD (Armour Thyroid (登録商標) として市販) ; カリウム欠乏症治療剤、例えば、塩化カリウム (Micro-K (登録商標) として市販) ; トリグリセリド調節剤、例えば、 ω -3-酸エチルエステル (Omacor (登録商標) として市販) ; 泌尿器剤、例えば、フェナゾピリジン塩酸塩 (Pyridium (登録商標) として市販) 及びメテナミン、メチレンブルー/サリチル酸フェニル/安息香酸/アトロピン硫酸塩/ヒヨスチアミン (Urised (登録商標) として市販) ; 妊婦用ビタミン剤 (Advanced Natalcare (登録商標)、Materna (登録商標)、Natalins (登録商標)、Prenate Advance (登録商標) として市販) ; 体重管理剤、例えば、オルリスタット (Xenical (登録商標) として市販) 及びシブトラミン塩酸塩 (Meridia (登録商標) として市販) も含み得る。

30

【0037】

本明細書における使用のために企図される周知のH₂拮抗剤としては、シメチジン、ラニチジン塩酸塩、ファモチジン、ニザチジン、エプロチジン、ミフェンチジン、ロキサチジン、ピサチジン及びアセロキサチジンが含まれる。

【0038】

有効制酸剤成分としては、限定されるものではないが、以下：水酸化アルミニウム、アミノ酢酸ジヒドロキシアリミニウム、アミノ酢酸、リン酸アルミニウム、ジヒドロキシアリミニウム炭酸ナトリウム、重炭酸塩、アルミン酸ビスマス、炭酸ビスマス、次炭酸ビスマス、次没食子酸ビスマス、次硝酸ビスマス、次サリチル酸ビスマス、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、クエン酸イオン (酸又は塩)、アミノ酢酸、アルミン酸硫酸マグネシウム水和物、マガルドレート、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、グリシン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、乳固形分、アルミニウム一塩基性又は二塩基性リン酸カルシウム、リン酸三カルシウム、重炭酸カリウム、酒石酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、酒石酸及び塩が含まれる。

40

【0039】

本発明で使用される活性剤としては、アレルゲン又は抗原、例えば、限定されるものではないが、イネ科、樹木、又はブタクサ由来の植物花粉 ; 動物鱗屑、すなわち、ネコ及びその他の毛に覆われた動物の皮膚及び毛から出る細かな薄片 ; チリダニ、ミツバチ及びス

50

ズメバチなどの昆虫；並びにペニシリンなどの薬物を含み得る。

【0040】

特定の活性剤の例としては、限定されるものではないが、以下が含まれる：16- α フルオロクストラジオール(16- α fluorocstradiol)、16- α -ギトキシ、16- α -エピエストリオール、17 α -ジヒドロエキレニン、17 α -エストラジオール、17 β -エストラジオール、17 β -ヒドロキシプロゲステロン、1 α -ヒドロキシビタミンD₂、1-デオキサカルシトリオール、2C₁₁V₁、2'-ノル-cGMP、3-イソブチルGABA、5-エチニルウラシル、6-FUDCA、7-メトキシタクリン、アバメクチン、アバノキル、アベカルニル、アピラテロン、アブルカスト、アブルカストナトリウム、アカデシン、アカンプロサート、アカルボース、アセブトロール、アセカイニド塩酸塩、アセクリジン、アセクロフェナク(aceclofenae)、アセダブソン、アセグルタミドアルミニウム、アセマンナン、アセトアミノフェン、アセタゾラミド、アセトヘキサミド、アセトヒドロキサム酸、アセトメプレゲノール、マレイン酸アセトフェナジン、アセトスルホンナトリウム、塩化アセチルコリン、アセチルシステイン、アセチル-L-カルニチン、アセチルメタドール、アシフラン、アシピモックス、アシテマート(acitemate)、アシトレチン、アシビシン、アクラルピシン、アクラトニウム、アコダゾール塩酸塩、アコニアジド、アクリゾルシン、アクリバスチン、アクロニン、アクチソミド、アクトジギン、アシクロビル、アシルフルベン、アダフェノキサート、アダパレン、アダパレン、アダタンセリン、アダタンセリン塩酸塩、アデシペノール、アデシペノール、アデホビル、アデルミドロール、アデメチオニン、アデノシン、アジナゾラム、アジフェイニン塩酸塩(Adipheinine Hydrochloride)、アジボシン、アドゼレシン、アドラフィニル、アドレナロン、アルブタミン(airbutamine)、アラセプリル、アラメシン、アラニン、アラプロクラート、アラプチド、アルベンダゾール、アルボラブリン(albolabrin)、アルブテロール、アルブトイン、アルクロフェナク(Alclofenae)、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アルクロキサ、アルデカルマイシン、アルデスロイキン、アルジオキサ、アレンドロネートナトリウム、アレンドロン酸、アレクタモール、アレクタモール臭化水素酸塩、アレタミン塩酸塩、塩化アレウロニウム(Aleuronium Chloride)、アレキシジン、アルファカルシドール、アルフェンタニル塩酸塩、アルフゾシン、アルゲストンアセトニド、アルグルセラゼ、アリフルラン、アリナスチン、アリパミド、アラントイン、アロバルビタール、アロプリノール、ALL-TK拮抗剤、アログリプチン、アロニミド、アロセトロン、アロセトロン塩酸塩、アロブジン、アルペルチン、 α -アミラーゼ、 α -イドソン(alpha idosone)、アルピデム、アルブラゾラム、アルプレノロール塩酸塩、アルプレノキシム塩酸塩、アルプロスタジル、アルレスタチンナトリウム、酒石酸アルタンセリン、アルテプラゼ、アルチアジド、アルトレタミン、アルトロマイシンB、クエン酸アルベリン(Alverinc Citrate)、アルビルセプトストックス、酢酸アマジノン、アマンタジン塩酸塩、アンバムスチン、アンボマイシン、アンブルチシン、アンブフィリン、アンブシド、アムシナファル、アムシノニド、アムジノシリン、アムジノシリンピボキシル、アメダリン塩酸塩、アメロメタゾン、アメルトリド、アメセルギド、酢酸アメタントロン、アメジニウムメチル硫酸塩、アンフェブタモン、アンフェナクナトリウム、アンフルチゾール、アミシクリン、アミデフリンメシラート、アミドックス、アミフロキサシン、アミフォスチン、アミカシン、アミロライド塩酸塩、塩酸アミナクリン、アミノ安息香酸カリウム、アミノ安息香酸ナトリウム、アミノカプロン酸、アミノグルテチミド、アミノ馬尿酸ナトリウム、アミノレブリン酸、アミノフィリン、アミノレックス、アミノサリチル酸ナトリウム、アミノサリチル酸、アミオダロン、塩酸アミプリロース、アミキンシン塩酸塩、アミスルプリド、アミトラズ、アミトリプチリン塩酸塩、アンレキサノクス、アムロジピン、アモバルビタールナトリウム、アモジアキン、アモジアキン塩酸塩、アモロルフィン、アモキサピン、アモキシシリン、アンフェクロラル、硫酸アンフェタミン、アンホマイシン、アムホテリシンB、アンピシリン、アンピロキシカム、硫酸アンピジン、アムキナート、アムリノン、アムリノン、アムルピシン、アムサクリン、アミリン、アミチアミシン、酢酸アナゲストン、アナグレリ

10

20

30

40

50

ド、アナキンラ、アナナイン、アナリチド、アナリチド酢酸塩、アナストロゾール、アナ
ゾレンナトリウム、アंकロド、アンドログラホリド、アンドロステンジオン、血管新生
阻害剤、アンギオテンシンアミド、アニドキシム、アニレリジン、アニロパム塩酸塩、ア
ニラセタム、アニロラク、臭化メチルアニソトロピン、アニストレプラーゼ、アニトラザ
フェン、アノルドリン、拮抗剤 D (antagonist D)、拮抗剤 G (antagonist G)、アンタレ
リクス、リン酸アンタゾリン、アンテルマイシン、アントラリン、アントラマイシン、抗
アンドロゲン作用剤、アセダブソン、フェルバメート、抗エストロゲン作用剤、アンチネ
オプラストン、アンチピリン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アパドリン、アパファ
ント、アパルシリンナトリウム、アパキシフィリン、アパゾン、アフィジコリングリシナ
ート、アピキシフィリン (Apixifylline)、アボモルフィン塩酸塩、アブラクロニジン、ア
ブラクロニジン塩酸塩、アブラマイシン、アブリンジン、アブリンジン塩酸塩、アプロス
ラートナトリウム、アプロチニン、マレイン酸アブタザピン、アブチガネル、アブリン酸
、アブリン酸、アラニジピン、アラノチン、アルバプロスチル、アルベキシチン (arbekicin
)、アルビドール、アルブタミン塩酸塩、アルクロフェニン、アルデパリンナトリウム、ア
ルガトロバン、アルギニン、アルギプレッシンタンニン酸塩、アリルドン、アリピプラゾ
ール、アロチノロール、アルピノキド (Arpinocid)、アルテフレン、フマル酸アルチリド
、アシマドリン、アスパラトン、アスパラギナーゼ、アスパリック酸 (Asparic Acid)、ア
スパルトシン、アスペルフラン (asperfuran)、アスピリン、アスポキシシリン、アスプレ
リン (Asprelin)、アステミゾール、アストロマイシン硫酸塩、アスラクリン、アタメスタ
ン、アテノロール、アテビルジン、アチパメゾール、マレイン酸アチプロシン、アトリド
、アトルバスタチンカルシウム、アトシバン、アトバコン、アトペニン B、ベシル酸アト
ラクリウム、アトリムスチン、アトリノシトール、アトロピン、オーラノフィン、オーレ
オバシジン A、金チオグルコース、アビラマイシン、アボパルシン、アブリジン、アキシ
ッド、アキシナスタチン 1、アキシナスタチン 2、アキシナスタチン 3、アザボン、アザ
シチジン (Azacitidine)、アザクロルジン塩酸塩、アザコナゾール、アザジラクチン (aza
dirachtine)、アザランスタット二塩酸塩、フマル酸アザロキサチン、マレイン酸アザナト
ル、アザニダゾール、アザペロン、アザリビン、アザセリン、アザセトロン、マレイン酸
アザタジン、アザチオプリン、アザチオプリンナトリウム、アザトキシチン、アザチロシ
ン、アゼライン酸、アゼラスチン、アゼルニジピン、アゼピンドール、アゼテパ、アジミ
リド、アジスロマイシン、アズロシリン、アゾリミン、アゾセמיד、アゾトマイシン、アズ
トレオナム、アズモレンナトリウム、バカンピシリン塩酸塩、バッカチン III、バシト
ラシン、バクロフェン、バコシド A、バコシド B、バクトボラミン、バラノール、バラジ
ボン、バルヒマイシン、バロフロキサシン、バルサラジド、バンベルマイシン、バムブテ
ロール、バメタン硫酸塩、バミフィリン塩酸塩、バミダゾール (Bamidazole)、バオフオ
シド 1、バルマスチン、バルニジピン、バシフンギン (Basifungin)、バタノプリド塩酸塩
、バテブラスト、マレイン酸バテラピン、バチマスタット、ベアウベリシン、ベカント
ン塩酸塩、ベカブレリン、ベクリコナゾール、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、ベフロキ
サトン、ベンセラジド (Beinsezide)、ベルホスジル、ベラドンナ、ベロキサミド、ベメ
セトロン、ベミトラジン、ベモラダン、ベナブリジン塩酸塩、ベナゼプリル塩酸塩、ベナ
ゼプリラト、メシル酸ベンダカロール、ベンダザック、ベンドロフルメチアジド、ベンフ
ルメトール、ベニジピン、ベノルテロン、ベノキサプロフェン、ベノキサプロフェン、ベ
ノキシナート塩酸塩、ベンペリドール、ベンタゼパム、ベンチロミド、ベヌレスタート、
ベンズプロマロン、塩化ベンゼトニウム、ベンゼチミド塩酸塩、臭化ベンジロニウム、ベ
ンズインドピリン塩酸塩、ベンズイソキサゾール、ベンゾカイン、ベンゾクロリン、ベン
ゾクタミン塩酸塩、ベンゾデパ、ベンゾイダゾキサチン、ベンゾナタード、過酸化ベンゾ
イル、ベンゾイルパスカリウム、ベンゾイルスタウロスポリン、ベンズキナミド、ベンズ
チアジド、ベンズトロピン、メシル酸ベンズトロピン、塩酸ベンジダミン、ベンジルペニ
シロイルポリリジン、ベプリジル、ベプリジル塩酸塩、ベラクタント、ベラプロスト、ベ
レフリン、ベルラフェノン、ベルトサミル、ベリスロマイシン、ベシビルジン、β-アレ
チン、ベタクラマイシン B、ベタメタゾン、ベタミプロン、ベタキソロール、ベタキソロ

10

20

30

40

50

ール塩酸塩、ベタネコール塩化物、硫酸ベタニジン、ベツリン酸、ベバントロール、ベバントロール塩酸塩、ベザフィブラート、b F G F 阻害剤、B i a l a m i c o l 塩酸塩、ピアペネム、ピカルタミド、ピシファジン塩酸塩、ビクロジル塩酸塩、ビジソミド、ビフェメラン、ビホナゾール、ビマカリム、ビミチル(bimithil)、ビンダリト、ビニラマイシン、ビノスピロン、ビオキサロマイシン α 2、ビペナモール塩酸塩、ビペリデン、ビフェナミン塩酸塩、ビリペロン、ビスアントレン、ビスアラミル、ビスアジリジニルスペルミン、ビスーベンズイミダゾールA、ビスーベンズイミダゾールB、ビスナフィド、乳酸ビソブリン、ビソプロロール、ビスピリチオンマグスルフェクス、ビストラミドD、ビストラミドK、ビストラテンA、ナトリウムビチオノラート、メシル酸ビトルテロール、ビバリルジン、ビゼレシン、ブレオマイシン硫酸塩、ジプロピオン酸ボランジオール、ボラステロン、ウンデシレン酸ボルデノン、ボルジン、ボレノール、ボルマンタラート、ポピンドロール、ポセンタン、ポキシジン、ブレフェルジン、ブレフラート、ブレキナルナトリウム、ブレタゼニル、トシル酸ブレチリウム、ブリフェンタニル塩酸塩、ブリモニジン、ブリノラーゼ、プロクレシン、プロクリナト、プロホキシ、マレイン酸ブロマドリン、ブロマゼパム、ブロムクロレノン、ブロメライン、ブロムフェナク、ブロミニジオン(Bromindione)、ブロモクリブチン、ブロモフェニラミン塩酸塩、ブロモキサミド(Bromoxamide)、ブロムペリドール、デカン酸ブロムペリドール、マレイン酸ブロムフェニラミン、ブロペラモール、プロピリミン、プロチゾラム、マレイン酸ブカイニド、ブシンドロール、塩酸ブクリジン、ブクロマロン、ブデソニド、ブジピン、ブドチタン、ブホルミン、ブメタニド、ブナプロラスト、ブナゾシン、ブノロール塩酸塩、ブピコミド、ブピバカイン塩酸塩、ブプレノルフィン塩酸塩、ブプロピオン塩酸塩、ブラマート、ブセレリン酢酸塩、ブスピロン塩酸塩、ブスルファン、ブタバルビタール、ブタセチン、ブタクラモール塩酸塩、ブタルビタール、ブタンベン、ブタミラートクエン酸塩、ブタペラジン、ブタプロスト、ブテドロナート四ナトリウム、ブテナフィン、

【0041】

ブテリジン、ブチオニンスルフォキシミン、ブチカシン、ブチルフェニン、ブチロシン硫酸塩、ブチキシラート、プロピオン酸ブチキシコルト(butixocort propionate)、硝酸ブトコナゾール、ブトナート、ブトパミン、ブトプロジン塩酸塩、ブトルファノール、塩酸ブトキサミン、塩酸ブトリブチリン、カクチノマイシン、カデキソマーヨウ素、カフェイン、カラノライドA、カルシフェジオール、カルシポトリエン、カルシポトリオール、カルシトニン、カルシトリオール、ウンデシレン酸カルシウム、カルフォスチンC、カルステロン、カンベンダゾール、カモナグレル、カンプトテシン誘導体、カナグリフロジン、カナリア痘I L - 2、カンデサルタン、カンジシジン、カンドキサトリル、カンドキサトリラート、カニグリボース(Caniglibose)、カンレノ酸カリウム、カンレノン、カペシタビン、カポベン酸ナトリウム、カポベン酸、硫酸カプレオマイシン、カプロマブ、カプサイシン、カプトブリル、カプリド、カラセミド、カルバコール、カルバドックス、カルバマゼピン、過酸化尿素、ラウリル硫酸カルバンテル、カルバスピリンカルシウム、カルバゼラン、カルバゾマイシンC、カルベニシリンカリウム、カルベノキサロンナトリウム、カルベチマー、カルベトシン、カルビドパ、カルビドパ・レボドパ、マレイン酸カルビノキサミン、カルビフェン塩酸塩、カルボクロラル、カルボシステイン、石炭酸フクシン、カルボプラチン、カルボプロスト、カルボビル、カルボキサミドーアミノートリアゾール(carboxamide-amino-triazo-le)、カルボキシアミドトリアゾール、カルボキシメチル化 β - 1, 3 - グルカン、カルブテロール塩酸塩、カレストM 3、クエン酸カルフェンタニル、カリソプロドール、カルマンタジン、カルムスチン、C A R N 700、カミダゾール(Camidazole)、カロキサゾン、カルペリチド、カルフェナジンマレアート、カルプロフェン、コハク酸カルサトリン、カルタゾラート、カルテオロール、カルテオロール塩酸塩、軟骨由来阻害剤、カルビシン塩酸塩、カルモナムナトリウム、カルベジロール、カルボトロリン、カルボトロリン塩酸塩、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤(I C O S)、カスタノスペルミン、カルモナム、セバラセタム、セクロピンB、セデフィンゴール、セファクロール、セファドロキシル、セファマンドール、セファパロール、セファトリ

10

20

30

40

50

ジン、セファザフルールナトリウム、セファゾリン、セフペラゾン、セフカペンピボキシル、セフダロキシムペンテキシルトシラート(cefdaloxime pentexil tosilate)、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフェピム、セフェタメット、セフェテコール、セフィキシム、セフルプレナム、セフメノキシム塩酸塩、セフメタゾール(Cefinetazole)、セフミノクス(cefminlox)、セフォジジム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォラミド(Ceforamide)、セフォセリス、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン、セフォチアム、セフォキシチン、セフォゾプラン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフロキサジン、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフチブテン、セフチゾキシムナトリウム、セフトリアキソン、セフロキシム、セラストロール、セリカリム、セリプロロール、セパシジンA(cepacidiine A)、セファセトリルナトリウム、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロチンナトリウム、セファピリンナトリウム、セフラジン、セリクラミン、セリバスタチン、セロナプリル、セルトパリンナトリウム、セルレチド、セタベンナトリウム、塩化セタルコニウム、セタモロール塩酸塩、セチエジル、セチリジン、セトフェニコール、セトラキサート塩酸塩、セトロレリクス、塩化セチルピリジニウム、ケノジオール、クロフェジアノール塩酸塩、クロラルベタイン、クロラムブシル、クロラムフェニコール、クロダントイン、クロルジアゼポキシド、クロルヘキシジニングルコン酸塩、クロリン、クロルマジノン酢酸エステル、クロロオリエンチシンA、塩酸クロロプロカイン、クロルプロパミド、クロロキン、クロロキノキサリンスルホンアミド、クロロチアジド、クロロトリアニセン、クロロキシニン、クロロキシレノール、クロルフェネシンカルバミン酸エステル、クロロフェニラミンマレイン酸塩、クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロルプロチキセン、重硫酸クロルテトラサイクリン、クロルタリドン、クロルゾキサゾン、コレステラミン樹脂、クロモナール塩酸塩、シベンゾリン、シカプロスト、シクラフリン塩酸塩、シクラジンドール、シクレソニド、シクレタニン、シクロピロクス、シクロプロフェン、シクロプロロール、シドフォビル、シドキシセピン塩酸塩、シフェンリン、シグリタゾン、シラドパ塩酸塩、シランセトロン、シラストアチンナトリウム、シラザプリル、シルニジピン、メシル酸シロバミン、シロブラジン、シロフンギン、シロスタゾール、シマテロール、シメチジン、臭化シメトロピウム、シナルカスト、塩酸シナンセリン、マレイン酸シネパゼト、シンフルミド、シンゲストール、シニタブリド、シンナメドリン、シンナリジン、シノラゼパム、シノキサシン、シンペレン、シンロミド、シインタゾン、シントリアミド、シオテロネル、シパムフィリン、コハク酸シプレファドール、シプロシノニド、シプロフィブラート、シプロフロキサシン、シプロステン、シラマドール、シロレマイシン、シサブリド、ベシル酸シサトラクリウム、シスコナゾール、シスプラチン、シスーポルフィリン、シスチネキシニン(cistinexine)、シタロプラム、シテナミド、シチコリン、シトレアミシンα、クラドリピン、クラモキシキン塩酸塩、クラリスロマイシン、クラウセンアミド、クラブラン酸カリウム、クラゾラム、クラゾリミン、クレボブリド、クレマスチン、クレンチアゼムマレイン酸塩、臭化クリジニウム、クリナフロキサシン、クリンダマイシン、クリオキノール、クリオキサニド(Clioxamide)、クリプロフェン、クロバザム、クロベタゾールプロピオン酸エステル、クロベタゾン酪酸エステル、酢酸クロコルトロン、クロダレノン、クロダゾン塩酸塩、クロドロン酸、クロファジミン、クロフィブラート、リン酸クロフィリウム、酢酸クロゲストンアセタート、リン酸クロマクラン、酢酸クロメゲストン、クロメテロン、クロメチアゾール、クロミフェン類似体、クロミノレックス、クロミフェン、クロミプラミン塩酸塩、クロナゼパム、クロニジン、クロニトラート、クロニキセリル、クロニキシニン、クロパミド、クロペンチキソール、クロペリドン塩酸塩、クロピドグレル、クロピモジド、メシル酸クロピパザン、クロピラク、クロブレドノール、クロプロステノールナトリウム、クロラゼブ酸ニカリウム、クロレタート、クロレキソロン、クロロペロン塩酸塩、塩酸クロルプレナリン、クロルスロン、クロルテルミン塩酸塩、クロサンテル、クロシラミンアセチレート、クロチアピン、クロチキサミドマレイン酸塩、プロピオン酸クロチカゾン、クロトリマゾール、クロキサシリンベンザチン、クロキシキン、クロザピン、コカイン、コキシジオイジン、コデイ

10

20

30

40

50

ン、コドキシム、コルヒチン、コレスチミド、コレスチポール塩酸塩、コレストロン、コ
ルホルシン、パルミチン酸コルホスセリル、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、コ
リスチン硫酸塩、コリスマイシンA、コリスマイシンB、メシル酸コルテロール、コンブ
レタスタチンA4、コンブレタスタチン類似体、コンプレスタチン、コナゲニン、塩酸コ
ノルホン、コンチグナステロール、コントルトロスタチン、コルメタソンアセタート、コ
ルチコレリンオウバイントリフルタート、コルチコトロピン、コルチゾン酢酸エステル、
コルチバゾール、コルトドキソン、コサラン、コスタトリド、コシントロピン、コチニン
、クマジン、クメルマイシン、クラムベシジン816、クリルバスタチン、クリスナトー
ル、クロミトリルナトリウム、クロモリンナトリウム、クロタミトン、クリプトフィシン
8、ククマリオシド、クプリミキシン、キュラシンA、カードラン硫酸、キュリオシン(C
uriosin)、シクラシリン、シクラゾシン(Cyclazocine)、シクラゾシン(cyclazosin)、サイ
クリックHPMPC、シクリンドール、マレイン酸シクリラミン、サイクリジン、シク
ロベンダゾール、シクロベンザプリン、シクロブタA(cyclobut A)、シクロブタG(cyclo
but G)、シクロカプロン(cyclocapron)、パモ酸シクログアニル、シクロヘキシミド、シ
クロペントアントラキノ、シクロペンチアジド、シクロペントラート塩酸塩、シクロフ
ェナジン塩酸塩、シクロホスファミド、シクロプラタム、シクロプロパン、サイクロセリ
ン、シクロシン、シクロスポリン、シクロチアリジン、シクロチアジド、シクロチアゾマ
イシン、シヘプタミド、シペマイシン、シペナミン塩酸塩、シブラゼパム、シプロヘプタ
ジン塩酸塩、シプロリドール塩酸塩、シプロテロン、シプロキシミド、システアミン、シ
ステイン塩酸塩、シスチン、シタラビン、塩酸シタラビン、シタラビンオクホスファート
、サイトカラシンB、細胞溶解因子、シトスタチン、ダカルバジン、ダクリキシマブ、ダ
クチミシン、ダクチノマイシン、ダイゼイン、トシル酸ダレダリン、ダルホブリスチン、
ダルテパリンナトリウム、ダルトロバン、ダルバスタチン、ダナパロイド、ダナゾール、
ダントロレン、ダパグリフロジン、ダフノドリンA(daphlnodorin A)、ダピプラゾール、
ダピタント、ダボキセチン塩酸塩、ダブソン、ダプトマイシン、ダルグリタゾンナトリウ
ム、ダリフェナシン、ダルルシンA、ダロジピン、ダルシドミン(darsidomine)、ダウノ
ルピシン塩酸塩、マレイン酸ダザドロール、ダゼピニル塩酸塩、ダズメグレール、フマル酸
ダゾプリド、ダゾキシベン塩酸塩、硫酸デブリソキン、デシタビン、デフェリプロン、デ
フラザコート、デヒドロコール酸、デヒドロジデムニンB、デヒドロエピアンドロステロ
ン、デラプリル、デラプリル塩酸塩、デラビルジンメシル酸塩、デレクァミン、デルファ
プラジン(delfaprazine)、酢酸デルマジノン、デルモピノール、デルフィニジン、臭化デ
メカリウム、デメクロサイクリン、デメサイクリン、デモキセパム、デノフンギン、デオ
キシピリジノリン、デパコテ、デプロドン、デプロスチル、デプシドマイシン(depsidom
ycin)、デラムシクラン、デルマタン硫酸、デスシクロビル、デスシノロンアセトニド、デ
スフルラン、塩酸デシプラミン、デシルジン、デスラノシド、デスロレリン、デスモプレ
シン、デソゲストレル、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシアミオダロン(desox
oamiodarone)、酢酸デスオキシコルチコステロン、デタジミウム酒石酸塩、デテレノー
ル塩酸塩、デチレリックスアセタート、デバゼピド、デキサメタゾン、デキサミソール、
マレイン酸デキスプロムフェニラミン、マレイン酸デキスクロルフェニルアミン、デキス
クラモール塩酸塩、デキセチミド、デクスフェンフルラミン塩酸塩、デキシホスファミド
、デキシマフェン、デキシバカイン、デクスケットプロフェン、デクスロキシグルミド、デ
キスメデトミジン、デキソルマプラチン、デキソキサドロール塩酸塩、デクスパンテノー
ル、デクスベメドラク、デクスプロプラノロール塩酸塩、デクスラゾキサン、デキスソタ
ロール、デキストリン2-スルファート(dextrin 2-sulphate)、デキストロアンフェタミ
ン、デキストロメトルファン、デキストロルファン塩酸塩、デキストロチロキシナトリ
ウム、デクスベラパミル、デサグアニン、デジナミド、デゾシン、ジアセトロール塩酸塩
、シクラミン酸ジアモカイン、ジアパミド、ジアトリゾ酸メグルミン、ジアトリゾ酸、ジ
アベリジン、ジアゼパム、ジアジコン、ジアゾキシド、塩酸ジベンゼピン、ジベンゾチオ
フェン、ジブカイン、ジクロルボス(Dichliorvos)、ジクロラルフェナゾン、ジクロフ
ェナミド、ジシレノン、ジクロフェナクナトリウム、ジクロキサシリン、ジクラニン、ジ

10

20

30

40

50

クマロール、ジサイクロミン塩酸塩、ジダノシン、ジデムニンB、ジドックス、ジエネストロール、ジエノゲスト、ジエチルカルバマジンクエン酸塩、ジエチルホモスペルミン、ジエチルノルスペルミン、塩酸ジエチルプロピオン、ジエチルスチルベストロール、ジフェノキシミド塩酸塩

、ジフェノキシシン、ジフロラゾン酢酸エステル、ジフロキサシン塩酸塩、ジフルアニン塩酸塩、ジフルコルトロン、ジフルミドンナトリウム、ジフルニサル、ジフルプレドネート、ジフタロン、ジギタリス、

【0042】

ジギトキシシン、ジゴキシシン、ジヘキシベリン塩酸塩、ジヒドレキシジン、ジヒドロ-5-アザシチジン、酒石酸水素ジヒドロコデイン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、ジヒドロロエストステロン(Dihydroestosterone)、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、ジヒドロタキステロール、ジヒドロタキソール、9-、ジランチン、塩酸ジレバロール、ジルチアゼム塩酸塩、ジメファダン、塩酸ジメフリン、ジメンヒドリネート、ジメルカプロール、ジメタジオン、マレイン酸ジメチンデン、ジメチステロン、ジメチルプロスタグランジンA1、ジメチルスルホキシド、ジメチルホモスペルミン、ジミラセタム、ジモキサミン塩酸塩、ジノプロスト、ジノプロストン、ジオキサドロール塩酸塩、ジオキサマイシン、クエン酸ジフェンヒドラミン、ジフェニドール、ジフェノキシラート塩酸塩、ジフェニルスピロムスチン(diphenyl spiromustine)、ジピベフリン塩酸塩(Dipivefin Hydrochloride)、ジピベフリン、ジプリエンシブロン(Dipliencyprone)、ジブラフェノン、ジプロビルノルスペルミン、ジピリダモール、ジピリチオン、ジピロン、ジリスロマイシン、ディスコデルモリド、ジソブタミド、ジソフェニン、ジソピラミド、ジソキサリル、ジスルフィラム、ジテキレン、ジバルブレックスナトリウム、マレイン酸ジゾシルピン、ドブタミン、ドカルパミン、ドセベノン、ドセタキセル、ドコナゾール、ドコサノール、ドフェチリド、ドラセトロン、エバスチン、エピラチド、エプロチジン、エブセレン、エカバピド、エカベト、エカドトリル、エクジステロン(ecdisteron)、エキセチン(echicetin)、エキスタチン、エコチオパートヨウ化物、エクラナミンマレイン酸塩、エクラゾラスト、エコムスチン、エコナゾール、エクテイナスシジン722、エダラボン、エダトレキサート、エデルホシン、酢酸エジホロン、エドバコマブ、エドクスジン、エドレコロマブ、エドロホニウム塩化物、酢酸エドロキシプロゲステロン(edroxyprogesterone Acetate)、エフェガトラン、エフロルニチン、エホニジピン、エグアルセン(egualcen)、エラントリン、エルカトニン(eleatoinin)、エレメン、エレクトリプタン、エルゴジピン、エリプロジル、エルサミトルシン、エルテナエ(eltenae)、エルカイン、エマルカリム(emalkalim)、エメダスチン、塩酸エメチン、エミグリテート、トシル酸エミリウム、エミテフル、エモクタキン(emoctakin)、エンパグリフロジン、エナドリン塩酸塩、エナラプリル、エナラプリラート、エナルキレン、エナザドレム、エンシプラート、メシル酸エンドララジン、エンドリソン、エンフルラン、エングリタゾン、エニルコナゾール、エニソプロスト、エンリモマブ、エンロプラチン、エノフェラスト、エノリカムナトリウム、エノキサシン、エノキサシン、エノキサパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム、エノキシモン、リン酸エンピロリン、エンプロフィリン、エンプロマート、エンタカポン、エンテロスタチン、エンピラデン、エンピロキシム、エフェドリン、エピシリン、エピメストロール、エピネフリン、エピネフリルボラート、エピプロピジン、エピリゾール、エビルピシン、エピテトラサイクリン塩酸塩、エピチアジド、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポプロステノール、エポプロステノールナトリウム、エポキシメクスレノン、エプリステリド、エプロサルタン、エプタスチグミン、エキレニン、エキリン、エルプロゾール、エルドステイン、エルゴロイドメシレート、エルゴノビンマレイン酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、エルセンチリド、エルソフェルミン、エリトリトール、四硝酸エリトリチル、エリスロマイシン、エスモロール塩酸塩、エソルピシン塩酸塩、エスプロキン塩酸塩、エスタゾラム、エストラジオール、エストラムスチン、エストラムスチン類似体、エストラジオール臭化水素酸塩、エストリオール、エストロフラート、エストロゲン作動剤、エストロゲン拮抗剤、エストロゲン、結合型エストロゲン、エステル化エストロン、エストロピ

10

20

30

40

50

パート、エスブロン、塩酸エタフェドリン、エタニダゾール、エタンテロール(etanterol)、エタロテン、エタゾラート塩酸塩、エテロバルブ、エタシジン、エタクリン酸ナトリウム、エタクリン酸、エタンブトール塩酸塩、エタミバン、モノエタノールアミンオレイン酸塩、エトクロルビノール(Ethchlorvynol)、エーテル、エチニルエストラジオール、エチオダイズド油、エチオナミド、エトナム硝酸塩、エトプロパジン塩酸塩、エトスクシミド、エトトイン、エトキサゼン塩酸塩、エチベンズトロピン、塩化エチル、ジブナートエチル、エチルエストレノール、エチノジオール(Ethyndiol)、エチネロン、エチノジオール酢酸エステル、エチベンダゾール、エチドカイン、エチドロロン酸二ナトリウム、エチドロロン酸、エチフェニン、エチンチジン塩酸塩、エチゾラム、エトドラク、エトフェナマート、エトホルミン塩酸塩、エトミダート、エトノゲストレル、エトペリドン塩酸塩、エトポシド、エトプリン、エトキサドロール塩酸塩、エトゾリン、エトラバミン(etrabamine)、エトレチナート、酢酸エトリプタミン、塩酸ユーカトロピン、オイゲノール、ユウプロシン塩酸塩、エベミノミシン(eveminomicin)、エキサメタジウム、エキサモレリン(examorelin)、エキサプロロール塩酸塩、エキセメスタン、ファドロゾール、フェリエフンギン、ファムシクロビル、ファモチジン、ファンブリジン、ファントファロン(fantofarone)、ファントリドン塩酸塩、ファロペネム、ファシドトリル、ファスジル、ファザラビン、フェドトジン、フェルバメート、フェルピナク、フェロジピン、フェリプレシン、フェナミド、フェナモール、フェンベンダゾール、フェンブフェン、フェンシブチロール、フェンクロフェナク、フェンクロニン、フェンクロラック、フェンドサール、フェネストレル、フェネチリン塩酸塩、塩酸フェンフルラミン、フェンガビン、フェニミド、フェニソレックス、フェンメトゾール塩酸塩、フェンメトラミド、フェノバム、硫酸フェノクチミン、フェノフィブラート、フェノルドパム、フェノプロフェン、フェノテロール、フェンピパロン、フェンプリナスト塩酸塩、フェンプロスタレン、フェンキゾン、フェンレチニド、フェンスピリド、フェンタニルクエン酸塩、フェンチアザク、フェンチクロール、フェンチコナゾール、フェニリポール塩酸塩、フェブラジノール、フェルピホサートナトリウム、フェリステン、フェリキサン(ferrixan)、乾燥硫酸鉄、フェルモキシデス、フェルモクシル、フェトキシラート塩酸塩、フェキソフェナジン、フマル酸フェゾラミン、フィアシタビン、フィアルリジン、フィブリノゲン 1 1 2 5、フィルグラスチム、フィリピン、フィナスチリド、マレイン酸フラボジロール、フラボピリドール、フラボキシエート塩酸塩、フラザロン、フレカイニジン、フレロブテロール、フレロキサシン、フレシノキサシン、硫酸フレストロール、フレタゼパム、フレゼラスチン、フロブフェン、フロクタフェニン、フロモキセフ、フロルジピン、フロルフェニコール、フロリフェニン、フロサチジル、フロセキナン、フロキサシリン、フロクスウリジン、フルアステロン、フルアザコート、フルバニラート塩酸塩、フルベンダゾール、フルシンドール、フルクロロニド、フルコナゾール、フルシトシン、フルダラニン、リン酸フルダラビン、塩化フルダゾニウム、フルデオキシグルコース F 1 8、フルドレックス、フルドロコルチゾン酢酸エステル、フルフェナム酸、フルフェニサール、フルマゼニル、フルメシノール、フルメキン、フルメリドン、フルメタゾン、フルメトラミド、フルメザピン、フルミノレックス、フルミゾール、フルモキシニド、フルナリジン、フルニダゾール、フルニソリド、フルニトラゼパム、フルニキシン、フルオカルシトリオール(fluocalcitriol)、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオレセイン、フルオロダウノルニシン塩酸塩(fluorodaunorunicin hydrochloride)、フルオロドパ F 1 8、フルオロメトロン、フルオロウラシル、フルオトラセン塩酸塩、フルオキセチン、フルオキシメステロン、フルパロキサシン、フルペラミド、フルペロロンアセタート、フルフェナジンデカン酸エステル、フルピルチン、フルプレドニゾロン、フルプロクアゾン、フルプロステノールナトリウム、フルクアゾン、フルラドリン塩酸塩、フルランドレノリド、フルラゼパム塩酸塩、フルルビプロフェン、フルレトフェン、フルリスロマイシン、フルロシタビン、フルロファミド、酢酸フルロゲストン、フルロチル、フルオキセチン、フルスピペロン、フルスピリレン、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルトリマゾール、フルトロリン、フルバスタチン、フルバスタチンナトリウム、フルボキサミン、フルジ

10

20

30

40

50

ナミド、葉酸、濾胞調節タンパク質(Follicle regulatory protein)、ホリクロスタチン(Folliculostatin)、ホメピゾール、ジメトチアジンメシル酸塩、ホラサルタン、ホルフェニメクス、ホルフェニルメクス(forfenirmex)、ホルメスタン、ホルモコータル、ホルモテロール、ホサリラート、ホサゼパム、ホスカルネットナトリウム、ホスホマイシン、ホスホネットナトリウム、ホシノブリル、ホシノブリラト、ホスフェニトイン(fosphenyloin)、ホスキドン、ホステジル、ホストリエシン、ホテムスチン、フクシン、アルカリ性の、フモキシシリン、フンギマイシン、フラプロフェン、フラゾリドン、塩化フラゾリウム、フレグレラートナトリウム、フロブフェン、フロダゾール、フロセミド、フシジン酸ナトリウム、フシジン酸、ガバペンチン、ガドベン酸メグルミン、ガドベン酸、ガドブトロール、ガドジアミド、ガドリニウムテキサフィリン、ガドペンテト酸ジメグルミン、ガドテル酸、ガドテリドール、ガドベルセタミド、ガラタミン、ガルダンセトロン、ガルダンセトロン塩酸塩、ガラミントリエチオジド、硝酸ガリウム、ガロパミル、ガロシタピン、ガムフェキシン(Gamfexine)、ガモレン酸、ガンシクロビル、ガニレリックス、ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムカジオール、ゲムシタピン、ゲメプロスト、ゲムフィブロジル、ゲンタマイシン硫酸塩、ゲンチアナバイオレット、ゲピロン、ゲスタクロン、ゲストデン、ゲストノロンカブロン酸エステル、ゲストリノン、ゲボトロリン塩酸塩、ギリソパム、グラスピモド(glaspimod)、グラウコカリキシンA、グレマンセリン、グリアミリド、グリボルヌリド、グリセタニルナトリウム、グリフルミド、グリメピリド、グリピジド、グロキシモナム、グルカゴン、グルタピロン、グルタチオン阻害剤、グルテチミド、グリブリド、グリコピン(glycopine)、グリコプリル(glycopril)、グリコピロレート、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリオクタミド、グリパラミド、金 Au 198、ゴナドクトリニン(Gonadotrinins)、ゴナドレリン、ゴナドトロピン、ゴセレリン、グラミシジン、グラニセトロン、グレパフロキサシン、グリセオフルビン、グアイアパート、グアイチリン、グアナベンズ、グアナベンズ酢酸塩、硫酸グアナドレル、グアンシジン、グアナチジン硫酸塩、グアンファシン塩酸塩、グアニソキン硫酸塩、硫酸グアノクロル、塩酸グアノクチン、グアノキサベンズ、硫酸グアノキサン、硫酸グアノキシフェン、グスペリムス塩酸塩、ハラゼパム、ハルシノニド、ハリコンドリンB、ハロベタソールプロピオン酸塩、ハロファントリン、ハロファントリン塩酸塩、ハロフェナート、ハロフギノン臭化水素酸塩、ハロモン、ハロペミド、ハロペリドール、ハロブレドン、ハロプロゲステロン、ハロプロジン、ハロタン、ハルキノール、ハマイシン、ハン閉経期ゴナドトロピン(Hanmemopausal gonadotropins)、ハトマミシン、ハトマルビギンA、ハトマルビギンB、【0043】

ハトマルビギンC、ハトマルビギンD、ヘパリンナトリウム、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘタシリン、臭化ヘテロニウム、ヘキサクロロフェン：過酸化水素、臭化ヘキサフルオレニウム、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヘキセジン、ヘキソベンジン、硫酸ヘキソプレナリン、ヘキシルレゾルシノール、リン酸ヒスタミン、ヒスチジン、ヒストプラスミン、ヒストレリン、ホマトロピン臭化水素酸塩、ホキジル塩酸塩、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、ヒカントン、ヒドララジン塩酸塩、ヒドララジンポリスチレクス、ヒドロクロロチアジド、酒石酸水素ヒドロコドン、ヒドロコルチゾン、ヒドロフルメチアジド、塩酸ヒドロモルホン、臭化水素酸ヒドロキシアニフェタミン、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、ヒドロキシフェナマート、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、ヒドロキシカルバミド(Hydroxyurca)、ヒドロキシジン塩酸塩、ヒメクロモン、ヒヨスチアミン、ヒペリシン、イバフロキサシン、イバンドロン酸、イボガイン、イボパミン、イブジラスト、イブフェナク、イブプロフェン、フマル酸イブチリド、イカチバント酢酸塩、イクタモール、イコチジン、イダルビシン、イドキシフェン、イドクスウリジン、イドラマントン、イエメフロキサシン(lemefloxacin)、イエソピトロン(lesopitron)、イフェトロバン、イフォスファミド、イレペイミド(Ilepeimide)、イリマキノン、イルモホシン、イロマスタット、イロニダップ、イロペリドン、イロプロスト、イマフェン塩酸塩、イマゾダン塩酸塩、イミダプリル、イミダゼニル、イミダゾアクリドン、イミデシルヨウ素、イミドカルブ塩酸塩、イミドリリン塩酸塩、イミド尿素、イミロキサン塩酸塩、イミペネム、イミプラミン塩酸

10

20

30

40

50

塩、イミキモド、免疫賦活ペプチド、塩酸インプロミジン、インダクリノン、インダパミ
 ド、インデカイニド塩酸塩、塩酸インデロキサジン、インジゴチン硫酸ナトリウム、イン
 ジナビル、インドシアニングリーン、インドラブリル塩酸塩、インドリダン、インドメタ
 シン、インドメタシンナトリウム、インドプロフェン、インドラミン、インドレナート塩
 酸塩、インドキソール、インドリリン塩酸塩、イノコテロン、イノガトラン、イノリモマ
 ブ(inolimomab)、イノシトールニアシナート、インスリン、インターフェロン、インタ
 ーロイキン、イントラゾール、イントリプチリン塩酸塩、イオベングアン、イオベンザム
 酸、イオビトリドール、イオカルマートメグルミン、ヨーカルム酸、イオセタム酸、ヨー
 ダミド、ヨウ素、ヨージパミドメグルミン、イオジキサノール、ヨードアミロライド、ヨ
 ードアンチピリン I 131、ヨードコレステロール I 131、ヨードドキシソルビシ
 ン、ヨウ化ヒプル酸ナトリウム I 131、ヨードピラセト I 125、ヨードキノ
 ール、ヨードキサム酸メグルミン、ヨードキサム酸 (Iodoxamie Acid)、イオグリク酸、
 塩酸イオフェタミン I 123、イオフラトール、ヨーグルコール、ヨーグルコミド、ヨ
 ーグリカム酸、ヨーグラミド、イオヘキソール、イオメプロール、ヨーマチン I 125
 、イオパミドール、イオパノ酸、イオペントール、イオフェンジラート、ヨープロセム酸
 、イオプロミド、イオプロン酸、イオピドール、イオピドン、ヨーピロール(iopyrol)、ヨ
 ーセファム酸、イオセル酸、イオスラミドメグルミン、ヨースメト酸、ヨータスル、ヨー
 テトル酸、イオタラム酸ナトリウム、イオタラム酸、イトリシド(iotriside)、イオトロラ
 ン、イオトロクス酸、ヨーチロシン I 131、イオベルソール、イオキサグレートナト
 リウム(loxagiate Sodium)、イオキサグレートメグルミン、イオキサグル酸、イオキシ
 ラン、イオキシトリゾ酸、イパジリド、イペノキサゾン、イピダクリン、イポダートカル
 シウム、イポメアノール、4-、臭化イプラトロピウム、イブリフラボン、イブリンド
 ール、イプロフェニン、イプロニダゾール、イプロプラチン、イプロキサミン塩酸塩、イプ
 サピロン、イルベサルタン、イリノテカン、イルロキサシン、イロブラクト、イルソグラ
 ジン、イルテマゾール、イサルステイン、イサモキソール、イスボグレル、イセパマイシ
 ン、イソベンガゾール、イソブタンベン、イソカルボキサジド、イソコナゾール、イソエ
 タリン、イソフロキシテピン、イソフルプレドンアセタート、イソフルラン、イソフルロ
 ファート、イソホモハリコンドリリンB、イソロイシン、イソマゾール塩酸塩、イソミラミ
 ン塩酸塩、イソニアジド、ヨウ化イソプロパミド、イソプロピルアルコール、イソプロピ
 ルウノプロストン、塩酸イソプロテレノール、イソソルビド、一硝酸イソソルビド、イソ
 チキミド、イソトレチノイン、イソキセパック、イソキシカム、イソクスプリン塩酸塩、
 イスラジピン、イタメリン、イタセトロン、イタジグレル、イトブリド、イトラコナゾ
 ール、イベルメクチン、ジャスプラキノリド、ジョサマイシン、カハラリドF、カラフンギ
 ン、カナマイシン硫酸塩、塩酸ケタミン、ケタンセリン、ケタゾシン、ケタゾラム、ケト
 キサル、ケチプラミンフマル酸塩、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトルファノ
 ール、ケトロラク、ケトチフェンフマル酸塩、キタサマイシン、ラベタロール塩酸塩、ラシ
 ジピン、ラシジピン、ラクチトール、ラクチビシン、ラエンネック、ラフチジン、ラメラ
 リン-N トリアセタート、ラミフィバン、ラミブジン、ラモトリジン、ラノコナゾール
 、ラノキシ、ランペリソン、ランレオチド、ランソプラゾール、ラタノプロスト、ラテ
 リチン、ラウロカプラム、臭化ラウリルイソキノリニウム、コハク酸ラボルチジン、ラザ
 ベミド、レシミビド、レイナマイシン、レミルジピン、レミノプラゾール、レネルセプト
 、レニキンシン、レノグラスチム、レンペロン、レンチナン硫酸塩、レプチン、レプトル
 スタチン、レルカニジピン、レルゴトリル、レリセトロン、レチミド塩酸塩、レトラズリ
 ル、レトロゾール、ロイシン、ロイコマイシン、酢酸ロイプロリド、ロイプロリド+エス
 トロゲン+プロゲステロン、ロイプロレリン、コハク酸レバンフェタミン、レバミゾール
 、ラクトビオン酸レブドブタミン、レブクロマカリム、レベチラセタム、レベイクロセリ
 ン(Leveycloserine)、レボベタキソロール、レボブノロール、レボブピバカイン、レボカ
 バスチン、レボカルニチン、レボドパ、レボドロプロピジン、レボフロキサシン、レボフ
 ラルタドン、レボロイコボリンカルシウム、酢酸レボメタジル、酢酸レボメタジル塩酸塩
 、レボモプロロール、レボナントラドール塩酸塩、レボノルデフリン、レボノルゲストレ

10

20

30

40

50

ル、レボプロボキシフェンナブシレート、レボプロピルシリンカリウム、レボルメロキシフェン、酒石酸レボルファノール、レボシメンダン、レボスルピリド、レボチロキシナトリウム、レボキサドロール塩酸塩、レキシパファント、レキシスロマイシン、リアロゾール、リベンザプリル、リダミジン塩酸塩、リドカイン、リドフェニン、リドフラジン、リファリジン、リフィブラート、リフィブロール、リナロテン、リンコマイシン、線状ポリアミン類似体、リノグリリド、リノピルジン、リノトロバン、リンシドミン、リンチトリプト、リントプリド、リオチロニン E 125、リオチロニンナトリウム、リオトリックス、リレキサプリド、リシノプリル、リッソクリナミド7、硫酸リキサジノン、ロバブラチン、ロベンザリットナトリウム、ロブカビル、ロデラベン、ロドキサミド(Iodoxamide)、ロフェミゾール塩酸塩、シュウ酸ロフェンタニル、ロフェブラミン塩酸塩、ロフェキシジン塩酸塩、ロンブリシン、ロメフロキサシン、ロメリジン、ロメトラリン塩酸塩、ロメトレキソール、ロモフンギン、ロルノキシカム、ロムスチン、ロナパレン、ロナゾラック、ロニダミン、ロペラミド塩酸塩、ロラカルベフ、ロラジュミン塩酸塩、ロラタジン、ロラゼパム、ロルバマート、塩酸ロルカイニド、ロレクレゾール、ロレイナドール(Lorainadol)、ロルグルミド、ロルメタゼパム、ロルノキシカム、ロルノキシカム、ロルタラミン、ロルザホン、ロサルタン、ロシガモン、ロソキサントロン、ロスラジン塩酸塩、ロテブレドノール、ロバスタチン、ロビライド、ロキサピン、ロキソリビン、ルベルゾール、塩酸ルカントン、ルフィロニル、メシル酸ルロセトロン、ルルトテカン、黄体形成ホルモン、ルラシドン、ルテチウム、酢酸ルトレリン、ルジンドール、リアポラートナトリウム、リセタミン、リジカマイシン、リジマイシン、リネストレノール、リプレッシン、リシン、リソフィリン、リソスタフィン、溶解ペプチド、マヅラミシン、マフェニド、マガイニン2アミド、サリチル酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、マグノロール、メイタンシン、マレタメル、マロトクロメン、マロトジャポニン、マロチラート、マロチラート、マンガホジビル、マニジピン、マニワマイシンA、マンニトール、マンノスタチンA、マヌマイシンE、マヌマイシンF、マピナスチン、マプロチリン、マリマスタット、マルテック(Martek) 8708、マルテック(Martek) 92211、マソプロコール、マスピン、マッセトリド、マトリライシン阻害剤、メイタンシン、コハク酸マザペルチン(Mazapertine Succinate)、マジンドール、メベンダゾール、塩酸メベベリン、メプロフェニン、メブタマート、塩酸メカミラミン、塩酸メクロレタミン、メクロシクリン、メクロフェナム酸ナトリウム、メクロカロン、メクロリソンジブチラート、塩酸メダゼパム、メドリノン、メドロゲストン、メドロキサロール、メドロキシプロゲステロン、メドリソン、メエリジン塩酸塩(Meelizine Hydrochloride)、メフェナム酸、メフェニジル、塩酸メフェノレックス、メフェキサミド、メフロキン塩酸塩、メフルシド、メガロマイシンカリウムフォスファート、酢酸メゲストロール、メグルミン、メグルトール、酢酸メレンゲストロール、塩酸メリトラセン、メルファラン、メモチン塩酸塩、メナビタン塩酸塩、メノクトン、メノガリル、メノトロピン、硫酸メオベンチン、メパルトリシン、メペンゾラート臭化物、メペリジン塩酸塩、硫酸メフェンテルミン、メフェニロイン(Mephenyloin)、メフォバルビタール、メピバカイン塩酸塩、メプロバメート、メプタジノール塩酸塩、メキドックス、メラレインナトリウム、メルバロン、メルカプトプリン、メルクフェノールクロリド、水銀、アンモニア化物、メリソプロール Hg 197、メロペネム、メサラミン、メセクラゾン、メソリダジン、メステロロン、メストラノール、メスプリン塩酸塩、メタロール塩酸塩、メタプロテレノールポリスチレックス、酒石酸水素メタラミノール、メタキサロン、メテネプロスト、メテレリン、メトホルミン、メタコリン塩化物、メタサイクリン、メタドン塩酸塩、酢酸メタジル、メタルチアジド、メタンフェタミン塩酸塩、メタカロン、メタゾラミド、メトジラジン、メテナミン、メテノロン酢酸エステル、メテトイン、メチシリンナトリウム、メチマゾール、メチオニナーゼ、メチオニン、メチサゾン、メチキセン塩酸塩、メトカルバモール、メトヘキシタールナトリウム、メトホリン、メトトレキサート、メトトリメブラジン、メトキサトン(methoxatone)、メトキシフルラン、メトスクシミド、メチクロチアジド、パルモキシル酸メチル、硝酸メチルアトロピン、塩化メチルベンゼトニウム、メチルドパ、メチルドーパート塩酸塩、メチレンブルー、メチルエル

10

20

30

40

50

ゴメトリンマレイン酸塩、メチルヒスタミン、R- α 、メチルイノシンモノホスファート、メチルフェニデート塩酸塩、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、メチノジオールジアセラート(Methynodiol Diacetate)、メチセルジド、マレイン酸メチセルジド、メチアミド、メチアピン、メチオプリム、メチパミド、メチプラノロール、メチゾリン塩酸塩、酢酸メトケファミド、メトクロプラミド、ヨウ化メトクリン、メトゲスト、メトラゾン、メトピマジン、メトプリン、メトプロロール、メトキジン、メトリホネート、メトリザミド、メトリゾ酸ナトリウム、メトロニダゾール、メツレデパ、メチラポン、メチロシン、メキシレチン塩酸塩、メクスレノ酸カリウム、メズロシリン、ムホネル酸(mfonic Acid)、ミアンセリン塩酸塩、ミベフラジル、ミベフラジル二塩酸塩、ミボレロン、ミケラミンB、ミコナゾール、ミクロコリンA、ミダフルル、塩酸ミダゾラム、ミドドリン、ミフェプリストン、ミホバート、ミグリトール、ミラセミド、ミラメリン、ミルドロナート、ミレンペロン、ミリベルチン、ミルナシブラン、ミルリノン、ミルテホシン、ミンバン塩酸塩、ミナプリン、ミナキソロン、ミノクロミル、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミオフラジン塩酸塩、ミオカマイシン、ミブラゴシド(mipragoside)、ミルフェンタニル、ミリモスチム、ミリンカマイシン塩酸塩、ミリセトロンマレアート、ミルタザピン、ミスマッチ二本鎖RNA、ミソニダゾール、ミソプロストル、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトジリン、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトナフィド、ミトスペル、ミトタン、ミトキサントロン、塩化ミバクリウム、ミバゼロール、ミキサンプリル、ミキシジン、ミゾラスチン、ミゾリピン、モクロベミド、モダフィニル、硫酸モダリン、モデカイニド、モエキシブリル、モファロテン、モフェギリン塩酸塩、モフェゾラク、モルグラモスチム、モリナゾン、モリンドン塩酸塩、モルシドミン、モメタゾン、モナテピルマレイン酸塩、モネンシン、モノクタノイン、モンテルカストナトリウム、モンチレリン、モピダモール、モラシジン、モランテル酒石酸塩、モリシジン、モルニフルマート、硫酸モルヒネ、モルイン酸ナトリウム、モサブラミン、モサプリド、モチライド、モトレチニド、モキサラクタム二ナトリウム、モキサゾシン、モキシラプリン、モクスニダゾール、モクソニジ、流行性耳下腺炎皮膚試験抗原、マスタートド抗癌剤、ムゾリミン、ミカペルオキシドB、ミコフェノール酸、ミリアボロン、ナバゼニル、ナビロン、

【0044】

ナビタン塩酸塩、ナボクタート塩酸塩、ナブメトン、N-アセチルジナリン、ナダイド、ナジフロキサシン、ナドロール、ナドロパリンカルシウム、ナファドトリド、ナファモスタット、ナファレリン、ナフシリンナトリウム、ナフェノピン、ナフィミドン塩酸塩、ナフロコルト、ナホミンリンゴ酸塩、ナフォキシジン塩酸塩、ナフロニルシュウ酸塩、ナフチフィン塩酸塩、ナフトピジル、ナグリバン(nagliavan)、ナグレスチップ、ナルブフィン塩酸塩、ナルデメジン、ナリジクス酸ナトリウム、ナリジクス酸、ナルメフェン、ナルメキソン塩酸塩、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトレキソン、ナルメキシラート(Namoxylate)、ナンドロロンフェンプロピオン酸塩、ナントラドール塩酸塩、ナパクタジン塩酸塩、ナパジシル酸、ナパメゾール塩酸塩、ナパビイン(napaviin)、ナファゾリン塩酸塩、ナフテルピン、ナプロキセン、ナプロキソール、ナブサガトラン、ナラノール塩酸塩、ナラシン、ナラトリプタン、ナルトグラスチム、ナサルプラーゼ、ナタマイシン、ナテプラーゼ、ナキサゴリド塩酸塩、ネビボロール、ネブラマイシン、ネダブラチン、ネドクロミル、ネファゾドン塩酸塩、ネフルモジド塩酸塩、ネフォパム塩酸塩、ネレザプリン(Nelezaprine)マレイン酸塩、ネマゾリン塩酸塩、ネモルピシン、ネオマイシンパルミチン酸塩、臭化ネオスチグミン、ネリドロロン酸、ネチルマイシン硫酸塩、中性エンドペプチダーゼ、ニュートラマイシン、ネビラピン、ネキセリジン塩酸塩、ナイアシン、ニプロキサン、ニカルジピン塩酸塩、ニセルゴリン、ニクロサミド、ニコランジル、ニコチニルアルコール、ニフェジピン、ニフィルメロン(Nifirmerone)、ニフルリジド、ニフラデン、ニフラルデゾン、ニフラテル、ニフラトロン、ニフルダジル、ニフリミド、ニフルピリノール、ニフルキナゾール、ニフルチアゾール、ニルタミド、ニルバジピン、ニマゾン、ニモジピン、ニペロチジン、ニラボリン、ニリダゾール、ニサマイシン、ニスブテロールメシル酸

10

20

30

40

50

塩、ナイシン、ニソバマート、ニソルジピン、ニソキセチン、ニステリム(Nisterime)酢酸塩、ニタルソン、ニルタキサミド(nitazoxamide)、ニテカポン、ニトラフダム塩酸塩、ニトララミン(Nitralamine)塩酸塩、ニトラミソール塩酸塩、ニトラゼパム、ニトレンジピン、ニトロサイクリン、ニトロダン、ニトロフラントイン、ニトロフラゾン、ニトログリセリン、ニトロメルゾール、ニトロミド、ニトロミフェンクエン酸塩、二酸化窒素、ニトロキシド抗酸化剤、ニトルリン、ニバゾール、ニビメドンナトリウム、ニザチジン、ノベラスチン、ノコダゾール、ノガラマイシン、臭化ノリニウム、ノミフェンシンマレイン酸塩、ノルアシメタドール塩酸塩、ノルボレトン、ノルエピネフリンニ酒石酸塩、ノレシンドロン、ノルエチノドレル、ノルフロキサシン、ノルフルラン、ノルゲスチメート、ノルゲストメット、ノルゲストレル、ノルトリプチリン塩酸塩、ノスカピン、ノボビオシンナトリウム、N-置換ベンズアミド(benzaimides)、ヌフェノキソール、ニレストリオール、ナイスタチン、O6-ベンジルグアニン、塩化オビドキシム、オカペリドン、オクフェンタニル塩酸塩、オシナブロン、オクタン酸、オクタザミド、オクテニジン塩酸塩、オクトドリン、オクトレオチド、オクトリプチリンリン酸塩、オフロキサシン、オフロキサシン、オキセノン、オランザピン、オリゴヌクレオチド、オロパタジン、オルプリノン、オルサラジン、オルサラジンナトリウム、オルバニル、オメブラゾール、オナプリストン、オンダンセトロン、オンタゾラスト、卵母細胞成熟阻害剤、オピプラモール塩酸塩、オラシン、オルコナゾール(Orconazole)硝酸塩、オルゴテイン、オルリスタット、オルマプラチン、オルメトプリム、オルニダゾール、オルパノキシリン、オルフェナドリンクエン酸塩、オサテロン、オテンゼパド、オキサシリンナトリウム、オキサグレラート、オキサリプラチン、オキサマリン塩酸塩、オキサミソール、オキサムニキン、オキサンドロロン、オキサンテルパモ酸塩、オキサプロチリン塩酸塩、オキサプロジン、オキサルバゾール、オキサトミド、オキサウノマイシン、オキサゼパム、オキシカルバゼピン、オキセンドロン、オキセサゼイン、オキセトロンフマル酸塩、オクスフェンダゾール、オクスフェニシン、オキシベンダゾール、オキシコナゾール、オキシドパミン、オキシドロン酸、オキシフンギン塩酸塩、オキシロルファン、オキシモナム、オキシモナムナトリウム、オキシペロミド、オキシラセタム、オキシラミド、オキシスラン、オックスメチジン塩酸塩、オキソジピン、オキソゲストンフェンプロピオン酸塩、オキソリン酸、オクスプレノロール塩酸塩、オクストリフィリン、塩化オキシブチニン、オキシクロロセン、オキシコドン、オキシメタゾリン塩酸塩、オキシメトロン、オキシモルフォン塩酸塩、オキシペルチン、オキシフェンブタゾン、オキシプリノール、オキシテトラサイクリン、オキシトシン、オザグレル、オゾリノン、パクリタキセル、パラウアミン、パルジマイシン、パリナビル、パルミトイルリゾキシリン、パルモキシ酸ナトリウム(Palmoxirate Sodium)、パマクエシド、パマトロール硫酸塩、パミコグレル(pamicogrel)、パミドロン酸二ナトリウム、パミドロン酸、パナジプロン、パナメシン、パナキシトリオール、パンコプリド、臭化パンクロニウム、パニペナム、パンノリン、パノミフェン、パンテチン、パントプラゾール、パパベリン塩酸塩、パラバクチン、パラクロロフェノール、パラアルデヒド、パラメタゾン酢酸塩、パラニリン塩酸塩、パラペンゾラートプロミド、パラロサニリンパモ酸塩(Pararosaniline Pamoate)、バルベンダゾール、バルコナゾール塩酸塩、パレゴリック、パレプチド硫酸塩、パルギリン塩酸塩、パルナパリンナトリウム、パロモマイシン硫酸塩、パロキセチン、パルテノリド、パートリシン、パウロマイシン、パゼリプチン、バジナクロン、パゾキシド、パズフロキサシン、ペフロキサシン、ペグアスパラガーゼ、ペゴルゴテイン(Pegorgotein)、ペランセリン(Pelanserine)塩酸塩、ペルデシン、ペリオマイシン、ペルレチン(Pelretin)、ペルリノン塩酸塩、ペメドラク(Pemedolac)、ペメリド硝酸塩、ペミロラスト、ペモリン、ペナメシリン、ペンブトロール硫酸塩、ペンシクロビル、ペンフルリドール、ペニシリンGベンザチン、ペニシリンGカリウム、ペニシリンGプロカイイン、ペニシリンGナトリウム、ペニシリンV、ペニシリンVベンザチン、ペニシリンVヒドラバミン、ペニシリンVカリウム、ペンタバマート、四硝酸ペンタエリスリトール、ペンタフシド、ペンタミジン、ペンタモルホン(pentamorphone)、ペンタムスチン、ペンタピペリウムメチル硫酸塩、ペンタゾシン、ペント酸、ペンチアピン(Pentiapine)マレ

10

20

30

40

50

イン酸塩、ペンチゲチド、ペンチソマイシン(Pentisomicin)、ペンチジド(Pentizidone)ナトリウム、ペントバルビタール、ペントモン、ペントプリル、ペントサン、ペントスタチン、ペントキシフィリン、ペントリニトロール、ペントロゾール、ペプロマイシン硫酸塩、ペプスタチン、パーフルブロン、ペルホファミド(perfofamide)、ペルホスファミド、ペルゴリド、ペルヘキシリンマレイン酸塩、ペリリルアルコール、ペリンドプリル、ペリンドプリラート、ペルラピン、ペルメトリン、ペロスピロン、ペルフェナジン、フェナセミド、フェナリジン、フェナジノマイシン、フェナゾピリジン塩酸塩、グリセリン酸フェニルブタゾンナトリウム、フェンカルバミド、フェンシクリジン塩酸塩、フェンジメトラジン酒石酸塩、フェネルジン硫酸塩、フェンメトラジン塩酸塩、フェノバルビタール、フェノキシベンザミン塩酸塩、フェンプロクモン、フェンセリン、フェンスクシナル(p
hensuccinal)、フェンスクシミド、フェンテルミン、フェンテルミン塩酸塩、フェントラ
ミンメシル酸塩、ペントキシフィリン、アミノサリチル酸フェニル、酢酸フェニル、フェ
ニルアラニン、フェニルアラニルケトコナゾール、フェニルブタゾン、フェニレフリン塩
酸塩、フェニルプロパノールアミン塩酸塩、フェニルプロパノールアミンポリスチレクス
、フェニラミドール塩酸塩、フェニロイン(Phenyloin)、ホスファターゼ阻害剤、フィゾ
スチグミン、ピセナドール、ピシバニール、ピコトリンジオラミン、ピクロリブ、ピクメ
テロール、ピドチモド、ピファミン(Pifamine)、ピロカルピン、ピルシカイニド、ピマゲ
ジン、ピメチン塩酸塩、ピミルプロスト、ピモベンダン、ピモジド、ピナシジル、ピナド
リン、ピンドロール、ピネロール(pinnenol)、ピノセムブリン、ピノキセピン塩酸塩、ピ
オグリタゾン、ピパンペロン、ピパゼタート、臭化ピペクロニウム、ピペラセタジン、ピ
ペラシリンナトリウム、ピペラミドマレイン酸塩、ピペラジン、ピポブロマン、ピポスル
ファン、ピポチアジンパルミチン酸塩、ピボキシラン塩酸塩、ピプロゾリン、ピキンドン
塩酸塩、ピキジル塩酸塩、ピラセタム、ピランダミン塩酸塩、ピラルビシン、ピラズモナ
ム(Pirazmonam)ナトリウム、ピラルゾラク(Pirazolac)、ピルベニシリンナトリウム、
ピルブテロール酢酸塩、ピレンペロン、ピレンゼピン塩酸塩、ピレタミド(piretamide)、
ピルフェニドン、ピリジシリンナトリウム、ピリドロネートナトリウム、ピリプロスト、
ピリトレキシム、ピルリマイシン塩酸塩、ピルリンドール、ピルマグレル、ピルメノール
塩酸塩、ピルナビン、ピロクトン、ピロダビル、ピロドマスト、ピログリリド(Piroglirid
e)酒石酸塩、ピロレート(Pirolate)、ピロラザミド、ピロキサントロン塩酸塩、ピロキシ
カム、ピロキシモン、ピルプロフェン、ピルキノゾール、ピルシドミン、プレニルアミン
、ピチュイタリー(Pituitary)、ポステリオール(Posterior)、ピバンピシリン塩酸塩、ピ
ボプリル、ピゾチリン、プラセチンA、白金化合物、白金トリアミン錯体、プリカマイシ
ン、プロメスタン、ポビルカストエダミン、ポドフィロックス、アメリカツタウルシ抽出
物、ボルジンメチル硫酸塩、ポリグルサム(Poliglusam)、ポリグネート(Polignate)ナト
リウム、ポリミキシシンB硫酸塩、ポリチアジド、ポナルレスタット(Ponalrestat)、ボル
フィマーナトリウム、ボルフィロマイシン、塩化カリウム、ヨウ化カリウム、過マンガン
酸カリウム、ポビドン-ヨウ素、プラクトロール、塩化プラリドキシム、プラミラセタム
塩酸塩、プラモキシシン塩酸塩、塩酸プラノリウム(Pronolium)、プラバドリンマレイン酸
塩、プラバスタチン(プラバコール)、プラゼパム、プラゾシン、プラゾシン塩酸塩、ブ
ドナゼート(Prednazate)、プレドニカルベート、プレドニムスチン、プレドニゾロン、プ
レドニゾン、プレドニバル、プレグネノロンコハク酸塩、プレナルテロール塩酸塩、プリ
デフィン塩酸塩、プリフェロン、プリロカイン塩酸塩、プロロセク、プリマキンリン酸塩
、プリミドロール、プリミドン、プリニビル、プリノミドトロメタミン、プリノキソダン
、プリジジロール塩酸塩、プロアジフェン塩酸塩、プロベネシド、プロビクロミル(Probi
cromil)カルシウム、プロブコール、プロカインアミド塩酸塩、プロカイン塩酸塩、プロ
カルバジン塩酸塩、プロカテロール塩酸塩、プロクロルペラジン、プロシノニド、プロク
ロノール、プロシクリジン塩酸塩、プロジリジン塩酸塩、プロドール酸、プロファドール
塩酸塩、プロガビド、プロゲステロン、プログルミド、プロインスリンヒト、プロリン、
プロリントアン塩酸塩、プロマジン塩酸塩、プロメタジン塩酸塩、プロパフェノン塩酸塩、
プロパゲルマニウム、プロパニジド、臭化プロパンテリン、プロパラカイン塩酸塩、硝酸

10

20

30

40

50

プロパチル、プロペントフィリン、プロペンゾレート (Propenzolate) 塩酸塩、プロピカシン、プロピオマジン、プロピオン酸、プロピオニルカルニチン、L-プロピラム、プロピラム+パラセタモール、プロピベリン、プロポフォル、プロポキシカイン塩酸塩、プロポキシフェン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、プロプルシド、プロピルビス-アクリドン、プロピルヘキセドリン、プロピリオドン、プロピルチオウラシル、プロカゾン、プロレノアートカリウム、プロロキサン塩酸塩、プロスシラリジン、

【0045】

プロスタリン、プロストラチン、プロタミン硫酸塩、プロテグリン、プロチレリン、プロトスフロキサシン、プロトリブチリン塩酸塩、プロキサゾール、プロキサゾールクエン酸塩、プロキシクロミル、プロキシルファン酒石酸塩、プルリフロキサシン、シュードエフェドリン塩酸塩、ピューロマイシン、プルプリン、ピラブロム、ピランテルパモ酸塩、ピラジンアミド、ピラゾフリン、ピラゾロアクリジン、臭化ピリドスチグミン、ピリラミンマレイン酸塩、ピリメタミン、ピリノリン、ピリチオンナトリウム、ピリチオン亜鉛、ピロバレロン塩酸塩、ピロキサミン(Pyroxamine)マレイン酸塩、ピロカイン、ピロリフェン塩酸塩、ピロールニトリン、ピルビニウムパモ酸塩、クアダゾシンメシル酸塩、クアゼパム、クアジノン、クアゾジン、クアゾラスト、クエチアピン、キフラボン、キナゴリド、キナルジンブルー、キナプリル、キナプリラト、キナゾシン塩酸塩、キンボロン、キンクトラート(Quinctolate)、キンデカミン酢酸塩、臭化キンドニウム、キネロラン塩酸塩、キネストロール、キンファミド、キングスタノール酢酸塩、キングストロン、グルコン酸キニジン、キニエロラン(Quinielorange)塩酸塩、キニーネ硫酸塩、キンピロール塩酸塩、キンテレノール硫酸塩、臭化キヌクリウム、キヌプリスチン、キパジンマレイン酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ラセフェニコール、ラセピネフリン、raf拮抗剤、ラフォキサミド(Rafoxamide)、ラリトリン、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラマトロバン、ラミプリル、ラモプラニン、ラモセトロン、ラネル酸、ラニマイシン(Ranimycin)、ラニチジン、ラノラジン、インドジャボク(Rauwolfia Serpentina)、レカイナム、レカイナム塩酸塩、レクラゼパム、レガビルマブ、レグラモスチム、リラクシン、レロマイシン、レマセミド塩酸塩、レミフェンタニル塩酸塩、レミプロストール、レモキシプリド、レピリナスト、レプロマイシン、レプロテロール塩酸塩、レセルピン、レシニフェラトキシシン(resiniferatoxin)、レゾルシノール、脱メチル化レテリブチン、レチキュロン、レビパリンナトリウム、レビジノン、レニウムRe186エチドロニウム酸塩、リゾキシシン、リバミノール、リバビリン、リボプリン、リボザイム、リカセトロン、リドグレル、リファブチン、リファメタン、リファメキシル、リファミド、リファンピン、リファベンチン、リファキシミン、R E Eレチナミド、リロピロックス、リルゾール、リマンタジン、リムカゾール塩酸塩、リメキシロン、リミテロール臭化水素酸塩、リモプロギン、リオジピン、リオプロスチル、リパゼパム、リピサルタン、リセドロネートナトリウム、リセドロニ酸、リソカイン(Risocaine)、リソチリド塩酸塩、リスベンゼピン、リスパダール、リスベリドン、リタンセリン、リチペネム、リトドリン、リトルカスト、リトナビル、リザトリブタン安息香酸塩、ロカスチン塩酸塩、臭化ロクロニウム、ロドカイン(Rodocaine)、ロフルラン、ログレチミド、ロヒツキン、ロキタマイシン、ロレタミシド(Roletamicide)、ロルガミジン、ロリシプリン、ロリプラム、ロリテトラサイクリン、ロロジン、ロマザリット、ロムルチド、ロニダゾール、ロピニロール、ロピトイン塩酸塩、ロピバカイン、ロピジン、ロキニメックス、ロサラマイシン、ロシグリタゾン、ロソキサシン、ロトキサミン、ロキサチジン、ロキササルソン、ロキシンドール、ロキシスロマイシン、ルビギノンB1、ルボキシル、ルフロキサシン、ルパタジン、ルタマイシン、ルザドラン、サベルゾール、サフィンゴール、サフィロニル、サイントピン、サルブタモール、R-サルコレックス、サレタミドマレイン酸塩、サリチルアルコール、サリチルアミド、サリチル酸メグルミン、サリチル酸、サルメテロール、サルナセジイン(Salnacediin)、サルサレート、サメリジン、サンパトリラット、サンサイクリン、サンフェトリネム、塩化サンガイナリウム、サベルコナゾール、サブリスサルタン、サブロプテリン、サキナビル、サラフロキサシン塩酸塩、サララシン酢酸塩、SarCNU、サルコフィトールA、サルグラモスチム、

10

20

30

40

50

サルモキシシリン、サルピシリン、サルボグレラート、サルブラーゼ、サテリノン、サティグレル(satigrel)、サツモマブペンデチド、シックテストコントロール、スコパフンギン、スコポラミン臭化水素酸塩、スクラザイピン(Scrazaipine)塩酸塩、S d i 1 模倣剤、セカルシフェロール、セコバルピタール、シールゾーン、セグリチド(Seglitide)酢酸塩、セレギリン塩酸塩、硫化セレン、セレノメチオニン S e 7 5、セルホテル、セマチリド、センデュラマイシン、セモチアジル、セムスチン、センスオリゴヌクレオチド、塩化セパゾニウム、セペリドール塩酸塩、セプリロース、セプロキセチン塩酸塩、セラクチド酢酸塩、セルゴレクソールマレイン酸塩、セリン、セルメタシン、セルモレリン酢酸塩、セルタコナゾール、セルチンドール、セルトラリン、セチプチリン、セトペロン、セビルマブ(sevirumab)、セボフルレン、セゾラミド、シボピルジン、シブトラミン塩酸塩、シグナル伝達阻害剤、シランドロン、シリピド、シルテプラーゼ、硝酸銀、シメンダン、シムトラゼン、シンバスタチン、シンカリド、シネフンギン、シニトロジル、シンナビドール(sinnabidol)、シパトリジン、シロリムス、シソマイシン、シトグルシド、シゾフィラン、ソブゾキサン、アミロ硫酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウム I 1 2 3、ニトロプルシドナトリウム、ナトリウムオキシベート、フェニル酢酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ソルベロール、ソリペルチン酒石酸塩、ソマラポール、ソマンタジン塩酸塩、ソマトメジン B、ソマトメジン C、ソマトレム、ソマトロピン、ソメノボル、ソミドボブ、ソネルミン、ソルビニル、ソリブジン、ソタロール、ソテレノール塩酸塩、スパルフロキサシン、スパルフォセートナトリウム、スパルホス酸、スパルソマイシン、スパルテイン硫酸塩、スペクチノマイシン塩酸塩、スピカマイシン D、スピペロン、スピラドリンメシル酸塩、スピラマイシン、スピラプリル塩酸塩、スピラプリラト、スピロゲルマニウム塩酸塩、スピロムスチン、スピロノラクトン、スピロブラチン、スピロキサソン、スプレノペンチン、スポンギスタチン 1、スプロジアミド、スクアラミン、スタリマイシン塩酸塩、ピロリン酸第一スズ、第一スズ硫黄コロイド、スタノゾロール、スタトロニン、スタウロスポリン、スタブジン、ステフィマイシン、ステンボロン酢酸塩、ステプロニン、ヨウ化スチルバジウム、ヨウ化スチロニウム、スチピアミド、スチリペントール、ストバジン、硫酸ストレプトマイシン、ストレプトニコジド、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ストロメリシン阻害剤、塩化ストロンチウム S r 8 9、スクシブun(succibun)、サクシマー、塩化スクシニルコリン、スクラルファート、スクラルファートカリウム、スドキシカム、スフェンタニル、スホチジン、スラゼパム、スルバクタムピボキシル、スルコナゾール硝酸塩、スルファベンツ、スルファベンズアミド、スルファセトアミド、スルファシチン、スルファジアジン、スルファドキシム、スルファレン、スルファメラジン、スルファメーター、スルファメタジン、スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシム、スルファモキソール、スルファニル酸亜鉛、スルファニトラン、スルファサラジン、スルファソミゾール、スルファザメト、スルフィナロール塩酸塩、スルフィノシン、スルフィンピラゾン、スルフィソキサゾール、スルホミキシン、スルホンテロール塩酸塩、スルホキサミン、スリンルダック(Sulinldac)、スルマリニン、スルニダゾール、スロクチジル、スロフェヌル、スロペネム、シュウ酸スルオキシフェン、スルピリド、スルプロストン、スルタミシリン、スルチアム、スルトプリド、スルカスト、スマロテン、スマトリブタン、スンシリナトリウム、スプロクロン、スプロフェン、スラジスタ、スラミン、スルホマー、スリカイニドマレイン酸塩、スリトゾール、スロナクリンマレイン酸塩、スキセメリド硫酸塩、スワインソニン、シマカリム(symakalim)、シムクロセン、シメチン塩酸塩、合成グリコサミノグリカン、タシアミン(Taciamine)塩酸塩、タクリン塩酸塩、タクロリムス、タランピシリン塩酸塩、タレラノール、タリソマイシン、タリムスチン、タルメタシン、ルニフルマート、タロプラム塩酸塩、タロサラート、タメトラリン塩酸塩、タモキシフェン、タンブラミンフマル酸塩、タムスロシン塩酸塩、タンダミン塩酸塩、タンドスピロン、タブゲン(tapgen)、タブロステン、タソサルタン、タウロムスチン、タキサン、タキソイド、タザドレンコハク酸塩、タザノラスト、タザロテン、タジフィリン塩酸塩、タゾバクタム、タゾフェロン、タゾロール塩酸塩、テブフェロン、テブキン、テクネチウム T c 9 9 m ビシセート、テクロザン、テコガランナトリウム、テセ

10

20

30

40

50

ロイキン(Teceleukin)、テフルラン、テガフル、テグレトール、テイコブラニン、テ
ンゼピン、テルラピリウム、テルメステイン、テルミサルタン、テロメラゼ阻害剤、
テロキサントロン塩酸塩、テルジピン塩酸塩、テマフロキサシン塩酸塩、テマトロピウム
メチル硫酸塩、テマゼパム、テメラスチン、テモカプリル、テモシリン、テモボルフィン
、テモゾロミド、テニダップ、テニポシド、テノサル、テノキシカム、テピリンドール、
テポキサリン、テプロチド、テラゾシン、テルビナフィン、テルブタリン硫酸塩、テルコ
ナゾール、テルフェナジン、テルフラボキサート、テルグリド、テリパラチド酢酸塩、テ
ルラキレン、テルリプレシン、テロジリン、テロキサレン塩酸塩、テロキシロン、テルタ
トロール、テシカム、テシミド、テストラクトン、テストステロン、テトラカイン、テト
ラクロロデカオキシド、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン塩酸塩、テトラミゾール
塩酸塩、テトラゾラストメグルミン、テトラゾミン、テトロフオスミン、テトロキノ
ン、テトロキソプリム、テトリダミン、タリブラスチン、サリドマイド、テオフィブラート、
テオフィリン、チアベンダゾール、チアミプリン、チアムフェニコール、チアミラル、
チアゼシム塩酸塩、塩化チアジナミウム、チエチルペラジン、チメルホネートナトリウム
、チメロサル、チオコラリン、チオフエドリン、チオグアニン、チオマリノール、チオ
ペンタールナトリウム、チオペラミド、チオリダジン、チオテパ、チオチキセン、チフェ
ナミル塩酸塩、チフェンシリンカリウム、チラム、トザリノン、トレオニン、トロンピン
、トロンボポエチン、トロンボポエチン模倣剤、チマルファシン、チモポエチン受容体作
動剤、チモトリナン、チロメダン塩酸塩、チロキシシン 1 1 2 5、チロキシシン 1 1 3 1、
チアクリラスト、チアクリラストナトリウム、チアガビン、チアメニジン、チアネブチン
、チアパファント、チアパミル塩酸塩、チアラミド塩酸塩、チアゾフリン、チベネラスト
ナトリウム、チボロン、チブル酸、プロピオン酸チカベソン、チカルボジン、チカルシリ
ンクレシルナトリウム、チクラトン、チクロピジン、チクリナフェン、チエノキソロール
、チフラク(Tifurac)ナトリウム、チゲモナムジコリン、チゲストール、チレタミン塩酸塩
、チリジン塩酸塩、チリソロール、チルノプロフェンアルバメル、チロロン塩酸塩、チル
ドロン酸二ナトリウム、チルドロン酸、チメフロノ、チモベゾン酢酸塩、チモロール、エ
チルエチオブルプリンスズ、チナビノール、チミダゾール(Timidazole)、チンザパリンナ
トリウム、チオコナゾール、チオダゾシン、塩化チオドニウム、チオペリドン塩酸塩、チ
オピナク、チオスピロン塩酸塩、チオチジン、臭化チオトロピウム、チオキシダゾール、
チペントシン塩酸塩、チプレダン、チプレノール塩酸塩、チプリナストメグルミン、チプ
ロピジル塩酸塩、チクエシド、チキナミド塩酸塩、チランダリジギン、チラパザミン、チ
リラザド、チロフィバン、チロブラミド、二塩化チタノセン、チキサノクス、ピバル酸チ
キソコルトール、チザニジン塩酸塩、トブラマイシン、トカイニド、トカンフィル、トフ
ェナシン塩酸塩、トラモロール、トラザミド、トラゾリン塩酸塩、トルブタミド、トルカ
ポン、トルシクラート、トルファミド、トルガビド、ラモトリジン、トルイミドン、トリ
ンデート(
Tolindate)、トルメチン、トルナフタート、トルポビドン 1 1 3 1、トルピラミド、ト
ルレスタット、トメルカスト、トモキセチン塩酸塩、トナゾシンメシル酸塩、トピラメー
ト、トポテカン、トポテカン塩酸塩、トプセンチン、トプテロン、トキジン、トラセミド
、トレミフェン、トルセミド、トシフェン、トスフロキサシン、全能性幹細胞因子、トラ
カゾレート、トラフェルミン、トラロニド、トラマドール塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩、
トランドラプリル、トラネキサム酸、トラニラスト、トランスカイニド、翻訳阻害剤、ト
ラキサノクス、トラゾドン塩酸塩、トラゾドン-HCL、トレベンゾミン塩酸塩、トレフ
ェンタニル塩酸塩、トレロキシネート、トレビパムマレイン酸塩、トレストロン酢酸塩、
トレチノイン、トリアセチン、トリアセチルウリジン、トリアフンギン、トリアムシノロ
ン、トリアムビジン硫酸塩、トリアムテレン、トリアゾラム、トリベノシド、トリカプリ
リン、トリセタミド、トリクロルメチアジド、トリコヒアリン、トリシリピン、トリシト
レート、トリクロフェノールペラジン、トリクロホスナトリウム、トリクロニド、トリ
エンチン、トリフェナグレル、トリフラビン、トリフロシン、トリフルバザム、トリフル
ミダート、トリフルオペラジン塩酸塩、トリフルペリドール、トリフルオペラジン、トリ

10

20

30

40

50

フルプロマジン塩酸塩、トリフルリジン、トリヘキシフェニジル塩酸塩、トリロスタン、トリマゾシン塩酸塩、トリメゲストン、トリメプラジン酒石酸塩、トリメタジオン、カンシル酸トリメタファン、トリメトベンザミド塩酸塩、トリメトブリム、トリメトジン、トリメトレキサート、トリミプラミン、トリモプロスチル、トリモキサミン塩酸塩、トリオレイン 1 1 2 5、トリオレイン 1 1 3 1、トリオキシフェンメシレート、トリパミド、トリペレナミン塩酸塩、

【0046】

トリプロリジン塩酸塩、トリプトレリン、トリスルファピリミジン、トロクロセンカリウム、トログリタゾン、トラロミン、トロレアンドマイシン、トロンボジピン、トロメタモール、トロバンセリン塩酸塩、トロピカミド、トロピンエステル、トロピセトロン、トロスペクトマイシン、トロバフロキサシン、トロビルジン、トリプトファン、ツベルクリン、塩化ツボクラリン、ツプロゾール塩酸塩、ツカルクソール(tucarcisol)、ツロブテロール、ツロステリド、チバメート、チロゲニン、チロパノ酸ナトリウム、チロシン、チロトリシン、チルホスチン、ウベニメクス、ウルダゼパム、ウンデシレン酸、ウラシルマスタード、ウラピジル、尿素、ウレデパ、ウリジンミリン酸、ウロフォリトロピン、ウロキナーゼ、ウルソジオール、バラシクロビル、バリリン、バルノクタミド、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸、バルサルタン、バミカミド、バナデイン(vanadeine)、バンコマイシン、バニノロール、バピプロスト塩酸塩、バプレオチド、バリオリンB、バソプレシン、臭化ベクロニウム、ベラレゾール、ベルナクリンマレイン酸塩、ベンラファキシン、ベラドリン塩酸塩、ベラミン、ベラパミル塩酸塩、ベルジン、ベリロパム塩酸塩、ベルルカスト、ベロフィリン、ベロキサシ、ベルテポルフィン、ベスナリノン、ベキシビノール、ビダラビン、ビガバトリン、ビロキサジン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ビンブルニクエン酸塩、ピンコホス、ピンコナート、ピンクリスチン硫酸塩、ピンデシン、ピンデシン硫酸塩、ピンエビジン硫酸塩、ピングリシナート硫酸塩、ピンロイロシン硫酸塩、ピノレルビン、ピンポセチン、ピントペロール、ピンキサリチン、ピンゾリジン硫酸塩、ビプロストール、ビルジニアマイシン、ビリドフルビン、ビロキシム、ビタキシン、ボラゾシン、ポリコナゾール、ポロゾール、ボクセルゴリド、ワーファリンナトリウム、キサモテロール、キサノメリン、キサノキセート(Xanoxate)ナトリウム、キサンチノールナイアシネート、ゼミロフィバン、キセナリピン、キセンブシン、キシロパム、キシモプロフェン、キシパミド、ゾルファノールメシル酸塩、キシラミジントシル酸塩(Xylamidine Tosylate)、キシラジン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩、キシロース、ヤンガンピン、ザビシプリル、ザコプリド、ザフィルルカスト、ザルシタビン、ザレプロン、ザロスピロン、ザルチジン塩酸塩、ザルトプロフェン、ザナミビル、ザンキレン、ザノテロン、ザンタック、ザリルルカスト(Zarirlukast)、ザテプラジン、ザトセトロン、ザトセトロンマレイン酸塩、ゼナレスタット、ゼナゾシンメシル酸塩、ゼニプラチン、ゼラノール、ジドメタシン、ジドブジン、ジフロシロン、ジランテル、ジラスコブ、ジロートン、ジメルジン塩酸塩、ウンデシレン酸亜鉛、ジンドトリン、ジノコナゾール塩酸塩、ジノスタチン、ジントロール塩酸塩、ジンピロキシム、ジプラシドン、ゾボルト、ゾフェノプリルカルシウム、ゾフェノプリラト、ゾラミン塩酸塩、ゾラゼパム塩酸塩、ゾレドロン酸、ゾレルチン塩酸塩、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、ゾメピラクナトリウム、ゾメタピン、ゾニクレゾール塩酸塩、ゾニサミド、ゾピクロン、ゾボルレスタット、ゾルバミシイン(Zorbamycin)、ゾルビシン塩酸塩、ゾテピン、ズカブサイシン。

【0047】

本明細書における使用のために許容される別の医薬活性剤として、米国特許第9745300号、同第9708322号、同第7183282号、同第7071186号、同第6552017号、同第8648077号、同第8598119号、同第9751883号、同第9371324号、同第9315504号、同第9428506号、同第8993572号、同第8309722号、同第6713471号、同第8779139号、同第9168258号、同第RE039680E1号、同第9616061号、同第9586960号、及び米国特許出願公開第2017114037号、同第201718335

10

20

30

40

50

0号、同第2015072964号、同第2004034015号、同第2017189398号、同第2016310502号、同第2015080404号に開示されるようなルマテペロンがあり、これらの上記内容はその全体が本明細書の一部として援用される。

【0048】

抗糖尿病活性剤の更なる例としては、限定されるものではないが、JTT-501 (PNU-182716) (レグリタザル)、AR-H039242、MCC-555 (ネトグリタゾン)、AR-H049020 (テサグリタザール)、CS-011 (CI-1037)、GW-409544x、KRP-297、RG-12525、BM-15.2054、CLX-0940、CLX-0921、DRF-2189、GW-1929、GW-9820、LR-90、LY-510929、NIP-221、NIP-223、JTP-20993、LY 29311 Na、FK 614、BMS 298585、R 483、TAK 559、DRF 2725 (ラガグリタザール)、L-686398、L-168049、L-805645、L-054852、デメチルアステリキノンB1 (L-783281)、L-363586、KRP-297、P32/98、CRE-16336及びEML-16257が含まれる。

【0049】

本明細書において有用な勃起不全治療剤としては、限定されるものではないが、陰茎への血流を促進するための薬剤、又、副交感神経 (コリン作動性) の活動の上昇及び交感神経 (アドレナリン作動性) 活動の低下などの自律神経の活動を果たすための薬剤が含まれる。勃起不全の治療のための有用な活性剤としては、例えば、限定されるものではないが、アルプロスタジル、タダラフィル、バルデナフィル、アボモルフィン、ヨヒンビン塩酸塩、シルデナフィルクエン酸塩、及びこれらの任意の組合せが含まれる。ある実施形態では、活性剤はタダラフィルである。

頭痛及び／又は片頭痛の治療のための活性剤又は薬剤も又、本明細書で使用可能である。特定の活性剤の例としては、限定されるものではないが、エレトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン (リザトリプタン安息香酸塩)、スマトリプタン、及びゾルミトリプタンなどのトリプタンが含まれる。ある実施形態では、活性剤は、任意選択によりNSAIDと組み合わせたりザトリプタンである。

【0050】

ある実施形態では、活性剤は、クロバザム、ジアゼパム、タダラフィル、リルゾール、ブプレノルフィン、ナロキソン、又はブプレノルフィンと、ナロキソンとの組合せであり得る。

活性剤はジアゼパムであり得る。活性剤がジアゼパムである場合、各個の単位用量は、約1mg、約2mg、約2.5mg、約5mg、約10mg、約15mg又は約20mgのジアゼパムを含有し得る。特定の実施形態では、口腔用フィルムは、約5mg、約10mg、又は約15mgのジアゼパムを含有する。

活性剤はリルゾールであり得る。活性剤がリルゾールである場合、各個の単位用量は、約10mg、約20mg、約25mg、約30mg、又は約50mgのリルゾールを含有し得る。ある実施形態では、口腔用フィルムは、約50mgのリルゾールを含有する。

活性剤はクロバザムであり得る。活性剤がクロバザムである場合、各個の単位用量は、約1mg、約2mg、約2.5mg、約5mg、約10mg、約15mg又は約20mgのクロバザムを含有し得る。特定の実施形態では、口腔用フィルムは、約5mg、又は約20mgのクロバザムを含有する。

【0051】

微粉化

本明細書に開示される口腔用フィルムで使用される活性剤は微粉化してもよい。活性剤は当技術分野で公知のいずれの手段によって微粉化してもよい。

活性剤は、約160ミクロン未満、約120ミクロン未満、約100ミクロン未満、約80ミクロン未満、約50ミクロン未満、約20ミクロン未満、約10ミクロン未満、又は約8ミクロンの平均粒径D90を有し得る。活性剤は、約30ミクロン未満、約20ミ

10

20

30

40

50

クロン未満、約10ミクロン未満、約5ミクロン未満、約4ミクロン未満の平均粒径D50、又は約3ミクロンのD50を有し得る。活性剤は、約10ミクロン未満、約5ミクロン未満、約3ミクロン未満、約2ミクロン未満の平均粒径D10、又は約1ミクロンのD10を有し得る。活性剤は、約15ミクロン未満の平均粒径D90、約4ミクロン未満のD50、及び約2ミクロン未満のD10を有し得る。活性剤は、約8ミクロンの平均粒径D90、約3ミクロンのD50、及びの約1ミクロンのD10を有し得る。

【0052】

粒径は、0.02~2000 μm / 0.01~3500 μm の範囲の粒子については、最も一般的には、レーザー回折光散乱を用いて測定される。この技術では、粒子がレーザーの光路を通過し、光を回折させる。次に、この回折光の角度を、粒子と媒体の屈折率の差を用いて粒径と相関させる。この測定の出力は容積分布であり、しばしば D_x として表され、ここで、 x は、分布の表現である。例えば、 D_{90} は、観測された回折の90%が入る、従って、粒子の90%がこの粒径より小さい、分析粒子の容積分布を表す。大きな粒子ほど容積への影響が不相応に荷重され得るので、この粒径の粒子の数を相関させる「数分布」などの粒径の他の記述も慣用される。しかしながら、レーザー回折光散乱に基づく粒径に関するこれらの代替の統計学的記述は、容積分布に基づく数学的計算であり、従って、そうではないことが特に述べられない場合、 D_x の粒径記述は容積分布である。

滑らかな口腔用フィルムを得るには200ミクロン未満の平均粒径が好ましいことが知られていた。しかしながら、更なる開発によって、より小さい平均粒径、すなわち、微粉粒子でフィルムの美観及び溶解の向上が可能であることが示された。更に、より低用量のフィルム（例えば、5mg及び10mg）の溶解試験の結果は、微粉化活性剤のほうが粉碎活性剤（例えば、平均粒径D90で約100ミクロン）を含むフィルムよりも性能が良いことを示したことが判明した。

【0053】

溶解プロファイル

PION Rainbow Dynamic Dissolution Monitor (RDDM (登録商標)) (「PION技術」)などのPION装置は、リアルタイムで精密かつ効果的に溶解パーセントを測定する有力な分析機器である。PION技術は、in situ速度論的溶解度に高度光ファイバーを、又、原薬の放出速度及びその溶解を経時的に決定するための溶解試験に過飽和UVモニタリングを利用する。PION技術は、個々のダイオードアレイ分光光度計を使用し、6~8のアクイジションチャンネル、浸漬式プローブ、及び相互交換可能な光路長チップを備えている。PION技術はリアルタイムデータディスプレイを備え、それにより、活性剤、製剤、及び医薬品の試験に迅速且つ再現性のある結果をもたらす。これらの測定は、少容量で複雑な基質であっても正確である。

【0054】

PION技術などの光ファイバーに基づく溶解システムは、口腔用フィルム以外の剤形ではこれまでに使用されていた。しかしながら、例えばフィルムは、測定が行われる前に既に溶解し活性剤を放出しているなど、口腔用フィルムの大きさ及び密度のためにこれらのシステムは適切に使用することができなかった。これを克服するために、カスタムフィルム導入システム／ホルダーを設計及び開発しなければならなかった。このカスタムフィルム導入システム／ホルダーは、フィルムが溶解容器に浮遊して攪拌されないようにする。それは又、同時に複数のフィルムの同時導入を可能とする。これは迅速なデータ収集に重要である。更に、このサンプルホルダー、パドルからのその距離、及び光ファイバースローブからの距離と角度の両方が、USPの流動力学的要件を保証しつつ一貫した正確なデータ収集に重要な役割を果たす。PION技術に使用される装置の限定されない例としての構成を図1に示す。この図に示されるように、このシステムは、異なるサンプルに並行して同時に試験を行うように設定された複数のシステムで構成されている。このシステムは、プローブ、溶解パドル及びカスタムサンプルホルダーを含む。このカスタムサンプルホルダーの配置には選択肢がある（高さ及び流れに対する角度）。又、このホルダーの

大きさもフィルムに合わせて変更可能である。加えて、当業者により容易に理解されるように、プローブの光路長も変更可能である。光路長が広すぎると、シグナルはオーバーロードとなる。光路長が狭すぎると、シグナルは弱すぎる。

【0055】

図2は、PION技術による溶解プロファイルの取得において使用されるパドル、ホルダー、及びプローブとホルダーの高さを調節するための手段の別の例示的構成である。十分にパドル攪拌を行うと、プローブの高さは結果に影響を及ぼすとは思われないが、サンプルホルダーの配向はフィルムの崩壊に影響を及ぼし、活性剤の溶解速度に影響を及ぼし得る。図1及び2に示されるように、例えば、サンプルホルダーは、曝露を最大にするために溶解容器の壁面に垂直に配置される。溶解容器に対するホルダーの角度は、ホルダー配向を変える（ホルダーを垂直から所望の角度にひねる）ことによって変更可能である。ホルダーはより大きなフィルムに適應するように大きくすることができるが、許容可能な角度域には制限があり、例えば、ホルダーがより大きいフィルムに合わせて大きい場合は、調節の自由度が小さくなる。ひねりが大きすぎると、ホルダー又はフィルムが容器の側壁に接触するか、又は回転しているパドルに接触し、試験に悪影響を及ぼす。

【0056】

PION技術は、サンプルホルダー及びサンプリングマニフォールドをカスタマイズすることによって、本明細書に開示される口腔用フィルムの溶解を試験するために使用可能であることが判明した。PION技術を使用することにより、以下のようないくつかの利点がある。

1. オフライン分析が不要である。
2. 利用可能なサンプリング点が多い。
3. 複数の波長を評価することができる。
4. 変化速度（例えば、変曲点許容基準）を評価することができる。
5. プロファイルの比較が強度と保存条件の間に潜在的識別能を示す。

PION技術により測定した本明細書に開示される口腔用フィルムの活性剤溶解プロファイル及び速度は一般に、曲線がより厳密且つより正確であり、そのために変曲点が決定可能であること以外は、従来の溶解により測定した溶解プロファイル及び速度に匹敵していたことが判明した。PION技術などの光ファイバーUVモニタリングシステムを使用すると口腔用フィルムのより正確且つ厳密な溶解プロファイルが可能である。溶解プロファイルは、 $t=0$ から100%の剤形又は活性剤が溶解する時点を過ぎるまで経時的に剤形又は活性剤の溶解パーセントを示すデータ点の平均的集合体である。「活性剤溶解プロファイル」は、フィルムから放出された後の活性剤の溶解プロファイルを指す。フィルム自体及びその中の担体は、活性剤が口腔用フィルム剤形から放出された後に溶解するにつれ、その活性剤の溶解速度にいくらかの影響を及ぼす。

例えば、図9及び10は活性剤溶解プロファイルを示し、又、図13～23は、PION技術で可能な改善され、且つより厳密なデータ及び微分を示す。これに対し、図8は、放出の速い剤形の極めて早い時点では識別能を欠く従来の溶解により測定した活性剤溶解プロファイルを示す。

【0057】

PION技術を使用すれば、口腔用フィルムの活性剤溶解プロファイルの一次微分は、例えば、図19、21及び23に示されるようにグラフ化することができる。一次微分グラフは、フィルムからの活性剤の放出速度への洞察を与える。一次微分の強度及び幅は、放出速度に比例する。例えば、これらの微分を作図することにより、一次微分曲線の高さ及び幅により示されるように、5mg及び10mgを含有する口腔用フィルムは、20mgの活性剤を含有する同等の口腔用フィルムよりも早く、且つ1分以内により十分に放出することを学ぶことができる。このような表示において、20mgの活性剤を含有する口腔用フィルムはより幅の広い曲線を有し、より緩慢な放出を示す。全ての曲線に関して、放出が完了すると一次微分は0に近づき、容器中の薬物の濃度はプラトーに達する。

活性剤が異なるフィルム剤形において同じ粒度分布を有する場合、活性剤溶解プロファ

イルは同じになると考えられる。しかしながら、常にそうとは限らない。P I O N 技術を使用することにより、剤形間に識別可能な差違が見て取れ、このことはフィルム及び担体が活性剤の溶解速度に影響を及ぼすことを示す。

二次微分グラフは、曲線の質的評価を与える。一次微分曲線と二次微分曲線は両方とも、最大値、最小値、及び変曲点を与え、曲線がいつ増加しているか／減少しているか、及びその速度を決定することを可能とする。

【 0 0 5 8 】

フィルムを媒体に入れた際、活性剤は、任意選択により P I O N 技術により測定した場合に約 2 分で、約 2 % を超える、約 5 % を超える、約 1 0 % を超える、約 1 5 % を超える、約 2 0 % を超える、約 2 5 % を超える、約 3 0 % を超える、約 3 5 % を超える、約 4 0 % を超える、約 4 5 % を超える、約 5 0 % を超える、又は約 5 5 % を超える平均溶解を示し得る。活性剤は、任意選択により、P I O N 技術により測定した場合に約 3 分で、約 2 % を超える、約 5 % を超える、約 1 0 % を超える、約 1 5 % を超える、約 2 0 % を超える、約 2 5 % を超える、約 3 0 % を超える、約 3 5 % を超える、約 4 0 % を超える、約 4 5 % を超える、約 5 0 % を超える、約 5 5 % を超える、約 6 0 % を超える、約 6 5 % を、又は約 7 0 % を超える平均溶解を示し得る。活性剤は、任意選択により P I O N 技術により測定した場合に約 5 分で、約 1 0 % を超える、約 1 5 % を超える、約 2 0 % を超える、約 2 5 % を超える、約 3 0 % を超える、約 3 5 % を超える、約 4 0 % を超える、約 4 5 % を超える、約 5 0 % を超える、約 5 5 % を超える、約 6 0 % を超える、約 6 5 % を、又は約 7 0 % を超える平均溶解を示し得る。活性剤は、任意選択により P I O N 技術により測定した場合に約 1 0 分で、約 2 0 % を超える、約 2 5 % を超える、約 3 0 % を超える、約 3 5 % を超える、約 4 0 % を超える、約 4 5 % を超える、約 5 0 % を超える、約 5 5 % を超える、約 6 0 % を超える、約 6 5 % を超える、約 7 0 % を超える、約 7 5 % を超える、約 8 0 % を超える、約 8 5 % を超える、又は約 9 0 % を超える平均溶解を示し得る。活性剤は、任意選択により P I O N 技術により測定した場合に約 1 5 分で、約 3 0 % を超える、約 3 5 % を超える、約 4 0 % を超える、約 4 5 % を超える、約 5 0 % を超える、約 5 5 % を超える、約 6 0 % を超える、約 6 5 % を超える、約 7 0 % を超える、約 7 5 % を超える、約 8 0 % を超える、約 8 5 % を超える、約 9 0 % を超える、約 9 5 % を超える、又は約 9 8 % を超える平均溶解を示し得る。活性剤は、任意選択により P I O N 技術により測定した場合に約 2 0 分で、約 6 0 % を超える、約 6 5 % を超える、約 7 0 % を超える、約 7 5 % を超える、約 8 0 % を超える、約 8 5 % を超える、約 9 0 % を超える、約 9 5 % を超える、又は約 9 9 % を超える平均溶解を示し得る。本明細書で測定されるように、活性剤の溶解は、フィルムが媒体に入れられた後である。媒体に入れられると、フィルムは溶解して活性剤を媒体中に放出する。

【 0 0 5 9 】

溶解速度は口腔用フィルム又は活性剤が溶解する速度であり、ある時点で放出された量の % の計算値である。溶解速度は、選択された装置で溶解試験を行うことによって得られ、特定の溶解パラメーターに従って測定される。溶解パラメーターには、時間、温度、及び相対湿度などの保存条件、並びに装置、回転速度、媒体、媒体温度、サンプリング時点、サンプル容量、サンプルフィルター、H P L C カラム、移動相、流速、カラム温度、注入容量、検出波長、及び測定時間などの試験パラメーターが含まれる。

【 0 0 6 0 】

「活性剤溶解速度」は活性剤が溶解する速度であり、ある時点で放出された量の % の計算値である。本明細書に開示されるような口腔用フィルム剤形の場合、口腔用フィルムは溶解し、活性剤を放出し、これが次に厳密な速度（すなわち、活性剤溶解速度）で溶解を受ける。活性剤の溶解は又、ある時点で活性剤が溶解した % （平均）として表すこともできる。

そうではないことが述べられない限り、活性剤の溶解は、約 0 か月～約 3 6 か月、0 か月を超え約 3 6 か月まで、約 6 ～約 3 6 か月、約 6 ～約 2 4 か月、約 9 か月～約 1 8 か月、又は約 1 2 か月、約 2 0 ℃～約 6 0 ℃、約 2 5 ℃～約 4 0 ℃、又は約 2 5 ℃、及び最大

約 75 % の相対湿度 (RH)、例えば、RH 約 60 % での口腔用フィルムの保存条件下で測定される。

【0061】

溶解試験は、USP <1092> により「原薬の飽和溶液を形成するために必要とされるものの少なくとも 3 倍の媒体容量。浸漬条件が存在すれば、溶解結果がその剤形の特性を表す可能性がより高い」と規定される「浸漬」条件下で行うことができる。溶解度及び投与経路などの活性剤の特徴に基づいて、異なる医薬品には異なる媒体が必要とされ得る。当業者により容易に理解されるように、溶解方法を開発する上で、上記の因子を考慮することができる。それを用い、USP <1092> は又、評価する媒体の範囲を規定している。「溶解のための典型的な媒体には以下のものを含み得る (好ましい順に列挙するのではない): 希塩酸、1.2 ~ 7.5 の生理的 pH 範囲の緩衝剤 (リン酸塩又は酢酸塩)、人工胃腸液 (酵素を含む又は含まない)、水、及び界面活性剤 (酸又は緩衝剤を含む又は含まない)」。界面活性剤は、限定されるものではないが、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、及び胆汁酸塩であり得る。いくつかの薬物では、薬物と特定の緩衝剤又は塩の不適合性が緩衝剤の選択に影響を及ぼし得る。使用する緩衝剤及び酸のモル濃度は可溶化効果に影響を及ぼす場合があり、この因子を評価可能である。水溶液 (酸性又は緩衝剤溶液) は、薬物の溶解度を高めるためにあるパーセンテージの界面活性剤、例えば、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、ポリソルベート、又はラウリルジメチルアミノキシドを含有し得る。

10

【0062】

ある実施形態では、活性剤の溶解は、希塩酸、1.2 ~ 7.5 の生理的 pH 範囲の緩衝剤 (リン酸塩又は酢酸塩) (限定されるものではないが、0.05 モルの第一リン酸カリウム緩衝剤 pH 6.8 を含む)、人工胃腸液 (酵素を含む又は含まない) (例えば、0.1 N HCL)、水、及び界面活性剤 (例えば、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、及び胆汁酸塩) 中で測定される。別の実施形態では、活性剤の溶解は、希塩酸、0.05 モルの第一リン酸カリウム緩衝剤 pH 6.8、0.1 N HCL)、水、又は 0.5 % ラウリル硫酸ナトリウム中で測定される。

20

【0063】

ジアゼパムを含有する口腔用フィルムでは、フィルムを媒体に入れた際、任意選択により PION 技術により測定した場合に、約 3 分後に約 2 % を超えるジアゼパムが溶解し、約 5 分後に約 10 % を超えるジアゼパムが溶解し得るか、約 5 分後に約 15 % を超えるジアゼパムが溶解し得るか、又は約 5 分後に約 20 % ~ 約 25 % のジアゼパムが溶解し得る。任意選択により PION 技術により測定した場合に、約 10 分後に約 25 % を超える、約 30 % を超える、又は約 35 % ~ 約 40 % のジアゼパムが溶解し得る。任意選択により PION 技術により測定した場合に、約 15 分後に約 42 % を超える、約 48 % を超える、又は約 50 % ~ 約 55 % のジアゼパムが溶解し得る。任意選択により PION 技術により測定した場合に、約 20 分に約 55 % を超える、約 60 % を超える、又は約 60 % ~ 約 70 % のジアゼパムが溶解し得る。任意選択により PION 技術により測定した場合に、約 30 分後に約 85 % を超える、約 90 % を超える、又は約 92 % ~ 約 98 % のジアゼパムが溶解し得る。異なる時点での上記溶解のいずれの組合せも本発明の範囲内にある。

30

【0064】

約 5 mg のジアゼパムを含有する口腔用フィルムでは、任意選択により PION 技術により測定した場合に、約 3 分後に約 2 % を超えるジアゼパムが溶解し、約 5 分後に約 15 % を超えるジアゼパムが溶解し得るか、又は約 5 分後に約 21 % のジアゼパムが溶解し得る。約 5 mg のジアゼパムを含有する口腔用フィルムでは、任意選択により PION 技術により測定した場合に、約 10 分後に約 30 % を超える、約 38 % 未満、又は約 36 % のジアゼパムが溶解し得る。約 5 mg のジアゼパムを含有するフィルムでは、任意選択により PION 技術により測定した場合に、約 15 分後に約 55 % 未満、約 45 % を超える、又は約 50 % のジアゼパムが溶解し得る。約 5 mg のジアゼパムを含有するフィルムでは、任意選択により PION 技術により測定した場合に、約 20 分後に約 70 % 未満、約 6

40

50

0%を超える、又は約64%のジアゼパムが溶解し得る。異なる時点での上記溶解のいずれの組合せも本発明の範囲内にある。

【0065】

約15mgのジアゼパムを含有する口腔用フィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約3分後に約2%を超えるジアゼパムが溶解し、約5分後に約20%を超えるジアゼパムが溶解し得るか、約5分後に約25%を超えるジアゼパムが溶解し得るか、及び／又は約5分後に約27%のジアゼパムが溶解し得る。約15mgのジアゼパムを含有するフィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約10分後に約35%を超える、約45%未満、又は約41%のジアゼパムが溶解し得る。約15mgのジアゼパムを含有するフィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約15分後に約60%未満、約45%を超える、約50%を超える、又は約55%のジアゼパムが溶解し得る。約15mgのジアゼパムを含有するフィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約20分後に約70%未満、約60%を超える、約65%を超える、又は約68%のジアゼパムが溶解する。異なる時点での上記溶解のいずれの組合せも本発明の範囲内にある。

【0066】

リルゾールを含有する口腔用フィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約3分後に約2%を超えるリルゾールが溶解し、約5分後に約30%を超えるリルゾールが溶解し得るか、及び／又は約5分後に約35%を超えるリルゾールが溶解し得る。リルゾールを含有するフィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約10分後に約75%未満、約73%未満、約60%を超える、約65%を超える、及び／又は約68%を超えるリルゾールが溶解し得る。リルゾールを含有するフィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約15分後に98%未満、約95%未満、75%を超える、及び／又は約80%を超えるリルゾールが溶解し得る。異なる時点での上記溶解のいずれの組合せも本発明の範囲内にある。

【0067】

約50mgのリルゾールを含有する口腔用フィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約3分後に約2%を超えるリルゾールが溶解し、約5分後に10%を超えるリルゾールが溶解し得るか、約5分後に20%を超えるリルゾールが溶解し得るか、約5分後に30%を超えるリルゾールが溶解し得るか、約5分後に約45%未満のリルゾールが溶解し得るか、又は約5分後に約40%のリルゾールが溶解し得る。約50mgのリルゾールを含有するフィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約10分後に30%を超える、40%を超える、50%を超える、約75%未満、又は約71%のリルゾールが溶解し得る。約50mgのリルゾールを含有するフィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約15分後に85%を超える、93%未満、約91%未満、又は約89%～約90%のリルゾールが溶解し得る。異なる時点での上記溶解のいずれの組合せも本発明の範囲内にある。

【0068】

クロバザムを含有する口腔用フィルムでは、任意選択によりPION技術により測定した場合に、約1分後に約3%を超える、約5%を超える、約10%を超える、又は約15%を超えるクロバザムが溶解し得る。任意選択によりPION技術により測定した場合に、約1.5分後に約5%を超える、約10%を超える、約30%を超える、又は約40%を超えるクロバザムが溶解し得る。任意選択によりPION技術により測定した場合に、約2.5分後に約15%を超える、約20%を超える、約40%を超える、又は約60%を超えるクロバザムが溶解し得る。任意選択によりPION技術により測定した場合に、約3分後に約20%を超える、約30%を超える、約35%を超える、約40%を超える、又は約45%を超えるクロバザムが溶解し得る。任意選択によりPION技術により測定した場合に、約5分後に約55%を超える、約65%を超える、約70%を超える、又は約75%を超えるクロバザムが溶解し得る。任意選択によりPION技術により測定した場合に、約6.5分後に約85%を超える、約90%を超える、又は約91%を超える

クロバザムが溶解し得る。任意選択により P I O N 技術により測定した場合に、約 1 0 分後に約 9 5 % を超える、又は約 9 9 % を超えるクロバザムが溶解し得る。異なる時点での上記溶解のいずれの組合せも本発明の範囲内にある。

【 0 0 6 9 】

約 5 m g のクロバザムを含有する口腔用フィルムでは、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 2 5 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 1 分後に約 2 5 % を超える、約 3 0 % を超える、又は約 3 8 % のクロバザムが溶解し、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 4 0 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 1 分後に約 4 5 % を超える、約 5 0 % を超える、又は約 5 9 % のクロバザムが溶解し得る。約 5 m g のクロバザムを含有するフィルムでは、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 2 5 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 1 . 5 分後に約 6 0 % を超える、又は約 6 5 % を超えるクロバザムが溶解し、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 4 0 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 1 . 5 分後に約 7 5 % を超える、又は約 8 0 % を超えるクロバザムが溶解し得る。5 m g のクロバザムを含有するフィルムでは、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 2 5 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 2 分後に約 8 0 % を超える、又は約 8 5 % を超えるクロバザムが溶解し、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 4 0 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 2 分後に約 8 5 % を超える、又は約 9 0 % を超えるクロバザムが溶解し得る。約 5 m g のクロバザムを含有するフィルムでは、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 2 5 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 2 . 5 分後に約 9 5 % を超える、又は約 9 7 % のクロバザムが溶解し、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 4 0 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 2 . 5 分後に約 9 5 % を超える、又は約 1 0 0 % を超えるクロバザムが溶解し得る。異なる時点での上記溶解のいずれの組合せも本発明の範囲内にある。

【 0 0 7 0 】

約 1 0 m g のクロバザムを含有する口腔用フィルムでは、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 2 5 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 1 分後に約 1 5 % を超える、又は約 2 0 % を超えるクロバザムが溶解し、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 4 0 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 1 分後に約 3 5 % を超える、又は約 4 0 % を超えるクロバザムが溶解し得る。約 1 0 m g のクロバザムを含有するフィルムでは、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 2 5 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 1 . 5 分後に約 5 0 % を超える、又は約 5 5 % を超えるクロバザムが溶解し、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 4 0 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 1 . 5 分後に約 6 5 % を超える、又は約 7 0 % を超えるクロバザムが溶解し得る。約 1 0 m g のクロバザムを含有するフィルムでは、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 2 5 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 2 分後に約 7 0 % を超える、又は約 7 5 % を超えるクロバザムが溶解し、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 4 0 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 2 分後に約 8 0 % を超える、又は約 8 5 % を超えるクロバザムが溶解し得る。異なる時点での上記溶解のいずれの組合せも本発明の範囲内にある。

【 0 0 7 1 】

約 2 0 m g のクロバザムを含有する口腔用フィルムでは、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 2 5 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 1 . 5 分後に約 2 % を超える、又は約 4 % のクロバザムが溶解し、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 4 0 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 1 . 5 分後に約 5 % を超える、又は約 6 % のクロバザムが溶解し得る。約 2 0 m g のクロバザムを含有するフィルムでは、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 2 5 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 2 . 5 分後に約 1 0 % を超える、又は約 1 5 % を超えるクロバザムが溶解し、任意選択により P I O N 技術により測定した場合、約 4 0 ° C でのフィルムの保存後に測定し、約 2 . 5 分後に約 2 5 % を超える、又は約 3 0 % を超えるクロバザムが溶解し得る。約 2 0 m g のクロバザムを含有するフィルムでは、任意選択により P I O N 技術により測定した場

合、約 25℃でのフィルムの保存後に測定し、約 3.5 分後に約 40%を超える、又は約 46%のクロバザムが溶解し、任意選択により PION 技術により測定した場合、約 40℃でのフィルムの保存後に測定し、約 3.5 分後に約 65%を超える、又は約 68%のクロバザムが溶解し得る。約 20mg のクロバザムを含有するフィルムでは、任意選択により PION 技術により測定した場合、約 25℃でのフィルムの保存後に測定し、約 5.5 分後に約 80%を超える、又は約 83%のクロバザムが溶解し、任意選択により PION 技術により測定した場合、約 40℃でのフィルムの保存後に測定し、約 5.5 分後に約 90%を超える、又は約 94%のクロバザムが溶解し得る。異なる時点での上記溶解のいずれの組合せも本発明の範囲内にある。

【0072】

活性剤の溶解速度は口腔用フィルムの官能特性に寄与し得る。フィルム中に分散している活性剤の量とフィルム中に溶解している量の間には一定のバランスが存在する。フィルム中に分散している量に対して溶解している量が多すぎれば、フィルムを口腔内に入れた際に患者は活性剤の味を感じ、活性剤は極めて不快な風味を持つ場合が多い。ある実施形態では、約 10 質量%未満の活性剤が口腔用フィルム中に溶解（可溶化と言われることもある）し、約 90%を超えるものが分散している。他の実施形態では、約 8 質量%未満、約 5 質量%未満、約 2 質量%未満、約 0.1～約 10 質量%、約 0.5～約 5 質量%、約 0.5～約 2.5 質量%、約 1.0～約 2.0 質量%、約 0.5 質量%、約 0.8 質量%、約 1.0 質量%、約 1.2 質量%、約 1.5 質量%、約 1.8 質量%、又は約 2.0 質量%の活性剤が口腔用フィルム中に溶解している。

【0073】

溶解プロファイルの比較

医薬品のより主要な変化として、参照品と変化した製品で同一の条件下で行われる溶解プロファイルの比較が推奨される（“Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”、米国保健福祉省、食品医薬品局、医薬品評価センター（CDER）、1997年8月（<http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>で利用可能））。溶解プロファイルは、（1）総合的なプロファイルの類似度、及び（2）溶解サンプル時点ごとの類似度を根拠として類似と見なすことができる。

【0074】

溶解プロファイルの比較を行う1つの手段は、類似度係数を用いるモデル非依存的方法の使用によるものである。簡単なモデル非依存のアプローチは、溶解プロファイルを比較するために、相違度係数（ f_1 ）と類似度係数（ f_2 ）を用いる（Moore, J. W. and H. H. Flanner, 1996, “Mathematical Comparison of Dissolution Profiles,” Pharmaceutical Technology, 20（6）：64－74）。相違度係数（ f_1 ）は、各時点での2つの曲線間の相違のパーセント（%）を計算し、2つの曲線間の相対誤差の尺度である。

【数1】

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} \cdot 100$$

式中、 n は時点の数であり、 R_t は t 時点での参照（変化前）バッチの溶解値であり、 T_t は t 時点での試験（変化後）バッチの溶解値である。

類似度係数（ f_2 ）は、誤差の2乗の合計の対数逆平方根変換であり、2つの曲線間の溶解パーセント（%）の類似度の尺度である。

【数2】

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

【0075】

相違度係数及び類似度係数を求めるための具体的手順は次の通りである：

- a. 試験品（変化前）及び参照品（変化後）の2品の溶解プロファイルを決定する。
- b. 各時間間隔において両曲線からの平均溶解値を用い、上式を用いて相違係数（ f_1 ）及び類似度係数（ f_2 ）を計算する。
- c. これらの曲線は、 f_1 値が15以下（0～15）であり、 f_2 値が50より大きい（すなわち50～100）場合に類似と見なされ、従って、これら2品の同一性が保証される。

PION技術の改善された精度及び強化をもってすれば、より高精度で、又、溶解において計算可能な差違を得るためにこれまでに理解されていなかった変数に関して活性剤の溶解プロファイルを比較することができる。

【0076】

ポリマー

フィルム及び／又はその成分は水溶性、水膨潤性、水不溶性、又はこれらの1以上の組合せであり得る。用語「水溶性」は、限定されるものではないが水を含む水性溶媒に少なくとも部分的に溶解可能な物質を指し得る。用語「水溶性」は、物質が水性溶媒に100%溶解可能であることを必ずしも意味しなくてよい。用語「水不溶性」は、限定されるものではないが水を含む水性溶媒に溶解可能でない物質を指す。溶媒は水を含むことができ、又は、その代わりに他の溶媒（好ましくは、極性溶媒）を単独で若しくは水と組み合わせる。含むことができる。

【0077】

フィルムは、少なくとも1種類のポリマーと溶媒の組合せにより、任意選択により他の成分を含めて作製することができる。溶媒は、水、限定されるものではないがエタノール、イソプロパノール、アセトン、又はこれらの任意の組合せを含む極性有機溶媒であり得る。いくつかの実施形態では、溶媒は、塩化メチレンなどの非極性有機溶媒であり得る。フィルムは、選択された流延法又は蒸着法及び制御された乾燥工程を用いて作製することができる。例えば、フィルムは、湿潤フィルム基材に熱及び／又は放射線エネルギーを適用して粘弾性構造を形成し、それにより、フィルムの含量の均一性を制御することを含む制御された乾燥工程によって作製することができる。この制御された乾燥工程は、空気単独、熱単独、又は熱と空気を一緒にフィルムの上面、フィルムの下面、又は流延された、若しくは蒸着された、若しくは押し出されたフィルムを支持する基板に接触させること、或いは乾燥工程中に同時に若しくは異なる時点に2つ以上の表面に接触させることを含む得る。このような工程のいくつかは、本明細書の一部として援用される米国特許第8,765,167号及び同第8,652,378号により詳細に記載されている。或いは、フィルムは、本明細書の一部として援用される米国特許出願公開第2005/0037055号明細書に記載されているように押し出すこともできる。

【0078】

フィルムに含まれるポリマー基材は、水溶性、水膨潤性、又はこれらの組合せであり得る。

ポリマー基材は、ポリマーを含む。ポリマーは、ポリエチレンオキシドであり得る。ポリマーは、セルロース、セルロース誘導体又はガムを含み得る。ポリマーは、ポリエチレンオキシド、セルロース、セルロース誘導体、例えば、セルロースエーテル、又はこれらの組合せを含み得る。ポリマーは、セルロース系ポリマーであり得る。特定の実施形態では、セルロース系ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及び／又はカルボキシメチルセルロースナトリウムであり得る。特定の実施形態では、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。特定の実施形態では、ポリマーは、ポリエチレンオキシド及びセルロースエーテル、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。特定の実施形態では、ポリマーは、ポリエチレンオキシド及び／又はポリビニルピロリドンを含み得る。

特定の実施形態では、ポリマー基材は、ポリエチレンオキシド及び／又は多糖を含み得る。特定の実施形態では、ポリマー基材は、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／又は多糖を含み得る。特定の実施形態では、ポリマー基材は、ポリエチレンオキシド、セルロース系ポリマー、多糖及び／又はポリビニルピロリドンを含み得る。特定の実施形態では、ポリマー基材は、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、トラガカントガム(tragacanth gum)、グアーガム、アカシアガム、アラビアガム、ポリアクリル酸、メチルメタクリレートコポリマー、カルボキシビニルコポリマー、デンプン、ゼラチン、エチレンオキシド、プロピレンオキシドコポリマー、コラーゲン、アルブミン、ポリアミノ酸、ポリホスファゼン、多糖、キチン、キトサン、及びこれらの誘導体の群から選択される少なくとも1種類のポリマーを含み得る。有用な水溶性ポリマーの他の例としては、限定されるものではないが、ポリエチレンオキシド、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、トラガカントガム(tragacanth gum)、グアーガム、アカシアガム、アラビアガム、ポリアクリル酸、メチルメタクリレートコポリマー、カルボキシビニルコポリマー、デンプン、ゼラチン、多糖、及びこれらの組合せが含まれる。

【0079】

本明細書で使用する場合、「水溶性ポリマー」という句及びこれらの変形は、水に少なくとも部分的に可溶な、望ましくは水に完全に若しくは大部分可溶な、又は水を吸収するポリマーを指す。水を吸収するポリマーはしばしば水膨潤性ポリマーと呼ばれる。本発明で有用な材料は室温及び他の温度、例えば、室温を超える温度で水溶性又は水膨潤性であり得る。更に、これらの材料は、大気圧より低い圧力で水溶性又は水膨潤性であり得る。望ましくは、水可溶性ポリマーは、少なくとも20質量%の水取り込みの水可溶性又は水膨潤性である。25質量%以上の水取り込みの水膨潤性ポリマーも有用である。いくつかの実施形態では、このような水溶性ポリマーから形成されたフィルムは、体液と接触した際に溶解可能となるのに十分な水溶性であり得る。

【0080】

フィルムへの配合に有用な他のポリマーとしては、生分解性ポリマー、コポリマー、ブロックポリマー又はこれらの組合せが含まれる。用語「生分解性」は物理的に崩壊する材料（すなわち、生腐食性材料）ではなく、化学的に分解する材料を含むことを意図すると理解される。フィルムに配合されるポリマーは又、生分解性材料又は生腐食性材料の組合せも含み得る。上記の基準を満たす既知の有用なポリマー又はポリマー種として、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリジオキサン、ポリオキサレート、ポリ（ α -エステル）、ポリ無水物、ポリアセテート、ポリカプロラクトン、ポリ（オルトエステル）、ポリアミノ酸、ポリアミノカーボネート、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリ（アルキルシアノアクリレート）、並びにこれらの混合物及びコポリマーである。更なる有用なポリマーとしては、L-乳酸及びD-乳酸のステレオポリマー、ビス（p-カルボキシフェンオキシ）プロパン酸とセバシン酸のコポリマー、セバシン酸コポリマー、カプロラクトンのコポリマー、ポリ（乳酸）／ポリ（グリコール酸）／ポリエチレングリコールコポリマー、ポリウレタンとポリ（乳酸）のコポリマー、 α -アミノ酸のコポリマー、 α -アミノ酸とカプロン酸のコポリマー、 α -ベンジルグルタメートとポリエチレングリコールのコポリマー、スクシネートとポリ（グリコール）のコポリマー、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシアールカノエート又はそれらの混合物が含まれる。二元系及び三元系も企図される。ポリマー基材は、1成分、2成分、3成分、4成分又はそれを超える成分を含み得る。

【0081】

有用な他の特定のポリマーとしては、Medisorb及びBiodelの商標で市販されているものが含まれる。Medisorb材料は、デラウェア州ウィルミントンのデ

10

20

30

40

50

ユポン社により販売され、一般に「プロパン酸、2-ヒドロキシポリマーとヒドロキシポリマーとヒドロキシ酢酸」を含有する「ラクチド／グリコリドコポリマー」と同定されている。4種類のこのようなポリマーとして、338～347°F（170～175°C）の範囲内に融点を有する、100%ラクチドであると考えられるラクチド／グリコリド100L；437～455°F（225～235°C）の範囲内に融点を有する、100%グリコリドであると考えられるラクチド／グリコリド100L；338～347°F（170～175°C）の範囲内に融点を有する、85%ラクチドと15%グリコリドであると考えられるラクチド／グリコリド85／15；及び338～347°F（170～175°C）の範囲内に融点を有する、50%ラクチドと50%グリコリドのコポリマーであると考えられるラクチド／グリコリド50／50が含まれる。Biodel材料は、化学的に異なる様々なポリ無水物の一系列に相当する。

10

【0082】

様々な異なるポリマーが使用可能であるが、フィルムに粘膜付着特性、並びに所望の溶解及び／又は崩壊速度を与えるポリマーを選択することが望ましい。特に、フィルムを粘膜組織と接触させて維持することが望まれる時間は、組成物中に含有される医薬活性剤のタイプによって異なる。粘膜を介する送達に数分しか要さない医薬活性剤もあれば、最大数時間又はそれより長い時間を要し得る医薬活性剤もある。従って、いくつかの実施形態では、フィルムを形成するために上記のように1種類以上の水溶性ポリマーが使用され得る。しかしながら、他の実施形態では、水溶性ポリマーと水膨潤性、水不溶性及び／又は生分解性のポリマーの組合せを使用することが望ましい場合がある。水膨潤性、水不溶性及び／又は生分解性の1種類以上のポリマーを含めると、水溶性ポリマー単独から形成されたフィルムよりもフィルムにより緩慢な溶解又は崩壊速度が提供され得る。従って、フィルムは、最大数時間など、特定の医薬活性剤の送達に望ましいものであり得るより長時間、粘膜に接着し得る。

20

【0083】

ポリマー基材は、種々の構造構成を有する高分岐型高分子を含み得る樹枝状ポリマーを含み得る。樹枝状ポリマーは、デンドリマー、デンドロン化ポリマー（デンドリグラフトポリマー）、直鎖樹枝状ハイブリッド、マルチアーム星型ポリマー、又は超分岐ポリマーを含み得る。

ポリマー基材は、構造に不完全性を有する高分岐型ポリマーである超分岐ポリマーを含み得る。しかしながら、それらは他の樹枝状構造より有利であり得る一段階反応で合成することができ、従って、嵩のある体積の適用には好適である。球形構造の他、これらのポリマーの特性は、豊富な官能基、分子内空洞、低粘度及び高い溶解度である。樹枝状ポリマーは、いくつかの薬物送達適用に使用されてきた。例えば、本明細書の一部として援用される、*Dendrimers as Drug Carriers: Applications in Different Routes of Drug Administration*. *J Pharm Sci*, VOL. 97, 2008, 123-143参照。

30

【0084】

樹枝状ポリマーは、薬物を封入し得る内腔を有し得る。高密度のポリマー鎖によって引き起こされる立体障害は、薬物の結晶化を妨げ得る。よって、分岐型ポリマーは、結晶性薬物をポリマー基材に配合する際の付加的利点を提供し得る。

40

好適な樹枝状ポリマーの例としては、限定されるものではないが、ポリ（エーテル）系デンドロン、デンドリマー及び超分岐ポリマー、ポリ（エステル）系デンドロン、デンドリマー及び超分岐ポリマー、ポリ（チオエーテル）系デンドロン、デンドリマー及び超分岐ポリマー、ポリ（アミノ酸）系デンドロン、デンドリマー及び超分岐ポリマー、ポリ（アリールアルキレンエーテル）系デンドロン、デンドリマー及び超分岐ポリマー、ポリ（アルキレンイミン）系デンドロン、デンドリマー及び超分岐ポリマー、ポリ（アミドアミン）系デンドロン、デンドリマー又は超分岐ポリマーが含まれる。

超分岐ポリマーの他の例としては、ポリ（アミン）、ポリカーボネート、ポリ（エーテルケトン）、ポリウレタン、ポリカーボシラン、ポリシロキサン、ポリ（エステルアミン

50

、ポリ（スルホンアミン）、ポリ（尿素ウレタン）及びポリエーテルポリオール、例えば、ポリグリセロールが含まれる。

【0085】

例えば、いくつかの実施形態では、自立性フィルムはポリエチレンオキシドを単独で、又は第2のポリマー成分と組み合わせて含み得る。第2のポリマーは、別の水溶性ポリマー、水膨潤性ポリマー、水不溶性ポリマー、生分解性ポリマー又はこれらの任意の組合せであり得る。好適な水溶性ポリマーとしては、限定されるものではないが、上記に示されるもののいずれもが含まれる。ある実施形態では、水溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルセルロース及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの親水性セルロース系ポリマーであり得る。別の実施形態では、ポリエチレンオキシド系フィルムに、1種類以上の水膨潤性、水不溶性及び／又は生分解性ポリマーも含み得る。上記に示される水膨潤性、水不溶性又は生分解性ポリマーはいずれも使用可能である。第2のポリマーは、ポリマー基材の約0～約80質量%、より具体的には約30～約70質量%、更により具体的には約40～約60質量%、例えば、約5質量%を超える、約10質量%を超える、約15質量%を超える、約20質量%を超える、約30質量%を超える、約40質量%を超える、約50質量%を超える、約60質量%を超える、及び約70質量%を超える、約70質量%、約70質量%未満、約60質量%未満、約50質量%未満、約40質量%未満、約30質量%未満、約20質量%未満、約10質量%未満又は約5質量%未満の量で使用され得る。

【0086】

ポリマーは、フィルムの粘度を左右する上で重要な役割を果たす。粘度は、エマルジョン、コロイド又は懸濁液中の活性剤の安定性を制御する液体の1つの特性である。一般に、基材の粘度は約400cps～約100,000cps、好ましくは約800cps～約60,000cps、最も好ましくは約1,000cps～約40,000cpsと様々である。フィルム形成基材の粘度は、乾燥工程の開始時に急速に高まることが望ましい。

【0087】

粘度は、基材内の他の成分に応じ、選択された活性剤に基づいて調節することができる。例えば、その成分が選択された溶媒内で可溶でなければ、その成分が得られるフィルムの均一性に悪影響を及ぼす状態とならないように適切な粘度を選択すればよい。粘度は様々な方法で調節可能である。フィルム基材の粘度を増すためには、ポリマーはより高分子量のものを選択してもよいし、又はカルシウム、ナトリウム及びカリウムの塩などの架橋剤を添加してもよい。粘度は又、温度を調節することにより、又は増粘成分を添加することにより調節してもよい。粘度を増すか又はエマルジョン／懸濁液を安定化させる成分としては、より高分子量のポリマー及び多糖及びガムが含まれ、これには限定されるものではないが、アルギン酸塩、カラギーナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ローカストビーンガム、グアーガム、キサンタンガム、デキストラン、アラビアガム、ゲランガム及びこれらの組合せが含まれる。

又、単独で使用する場合に、軟質フィルムを達成するために通常、可塑剤を必要とする特定のポリマーは、可塑剤を組み合わせなくてもやはり軟質フィルムを達成することも認められている。例えば、HPMC及びHPCは、組み合わせて使用した場合、製造及び保存に適当な可塑性及び弾性を持った柔軟で強いフィルムをもたらす。柔軟性に付加的な可塑剤又はポリアルコールの必要はない。

【0088】

添加剤

本明細書に開示されるフィルムに添加剤を加えてもよい。本発明のフィルムに配合可能な様々な添加剤は様々な異なる機能を提供し得る。添加剤種の例としては、賦形剤、滑沢剤、緩衝剤、安定剤、発泡剤、顔料、着色剤、充填剤、増量剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、放出調整剤、アジュバント、可塑剤、流動促進剤、離型剤、ポリオール、造粒剤、希釈剤、結合剤、緩衝剤、吸収剤、滑剤、接着剤、固結防止剤、酸味料、軟化剤、樹脂、粘滑剤、溶媒、界面活性剤、乳化剤、エラストマー及びこれらの混合物が含まれる。これらの

添加剤は、活性剤の前に又は活性剤と共に添加され得る。フィルム中の添加剤の量は、フィルム組成物の質量（その中の全成分の総質量である）に対して最大約80%、約0.005%～約50%、約1%～約20%、又は約3%～約20%の範囲であり得、例えば、約1%を超える、約5%を超える、約10%を超える、約20%を超える、約30%を超える、約40%を超える、約50%を超える、約60%を超える、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、約10%未満、約5%未満、約3%、又は約1%未満である。

添加剤は、甘味剤、着香剤、調味料、充填剤、可塑剤、着色剤、例えば、色素又は顔料、浸透促進剤、緩衝剤、保存剤、二酸化ケイ素、粘着防止剤、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択され得る。

【0089】

着香剤は、天然及び合成香料液から選択され得る。このような薬剤の例示的リストには、揮発油、合成香味油、香味芳香油、オイル、リキッド、含油樹脂又は植物、葉、花、果実、茎に由来する抽出物及びこれらの組合せが含まれる。例の限定されない代表的リストとして、ミントオイル、ココア、並びにレモン、オレンジ、ブドウ、ライム及びグレープフルーツなどの柑橘油、並びにリンゴ、セイヨウナシ、モモ、ブドウ、イチゴ、ラズベリー、レモン、ライム、オレンジ、サクランボ、プラム、パイナップル、アンズ、又は他の果実着香剤などの果実精油が含まれる。

有用な着香剤又は香味剤には、天然及び人工着香剤が含まれる。これらの香料は、合成香味油及び香味芳香油、及び／又はオイル、含油樹脂及び植物、葉、花、果実などに由来する抽出物、並びにこれらの組合せから選択され得る。限定されない香味油としては、スペアミント油、シナモン油、ペパーミント油、チョウジ油、ベイ油、タイム油、ニオイヒバ油、ナツメグ油、セージ油、及びビターアーモンド油が含まれる。又、バニラ、チョコレート、コーヒー、ココア、並びにレモン、オレンジ、ブドウ、ライム及びグレープフルーツを含む柑橘油、並びにリンゴ、セイヨウナシ、モモ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、プラム、パイナップル、アンズなどを含む果実精油といった人工、天然又は合成果実着香剤も有用である。これらの香料は個々に又は組み合わせて使用可能である。慣用される着香剤としては、個々に使用するのであれば組み合わせて使用するのであれば、ペパーミントなどのミント類、人工バニラ、シナモン誘導体、及び様々な果実着香剤が含まれる。酢酸シンナミル、シナモンアルデヒド、シトラール、ジエチルアセタール、酢酸ジヒドロカルビル、ギ酸オイゲニル、p-メチルアニソールなどを含むアルデヒド及びエステルなどの香料も使用可能である。アルデヒド香料の更なる例としては、限定されるものではないが、アセトアルデヒド（リンゴ）；ベンズアルデヒド（サクランボ、アーモンド）；桂皮酸アルデヒド（シナモン）；シトラール、すなわち、 α シトラール（レモン、ライム）；ネラール、すなわち、 β シトラール（レモン、ライム）；デカナール（オレンジ、レモン）；エチルバニリン（バニラ、クリーム）；ヘリオトロピン、すなわち、ピペロナール（バニラ、クリーム）；バニリン（バニラ、クリーム）； α -アミルシンナムアルデヒド（スパイス果実着香剤）；ブチルアルデヒド（バター、チーズ）；バレルアルデヒド（バター、チーズ）；シトロネラール（修飾、多種）；デカナール（柑橘果実）；アルデヒドC-8（柑橘果実）；アルデヒドC-9（柑橘果実）；アルデヒドC-12（柑橘果実）；2-エチルブチルアルデヒド（ベリー果実）；ヘキサナール、すなわち、トランス-2（ベリー果実）；トリルアルデヒド（サクランボ、アーモンド）；ベラトルアルデヒド（バニラ）；12,6-ジメチル-5-ヘプテナール、すなわち、メロナール（メロン）；2ジメチルオクタナール（未熟果）；及び2-ドデセナール（柑橘、マンダリン）；サクランボ；ブドウ；これらの混合物などが含まれる。

【0090】

他の有用な香料としては、ベンズアルデヒド（サクランボ、アーモンド）、シトラール、すなわち、 α シトラール（レモン、ライム）、ネラール、すなわち、 β -シトラール（レモン、ライム）、デカナール（オレンジ、レモン）、アルデヒドC-8（柑橘果実）、アルデヒドC-9（柑橘果実）、アルデヒドC-12（柑橘果実）、トリルアルデヒド（

10

20

30

40

50

サクランボ、アーモンド)、2,6-ジメチルオクタノール(未熟果)、及び2-ドデセナール(柑橘、マンダリン)、これらの組合せなどのアルデヒド及びエステルが含まれる。

【0091】

使用される香料の量は通常、着香剤のタイプ、個々の着香剤、及び所望の強度などの因子に従って好みによる。この量は、最終製品に所望の結果を得るために変更可能である。このような変形形態は、過度な実験は必要なく、当業者の能力の範囲内である。一般に、約0.1~約30質量%の量が本発明の実施に有用である。

ある実施形態では、フィルムはベリー香料を含む。ベリー香料は、ラズベリー、イチゴ、ブルーベリー、ボイセンベリー、ブラックベリー、又はこれらの組合せであり得る。別の実施形態では、フィルムは、ラズベリー香料を含む。ベリー、ラズベリー、イチゴ、ブルーベリー、ボイセンベリー、又はブラックベリー香料は、天然又は人工であり得、購入してもよく、及び／又は当技術分野で公知のいずれの手段によって製造してもよい。例えば、芳香を含むラズベリー香料(favoring)は、全内容が本明細書の一部として援用される“Volatile Compounds of Raspberry Fruit: From Analytical Methods to Biological Role and Sensory Impact,” E. Aprea et al., Molecules 2015, 20, 2445-2474に開示されている揮発性化合物の混合を組み込むことにより達成可能である。使用する場合、ベリー香料は、組成物の約0.1~約15質量%で存在し得る。その特定の実施形態では、ベリー香料は、組成物の約0.5~約10質量%、約1~約8質量%、約2~約7質量%、約3質量%、約4質量%、約5質量%、約6質量%、又は約7質量%で存在する。

【0092】

好適な甘味剤には、天然及び人工の両方の甘味剤が含まれる。好適な甘味剤の限定されない例としては、例えば、水溶性甘味剤、例えば、単糖類、二糖類及び多糖類、例えば、キシロース、リボース、グルコース(デキストロース)、マンノース、ガラクトース、フルクトース(レブロース)、スクロース(砂糖)、高フルクトースコーンシロップ、マルトース、転化糖(スクロースから誘導されたフルクトースとグルコースの混合物)、部分加水分解デンプン、コーンシロップ固形物、及びジヒドロカルコン；水溶性人工甘味剤、例えば、可溶性サッカリン塩、すなわち、ナトリウム又はカルシウムサッカリン塩、シクラミン酸塩、3,4-ジヒドロ-6-メチル-1,2,3-オキサチアジン-4-オン-2,2-ジオキシドのナトリウム、アンモニウム又はカルシウム塩、3,4-ジヒドロ-6-メチル-1,2,3-オキサチアジン-4-オン-2,2-ジオキシドのカリウム塩(アセスルファム-K)、サッカリンの遊離酸形態など；ジペプチド系甘味剤、例えば、L-アスパラギン酸誘導甘味剤、例えば、L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル(アスパルテム)、L- α -アスパルチル-N-(2,2,4,4-テトラメチル-3-チエタニル)-D-アラニンアミド水和物、L-アスパルチル-L-フェニルグリセリン及びL-アスパルチル-L-2,5-ジヒドロフェニルグリシン、L-アスパルチル-2,5-ジヒドロ-L-フェニルアラニン、L-アスパルチル-L-(1-シクロヘキセン)-アラニンのメチルエステルなど；天然水溶性甘味剤から誘導された水溶性甘味剤、例えば、通常糖(スクロース)の塩素化誘導体(例えば、スクラロースとして知られる)；並びにタンパク質系甘味剤、例えば、thaurnatococcus danielii(タウマチンI及びII)が含まれる。天然の高強度甘味剤、例えば、ラカンカ、ステビア、ステビオシド、モネリン、及びグリシルリジンも使用可能である。

【0093】

一般に、特定の組成物に所望の甘味レベルを提供するために有効量の甘味剤が使用され、この量は選択される甘味剤によって異なる。この量は通常、組成物の0.01~約10質量%であると考えられる。これらの量は、使用されるいずれの任意選択の香味油から達成される着香レベルとは独立に、所望の甘味レベルを達成するために使用することができる。特定の実施形態では、甘味剤は、組成物の約0.5~約5質量%、約1~約5質量%、約1.5~約4質量%、約1.5質量%、約2質量%、約2.5質量%、約3質量%、

約 3.5 質量%、約 4 質量%、又は約 5 質量%で存在する。

甘味剤は、スクラロース、ステビア、アセスルファムカリウム、サッカリン、フルクトース、アスパルテーム、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択することができ、組成物の約 0.5～約 5 質量%、約 1～約 5 質量%、約 1.5～約 4 質量%、約 1.5 質量%、約 2 質量%、約 2.5 質量%、約 3 質量%、約 3.5 質量%、約 4 質量%、又は約 5 質量%で存在する。ある実施形態では、組成物の約 3～約 4 質量%、約 3 質量%、又は約 3.5 質量%のスクラロース、サッカリン、アスパルテーム、及びこれらの任意の組合せがフィルム中に存在する。

【0094】

本発明において有用な着色添加剤としては、食品、薬物及び化粧品着色剤（FD & C）、薬物及び化粧品着色剤（D & C）、又は外用薬及び化粧品着色剤（Ext. D & C）が含まれる。これらの着色剤は色素、それらの対応するレーキであり、特定の天然及び誘導着色剤を含有する。レーキは、水酸化アルミニウムに吸収させた色素である。

着色剤の他の例には、既知のアゾ色素、有機若しくは無機顔料、又は天然起源の着色剤が含まれる。酸化物又は鉄又はチタン、これらの酸化物などの無機顔料が好ましく、全成分の質量に対して約 0.001～約 10%、好ましくは約 0.5～約 3%の範囲の濃度で添加される。フィルムは、限定されるものではないが、白、透明、青、緑、赤、桃、紫、橙、又は黄を含むいずれの色であってもよい。ある実施形態では、フィルムは、透明及び半透明である。

【0095】

フィルムは更に望ましくは、pHを制御するために緩衝剤を含有する。医薬活性剤がフィルムから放出された際に遭遇する所望のpHレベルを提供するために、いずれの所望のレベルのバッファートレイをポリマー基材に組み込んでもよい。緩衝剤は好ましくは、活性剤のフィルムからの放出及び／又は身体への吸収を制御するのに十分な量で提供される。緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸、重酒石酸塩、又はこれらの任意の組合せを含み得る。

【0096】

特定の実施形態では、フィルムは、ポリアルキレンオキシド（例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレン-プロピレングリコール）、低分子量の有機可塑剤（例えば、グリセロール、一酢酸、二酢酸又は三酢酸グリセロール、トリアセチン、ポリソルベート、セチルアルコール、プロピレングリコール、糖アルコール、ソルビトール、ジエチルスルホコハク酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、植物抽出物、脂肪酸エステル、脂肪酸、油などを含み得る可塑剤を含んでよい。可塑剤は、フィルム組成物の質量に対して約 0.1%～約 40%、又は約 0.5%～約 20%、例えば、約 0.5%を超える、約 1%を超える、約 1.5%を超える、約 2%を超える、約 4%を超える、約 5%を超える、約 10%を超える、約 15%を超える、約 20%、約 20%を超える、約 20%未満、約 15%未満、約 10%未満、約 5%未満、約 4%未満、約 2%未満、約 1%未満、及び約 0.5%未満の濃度で添加し得る。更に、フィルム材料のテクスチャー特性を改善するために、動物又は植物脂肪など、望ましくはその水添形態、特に室温で固体であるものを化合物に添加してもよい。これらの脂肪は望ましくは50℃以上の融点を有する。C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-、C₁₈-、C₂₀-及びC₂₂-脂肪酸を有するトリグリセリドが好ましい。これらの脂肪は、エキстенダー又は可塑剤を添加せずに単独で添加することができ、有利には単独で又はモノグリセリド及び／若しくはジグリセリド又はホスファチド、特にレシチンと共に添加することができる。モノグリセリド及びジグリセリドは望ましくは、上記の脂肪のタイプ、すなわち、C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-、C₁₈-、C₂₀-及びC₂₂-脂肪酸を有するものから誘導される。使用される脂肪、モノグリセリド、ジグリセリド及び／又はレシチンの総量は、フィルム組成物の質量に対して最大約 5%又は約 0.5%～約 2%の範囲内である。

【0097】

多様な他の成分及び充填剤も又、本明細書に開示されるフィルムに添加可能である。こ

れらには、限定されるものではないが、界面活性剤；他の消泡剤；フィルムから酸素を放出することによりより滑らかなフィルム表面を提供するシメチコン；成分の分散の維持を補助する、ペクチン、カラギーナン、及びゼラチンなどの熱硬化性ゲル；並びに特定の活性剤成分の溶解度及び／又は安定性を改善する、シクロデキストリン及びケージド分子などの包接化合物を含み得る。

【0098】

更なる添加剤は、望ましくは、フィルム組成物の質量に対して約0.02%～約3質量%、望ましくは約0.02%～約1%の濃度範囲の、マグネシウム、アルミニウム、ケイ素、チタンなどの酸化物などの無機充填剤であり得る。

二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、又は二酸化チタンを総組成物の約0.02～約1質量%の濃度で添加することが有用であり得る。これらの化合物は、調質剤として働く。

これらの添加剤は、それらの意図される目的を達成するために十分な量で使用されるべきである。一般に、これらの添加剤の特定の組合せは有効成分の総合的放出プロファイルを変更し、放出を改変、すなわち、抑制又は促進するために使用可能である。

【0099】

本開示の口腔用フィルムに粘着防止剤を配合してもよい。粘着防止剤は、滑沢剤、付着防止剤(antiadherants)、滑剤及びこれらの組合せからなる群から選択され得る。粘着防止剤は、例えば、押出工程中にダイへの粘着を軽減すること、及び剤形の投与の際に口蓋への粘着を軽減することによって材料の流動特性を補助する。フィルムの消費の際、粒子は口蓋に付着する傾向がある。このことは、付着した粒子は薬物を溶出し(elude)、これが使用者によって感知される苦味の量を増すので、例えばデキストロメトルファンなどの苦い薬物を含有するフィルムには望ましくない。フィルムへの粘着防止剤の添加は口蓋への付着を軽減し、それにより、消費中に使用者により感知され得る苦味を効果的に軽減する。

【0100】

粘着防止剤は又、低いフィルム間の摩擦係数を付与し、それにより、フィルム投与単位、すなわち、ストリップが互いに付着するという問題を軽減し得る。より具体的には、多くのタイプのフィルム包装では、ストリップは互いに積層されている。粘着防止剤の配合は、各単位が包装から取り出される際に個々のストリップが互いに滑らかに滑ることを可能とする。

粘着防止剤として使用するために好適な滑沢剤の例としては、限定されるものではないが、ステアリン酸塩、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、及びステアリン酸ナトリウム；ステアリン酸；植物油（ステロテックスとして市販）；タルク；ワックス；ステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムのブレンド（ステアロウェットとして市販）；ホウ酸；安息香酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；塩化ナトリウム；DL-ロイシン；分子量4000のポリエチレングリコール（カーボワックス4000として市販）；分子量6000のポリエチレングリコール（カーボワックス6000として市販）；オレイン酸ナトリウム；ラウリル硫酸ナトリウム；ラウリル硫酸マグネシウム；及びこれらの組合せが含まれる。

好適な付着防止剤(antiadherants)の例としては、限定されるものではないが、タルク；コーンスターチ；合成非晶質二酸化ケイ素クリスタリンフリー（Cab-O-Silとして市販；シロイド）；DL-ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム；金属ステアリン酸塩；及びこれらの組合せが含まれる。好適な滑剤の例としては、限定されるものではないが、タルク；コーンスターチ；合成非晶質二酸化ケイ素クリスタリンフリー（Cab-O-Silとして市販）；シロイド；エアゾール；及びこれらの組合せが含まれる。

【0101】

ビタミンEは、本発明のいくつかの実施形態において使用するための別の好適な粘着防止剤である。ビタミンEは、フィルムにおいて粘着防止剤及び有効成分の両方として働き得る。望ましくは、ビタミンE TPGS（d- α -トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート）が使用される。ビタミンE TPGSは、天然源に由来する水溶

型のビタミンEである。他の形態と比較すると、ビタミンE TPGSは容易に吸収される。更に、ビタミンE TPGSは、フィルムに事実上、味を付けない。ビタミンE TPGSは、例えば10%又は20%水溶液などの溶液で使用され得る。ビタミンE TPGSは、フィルム厚及び使用者の口蓋への付着傾向の低減に特に有用である。ビタミンEは、組成物の約0.01%～約20質量%の量で存在し得る。

存在する場合、粘着防止剤は、フィルム組成物の約0.01～約20質量%で含めることができる。より具体的には、粘着防止剤は、フィルム組成物の約0.01～約10質量%、更により具体的にはフィルム組成物の約0.25～約5質量%の量で存在してよい。

【0102】

粘着防止剤の組合せも又、使用可能である。例えば、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸塩とシリカの組合せが使用可能である。平均粒径4.5 μmのシリカ製品であるSIPERNAT ABOUT 500LSは本明細書における使用のために好適である(Degussaから市販)。ステアリン酸マグネシウムとシリカの組合せは改善された潤滑特性を提供し、すなわち、フィルムストリップが包装中で互いに滑らかに滑ることを補助し得る。よって、ステアリン酸マグネシウムは、フィルム組成物の約0.1～約2.5質量%で存在してよく、シリカは、フィルム組成物の約0.1～約1.5質量%で存在してよい。このような粘着防止剤の組合せは、種々の着香剤及び／又は活性剤を含有する様々なフィルムにおいて有用であり得る。

粘着防止剤はフィルム組成物自体に含まれてよい。例えば、粘着防止剤を含む単層又は多層フィルムが形成可能である。多層フィルムは例えば、2層、3層又はそれを超える層のフィルムを実質的に互いに接触して含み得る。これらのフィルム層は互いに積層されてよい。粘着防止剤は、多層フィルムの層の1以上に存在してよい。例えば、いくつかの実施形態は、粘着防止剤が2層のフィルム層のうち一方に存在する2層フィルムを含み得る。いくつかの実施形態は、粘着防止剤が3層フィルムの各外層に存在するが内層又は中間層には存在しない3層フィルムを含み得る。それに従って、層の様々な異なる組合せが形成可能である。

【0103】

或いは、フィルムの外面をコーティングするために使用される粘着防止剤が組成物に含まれてもよい。例えば、粘着防止剤は、例えば、糖衣又は糖不含コーティングなどのウェット又はドライコーティングの形態でフィルムに施すことができる。フィルムは、限定されるものではないが、浸漬コーティング、噴霧コーティング、粉衣、又は流動床などのいずれの従来の様式で粘着防止剤をコーティングしてもよい。1以上のフィルム表面をコーティングしてもよい。いくつかの実施形態では、粘着防止コーティングは、フィルムに自体に直接ではなく、フィルムの裏材などの基板に施してもよい。フィルムが裏材から取り外されると、粘着防止コーティングがそのフィルムに付着し得る。

いくつかの実施形態は脂肪及び／又はワックスを粘着防止剤として含んでもよい。

上記に示される同一出願人による米国特許第7,425,292号及び同第8,765,167号に記載されている他のいずれの任意選択成分も又、本明細書に記載のフィルムに含まれてよい。

【0104】

浸透促進剤

本明細書に開示されるフィルムは浸透促進剤を含有し得る。活性剤は、フィルムの単一の層で浸透活性促進剤と組み合わせてもよいし、それぞれ別の層に含有されてもよいし、又はそうでなければ同じ剤形の離散した領域にそれぞれ含有されてもよい。特定の実施形態では、ポリマー基材に含有される活性剤は、そのマトリックス内に分散させることができる。特定の実施形態では、ポリマー基材に含有される浸透促進剤は、そのマトリックス内に分散させることができる。

当技術分野で使用するための既知のいずれの浸透促進剤も本開示のフィルムに配合可能である。用語「浸透促進剤」は、吸収促進剤及び透過促進剤と互換的である。フィルムを介して口腔内に送達された際、浸透促進剤は、対象の粘膜から血中へ医薬活性剤の浸透性

を向上させ得る成分である。

【0105】

浸透促進剤は、親水性糖類への架橋により連結された疎水性アルキル基を有する非イオン性アルキルグルコシドであり得る。浸透促進剤は、マルトシド又はマルトシド誘導体、スクロシド又はスクロシド誘導体、及び精油又は精油成分からなる群から選択され得る。浸透促進剤は、アルキルチオマルトシド、マルトシド、マルトトリオシド、マルトピラノシド、ドデシルマルトシド、トリデシルマルトシド、テトラデシルマルトシド、テトラデシル-β-D-マルトシド、ドデシル-β-D-マルトシド、トリデシル-β-D-マルトシド、スクロシド、スクロースモノードデカノエート、スクロースモノートリデカノエート、スクロースモノ-テトラデカノエート及びこれらの組合せからなる群から選択され得る。

10

浸透促進剤は、組成物中の他の成分によって、医薬活性剤の吸収速度及び吸収量を5%を超えて、10%を超えて、20%を超えて、30%を超えて、40%を超えて、50%を超えて、60%を超えて、70%を超えて、80%を超えて、90%を超えて、100%を超えて、150%を超えて、約200%以上、又は200%未満、150%未満、100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、若しくは5%未満、又はこれらの範囲の組合せで向上させることができる。

【0106】

特定の実施形態では、フィルムは、親水性糖類への架橋によって連結された疎水性アルキル基を有する、薬学上許容される無毒な非イオン性アルキルグルコシドを、(a)凝集阻害剤；(b)電荷修飾剤；(c)pH制御剤；(d)分解酵素阻害剤；(e)粘液溶解又は粘液除去剤；(f)線毛静止剤(ciliostatic agent)；(g)以下から選択される膜透過促進剤：(i)界面活性剤；(ii)胆汁酸塩；(iii)リン脂質添加剤、混合ミセル、リポソーム、又は担体；(iv)アルコール；(v)エナミン；(vi)NO供与化合物；(vii)長鎖両親媒性分子；(viii)小型疎水性の透過促進剤；(ix)ナトリウム又はサリチル酸誘導体；(x)アセト酢酸のグリセロールエステル；(xi)シクロデキストリン又はβ-シクロデキストリン誘導体；(xii)中鎖脂肪酸；(xiii)キレート剤；(xiv)アミノ酸又はその塩；(xv)N-アセチルアミノ酸又はその塩；(xvi)選択された膜成分に対する分解酵素；(xvii)脂肪酸合成阻害剤；(xviii)コレステロール合成阻害剤；及び(xix)(i)～(x)に列挙された膜透過促進剤の任意の組合せ；(h)上皮結合生理の調整剤；(i)血管拡張薬剤；(j)選択的輸送促進剤；及び(k)本化合物が効果的に配合され、会合され、含有され、封入され又は結合され、増強された経粘膜送達のための化合物の安定化をもたらす安定化送達ビヒクル、担体、粘膜付着物、支持体又は複合体形成種から選択される粘膜送達促進剤と組み合わせて含み、これらの経粘膜的な送達促進剤を伴う本化合物の製剤は、対象の血漿中の本化合物のバイオアベイラビリティの増大を提供する。透過促進剤は、本明細書の一部として援用されるJ. Nicolazzo, et al., J. of Controlled Disease, 105 (2005) 1-15に記載されている。

20

30

【0107】

界面活性剤及び胆汁酸塩は、in vitro及びin vivoの両方で、口腔粘膜を経た種々の化合物の浸透性を高めることが示されている。これらの研究から得られたデータは、浸透性の増進は粘膜の細胞間脂質に対する界面活性剤の効果によるものであることを強く示唆している。

40

脂肪酸は、いくつかの薬物の皮膚を経た浸透を促進することが示されており、示差走査熱量測定法及びフーリエ変換赤外線分光法により、細胞間脂質の流動性の増大に関連していることが示されている。

加えて、エタノールでの前処理は、腹側舌粘膜を経たトリチウム化水及びアルブミンの浸透性を高めること、並びにブタ口腔粘膜を経たカフェインの浸透性を高めることが示されている。又、口腔粘膜を経た化合物の浸透性に対するAzone.RTM.の促進効果

50

の報告もいくつかある。更に、生体適合性及び生分解性ポリマーであるキトサンは、腸及び鼻腔粘膜を含む種々の組織を経た薬物送達を増進することが示されている。

胆汁酸塩、界面活性剤、脂肪酸及びそれらの誘導体、キレーター、シクロデキストリン及びキトサンなどの種々のクラスの経粘膜及び経皮透過促進剤を使用することにより口内透過が向上し得ることが示されている。薬物浸透促進に使用されるこれらの化学物質の中で胆汁酸塩が最も一般的である。

【0108】

化合物の口内浸透に対する胆汁酸塩の効果の増強に関する *in vitro* 研究が、本明細書の一部として援用される Sevd a Senel, Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations, Journal of Controlled Release 72 (2001) 133-144 に述べられている。この論文には又、組織学的効果と関連した浸透性変化を含め、約 100mM 濃度でのジヒドロキシ胆汁酸塩、グリコデオキシコール酸ナトリウム (SGDC) 及びタウロデオキシコール酸ナトリウム (TDC) 及びトリヒドロキシ胆汁酸塩、グリココール酸ナトリウム (GC) 及びタウロコール酸ナトリウム (TC) の口内上皮浸透性の効果に対する最近の研究も述べられている。フルオレセインイソチオシアネート (FITC)、硫酸モルヒネがそれぞれモデル化合物として使用された。

キトサンも又、動物モデル及びヒトボランティアにおける鼻腔粘膜を経た小さな極性分子及びペプチド／タンパク質薬物の吸収を促進することが示されている。他の研究でも腸管粘膜及び培養 Caco-2 細胞の化合物の透過に対する増進効果が示されている。

【0109】

浸透促進剤は、植物抽出物であってもよい。植物抽出物は、植物材料の蒸留によって抽出された精油又は精油を含む組成物であり得る。特定の状況では、植物抽出物は、植物材料から抽出された化合物の合成類似体（すなわち、有機合成により製造された化合物）を含み得る。植物抽出物は、フェニルプロパノイド、例えば、フェニルアラニン、オイゲノール、酢酸オイゲノール、桂皮酸、桂皮酸エステル、桂皮酸アルデヒド、ヒドロ桂皮酸、カビコール、若しくはサフロール、又はこれらの組合せを含み得る。植物抽出物は、チョウジ植物の、例えば、チョウジ植物の葉、茎若しくは花蕾からの精油抽出物であり得る。チョウジ植物は、シジギウム・アロマティカム (*Syzygium aromaticum*) であり得る。植物抽出物は、約 20～約 95% のオイゲノール、例えば、約 40～約 95% のオイゲノール、例えば、約 60～約 95% のオイゲノール、例えば、約 80～95% のオイゲノールを含み得る。この抽出物は又、約 5%～約 15% の酢酸オイゲノールも含み得る。この抽出物は又、カリオフィレンも含み得る。この抽出物は又、最大約 2.1% の α -フムレンも含み得る。チョウジ精油により低濃度で含まれる他の揮発性化合物は、 β -ピネン、リモネン、ファルネソール、ベンズアルデヒド、2-ヘプタノン又はヘキサン酸エチルであり得る。他の浸透促進剤は、薬物の吸収を向上させるために組成物に添加され得る。好適な浸透促進剤としては、天然又は合成胆汁酸塩、例えば、フシジン酸ナトリウム；グリココール酸又はデオキシコール酸及びそれらの塩；脂肪酸及び誘導体、例えば、ラウリン酸ナトリウム、オレイン酸、オレイルアルコール、モノオレイン、又はパルミトイルカルニチン；キレーター、例えば、EDTA ナトリウム、クエン酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウム、アトン、コール酸ナトリウム、5-メトキシサリチル酸ナトリウム、ラウリン酸ソルビタン、モノラウリン酸グリセリル、オクトキシノニル-9、ラウレス-9、ポリソルベート、ステロール、又はグリセリド、例えば、カプリロカプロイルポリオキシルグリセリド、例えば、ラブラソールが含まれる。浸透促進剤は、植物抽出物誘導体及び／又はモノリグノールを含み得る。浸透促進剤は又、真菌抽出物であり得る。

【0110】

植物起源のいくつかの天然物は、血管拡張効果を有することが知られている。総説としては、本明細書の一部として援用される McNeill J. R. and Jurge

10

20

30

40

50

ns, T. M., Can. J. Physiol. Pharmacol. 84: 803-821 (2006) を参照。具体的には、オイゲノールの血管弛緩効果がいくつかの動物研究で報告されている。例えば、それぞれ本明細書の一部として援用される Lahlou, S., et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 43: 250-57 (2004)、Damiani, C. E. N., et al., Vascular Pharmacol. 40: 59-66 (2003)、Nishijima, H., et al., Japanese J. Pharmacol. 79: 327-334 (1998)、及び Hume W. R., J. Dent Res. 62 (9): 1013-15 (1983) 参照。カルシウムチャネル遮断は、植物精油、又はその主成分であるオイゲノールによって誘導される血管弛緩が主になっていることが示唆される。本明細書の一部として援用される Interaminens L. R. L. et al., Fundamental & Clin. Pharmacol. 21: 497-506 (2007) 参照。

【0111】

脂肪酸は、薬物調製物又は薬物ビヒクルにおいて不活性成分として使用することができる。脂肪酸は又、それらの特定の機能的効果及びそれらの生体適合性のために製剤成分として使用することができる。脂肪酸は、複合脂質不含で、又複合脂質の一部として、全ての膜及び遺伝子レギュレーターの必須成分である主要な代謝燃料（貯蔵及び輸送エネルギー）である。総説としては、本明細書の一部として援用される Rustan A. C. and Drevon, C. A., Fatty Acids: Structures and Properties, Encyclopedia of Life Sciences (2005) 参照。ヒトの身体で代謝される必須脂肪酸には、 $\Omega-3$ と $\Omega-6$ の2系統の多価不飽和脂肪酸 (PUFA) が存在する。最初の二重結合が Ω 炭素から3番目の炭素原子と4番目の炭素原子の間に見られれば、それらは $\Omega-3$ 脂肪酸と呼ばれる。最初の二重結合が6番目の炭素原子と7番目の炭素原子の間にあれば、それらは $\Omega-6$ 脂肪酸と呼ばれる。PUFAは、体内で炭素原子の付加及び不飽和化（水素の抽出）によって更に代謝される。 $\Omega-6$ 脂肪酸であるリノール酸は、 γ -リノレン酸、ジホモ γ -リノレン酸、アラキドン酸、アドレン酸、テトラコサテトラエン酸、テトラコサペンタエン酸及びドコサペンタエン酸に代謝される。 $\Omega-3$ 脂肪酸である α -リノレン酸は、オクタデカテトラエン酸、エイコサテトラエン酸、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサペンタエン酸、テトラコサメンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸及びドコサヘキサエン酸 (DHA) に代謝される。

【0112】

パルミチン酸、オレイン酸、リノール酸及びエイコサペンタエン酸などの脂肪酸は、 Na^+K^+ -ATPアーゼポンプの活性化を含む機序を介してブタ冠動脈平滑筋細胞の弛緩及び過分極を誘導し、シス不飽和度が上昇した脂肪酸はより高い能力を持っていたことが報告されている。本明細書の一部として援用される Pomposiello, S. I. et al., Hypertension 31: 615-20 (1998) 参照。興味深いことに、リノール酸の代謝産物であるアラキドン酸に対する肺血管の応答は、用量、動物種、アラキドン酸投与の様式、及び肺循環の調子によって、血管収縮性又は血管拡張性のいずれかでもあり得る。例えば、アラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼ依存的及び非依存的肺血管拡張を引き起こすことが報告されている。それぞれ本明細書の一部として援用される Peddersen, C. O. et al., J. Appl. Physiol. 68 (5): 1799-808 (1990) 参照、又、Sparwhake, E. W., et al., J. Appl. Physiol. 44: 397-495 (1978) 及び Wicks, T. C. et al., Circ. Res. 38: 167-71 (1976) 参照。

【0113】

多くの研究が、摂取可能な形態として投与された後のエイコサペンタエン酸 (EPA) 及びドコサヘキサエン酸 (DHA) の血管反応性に及ぼす効果を報告している。いくつか

10

20

30

40

50

の研究で、EPA-DHA又はEPAは単独で、前腕の微小循環において、ノルエピネフリンの血管収縮効果を抑制するか、又はアセチルコリンに対する血管拡張応答を増強することが見出されている。それぞれ本明細書の一部として援用されるChin, J. P. F., et al., Hypertension 21:22-8 (1993)、及びTagawa, H, et al., J Cardiovasc Pharmacol 33:633-40 (1999) 参照。別の研究では、EPA及びDHAは両方とも全身の動脈コンプライアンスを高め、脈圧及び全血管抵抗を低下させる傾向があることが見出されている。本明細書の一部として援用されるNestel, P. et al., Am J. Clin. Nutr. 76:326-30 (2002) 参照。一方、ある研究では、高脂血症の過体重者の前腕微小循環において、DHAは血管拡張機序を促進し、収縮応答を減弱したが、EPAはそうではなかったことが見出されている。本明細書の一部として援用されるMori, T. A., et al., Circulation 102:1264-69 (2000) 参照。別の研究では、in vitroにおける単離されたヒト冠動脈の律動的収縮に対するDHAの血管拡張効果が見出されている。本明細書の一部として援用されるWu, K.-T. et al., Chinese J. Physiol. 50(4):164-70 (2007) 参照。

【0114】

アドレナリン受容体（又はアドレノセプター）は、カテコールアミン、特に、ノルエピネフリン（ノルアドレナリン）及びエピネフリン（アドレナリン）の標的であるGタンパク質共役受容体の一種である。エピネフリン（アドレナリン）は、 α -アドレノセプター及び β -アドレノセプターの両方と相互作用して、それぞれ血管収縮及び血管拡張を生じる。 α 受容体はエピネフリンに対する感受性は低いが、活性化されると、 β -アドレノセプターよりも多くの末梢 $\alpha 1$ 受容体が存在するので、 β -アドレノセプターにより媒介される血管拡張に優先する。この結果、高レベルの循環エピネフリンが血管収縮を引き起こす。低レベルの循環エピネフリンでは、 β -アドレノセプター刺激が優位となり、血管拡張とその後の末梢血管抵抗の低下が起こる。 $\alpha 1$ -アドレノセプターは、皮膚、粘膜及び腹部臓器における平滑筋収縮、散瞳、血管収縮、並びに消化管（GI）及び膀胱における括約筋収縮に関して知られている。 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体は、 G_q タンパク質共役受容体スーパーファミリーのメンバーである。活性化すると、ヘテロ三量体Gタンパク質 G_q はホスホリパーゼC（PLC）を活性化する。この作用機序は、カルシウムチャネルとの相互作用及び細胞内のカルシウム含量の変化を含む。総説としては、本明細書の一部として援用されるSmith R. S. et al., Journal of Neurophysiology, 102(2): 1103-14 (2009) 参照。多くの細胞がこれらの受容体を有する。

【0115】

$\alpha 1$ -アドレナリン受容体は、脂肪酸の主要な受容体であり得る。例えば、ノコギリヤシ（saw palmetto）は、良性前立腺肥大（BPH）の治療に広く使用されている抽出物（SPE）であり、 $\alpha 1$ -アドレナリン作動性、ムスカリン性及び1, 4-ジヒドロピリジン（1, 4-DHP）カルシウムチャネル拮抗受容体と結合することが報告されている。それぞれ本明細書の一部として援用されるAbe M., et al., Biol. Pharm. Bull. 32(4) 646-650 (2009)、及びSuzuki M. et al., Acta Pharmacologica Sinica 30:271-81 (2009) 参照。SPEは、ラウリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸及びリノール酸などの様々な脂肪酸を含む。ラウリン酸及びオレイン酸は、 $\alpha 1$ -アドレナリン作動性、ムスカリン性及び1, 4-DHPカルシウムチャネル拮抗受容体に非競合的に結合し得る。

【0116】

特定の実施形態では、浸透促進剤は、アドレナリン受容体相互作用因子であり得る。アドレナリン受容体相互作用因子は、アドレナリン受容体の作用を修飾する、及び／又はそうでなければ変更する化合物又は物質を指す。例えば、アドレナリン受容体相互作用因子

は、それらの結合能を増強又は低減することによって受容体の刺激を妨げることができる。このような相互作用因子は、短期作用型又は長期作用型のいずれで提供することもできる。ある種の短期作用型相互作用因子は迅速に働き得るが、それらの効果は数時間しか持続しない。ある種の長期作用型相互作用因子は働くのに時間がかかるが、それらの効果は長く持続し得る。相互作用因子は、例えば、所望の送達及び用量、有効医薬成分、浸透調整剤、浸透促進剤、マトリックス、及び治療される病態のうち1以上に基づいて選択及び／又は設計することができる。アドレナリン受容体相互作用因子はアドレナリン受容体遮断薬であり得る。アドレナリン受容体相互作用因子は、テルペン（例えば、イソブレン単位から誘導される植物精油に見られる揮発性不飽和炭化水素）又はC3-C22アルコール又は酸、好ましくはC7-C18アルコール又は酸であり得る。特定の実施形態では、アドレナリン受容体相互作用因子は、ファルネソール、リノール酸、アラキドン酸、ドコサヘキサン酸、エイコサペンタン酸、及び／又はドコサペンタン酸を含み得る。この酸は、カルボン酸、リン酸、硫酸、ヒドロキシサム酸、又はこれらの誘導体であり得る。誘導体はエステル又はアミドであり得る。例えば、アドレナリン受容体相互作用因子は、脂肪酸又は脂肪アルコールであり得る。

10

C3-C22アルコール又は酸は、直鎖C3-C22炭化水素鎖、例えば、任意選択により少なくとも1つの二重結合、少なくとも1つの三重結合、又は少なくとも1つの二重結合と1つの三重結合を含有するC3-C22炭化水素鎖を有するアルコール又は酸であり得；前記炭化水素鎖は、任意選択によりC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノ、C₃₋₅シクロアルキル、3～5員ヘテロシクロアルキル、単環式アリール、5～6員ヘテロアリール、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ、C₁₋₄アルキルシロキシカルボニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、又はホルミルで置換されていてもよく；更に、任意選択により-O-O-、-N(R^a)-O-O-、-N(R^a)-C(O)-O-O-、-O-O-C(O)-N(R^a)-O-O-、-N(R^a)-C(O)-N(R^b)-O-O-、又は-O-O-C(O)-O-O-が挿入されていてもよい。R^a及びR^bはそれぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシルアルキル、ヒドロキシル、又はハロアルキルである。

20

【0117】

より高い不飽和度の脂肪酸は薬物の浸透を促進するための有効な候補である。不飽和脂肪酸は飽和脂肪酸よりも高い促進を示し、二重結合の数と共に促進が高まった。本明細書の一部として援用されるA. Mittal, et al, Status of Fatty Acids as Skin Penetration Enhancers--A Review, Current Drug Delivery, 2009, 6, pp. 274-279参照。又、二重結合の位置も脂肪酸の促進活性に影響を及ぼす。二重結合の位置の違いからくる脂肪酸の物理化学的特性の差違がおそらく皮膚透過促進剤としてのこれらの化合物の有効性を決定する。皮膚分布は、二重結合の位置が親水性末端に向かって移動するにつれ増大する。偶数の位置に二重結合を有する脂肪酸は、奇数の位置に二重結合を有する脂肪酸よりも、角質層及び真皮の両方の構造の摂動をより速やかに果たすことも報告されている。鎖内のシス不飽和は活性を増強する傾向にあり得る。

30

【0118】

アドレナリン受容体相互作用因子はテルペンであり得る。精油中のテルペンの降圧活性が報告されている。本明細書の一部として援用されるMenezes I. A. et al., Z. Naturforsch. 65c: 652-66 (2010)参照。特定の実施形態では、浸透促進剤はセスキテルペンであり得る。セスキテルペンは、3つのイソブレン単位からなり、実験式C₁₅H₂₄を有するテルペン的一种である。モノテルペンと同様に、セスキテルペンは非環式であり得るか、又は多くの独特な組合せを含む環を含有し得る。酸化又は再配列などの生化学的修飾が関連のセスキテルペノイドを生じる。

40

アドレナリン受容体相互作用因子は、リノール酸などの不飽和脂肪酸であり得る。特定の実施形態では、浸透促進剤はファルネソールであり得る。ファルネソールは、非環式セ

50

スキテルペンアルコールである15炭素の有機化合物であり、ピロリン酸ファルネシルの天然の脱リン酸化形態である。標準条件下で、ファルネソールは無色の液体である。ファルネソールは疎水性であり、従って、水に不溶であるが、油と混和する。ファルネソールは、シトロネラ、ネロリ、シクラメン、及びゲッカコウなどの植物の脂から抽出することができる。それは脊椎動物におけるメバロン酸からのコレステロールの生物合成における中間工程である。ファルネソールは繊細なフローラル又は弱い柑橘ーライムの香りを持ち、芳香剤及び着香剤に使用されている。ファルネソールは初代造血系細胞よりも急性骨髄性白血病芽細胞及び白血病細胞株を選択的に死滅させることが報告されている。本明細書の一部として援用されるRioja A. et al., FEBS Lett 467 (2-3): 291-5 (2000) 参照。ファルネシル類似体の血管作用特性が報告されている。本明細書の一部として援用されるRouillet, J.-B., et al., J. Clin. Invest., 1996, 97: 2384-2390 参照。ファルネソール及びファルネシル化タンパク質のカルボキシル末端の合成模倣物であるN-アセチル-S-トランス, トランス-ファメシル-L-システイン (AFC) は両方ともラット大動脈輪において血液収縮を阻害する。

【0119】

ある実施形態では、フィルムは、フェニルプロパノイド、ファルネソール、ラブラソール、及びリノール酸のうち1以上を含む浸透促進剤を含む。ある実施形態では、浸透促進剤は、オイゲノール；酢酸オイゲノール；桂皮酸；桂皮酸エステル；桂皮酸アルデヒド；ヒドロ桂皮酸；カビコール；サフロール；又はこれらの組合せからなる群から選択されるフェニルプロパノイドである。

ある実施形態では、フィルムは、植物抽出物である浸透促進剤を含む。植物抽出物は、チョウジ植物の精油抽出物、チョウジ植物の葉の精油抽出物、チョウジ植物の花蕾の精油抽出物、チョウジ植物の茎の精油抽出物、又はこれらの組合せであり得る。ある実施形態では、植物抽出物は合成品であり得る。植物抽出物としては、約20%～約95%のオイゲノール、約40%～約95%のオイゲノール、約60%～約95%のオイゲノール、又は約80%～約95%のオイゲノールを含み得る。

【0120】

均一性及び製造

本発明の目的では、自己凝集しない均一な異種性(non-self-aggregating uniform heterogeneity)という用語は、極性溶媒に加えて1以上の成分から形成される本発明のフィルムの、乾燥オープン、乾燥トンネル、真空乾燥機、又は他のこのような乾燥器具を用いた高温の空気浴などの従来の乾燥方法によってフィルムが形成された場合に通常受けるようなフィルム内の成分の強凝集又は弱凝集の発生の実質的低減（すなわち、ほとんどない又は全くない）をもたらす能力を指す。異種性という用語は、本発明で使用する場合、ポリマーなどの単一の成分、並びにポリマーと活性剤などの成分の組合せを配合したフィルムを含む。均一な異種性は、フィルムを形成するために使用される従来の混合及び熱乾燥に一般的であるような強凝集又は弱凝集が実質的に存在しないことを含む。

更に、本明細書に開示されるフィルムは実質的に均一な厚さを有し、これも又、水ベースのポリマー系を乾燥させるために使用される従来の乾燥法の使用によっては提供されない。均一な厚さが存在しなければ、所与のフィルムの領域又は範囲への成分分布の均一性に悪影響を及ぼし得る。

【0121】

本明細書に開示されるフィルムは、任意選択により有効成分並びに当技術分野で公知の他の充填剤を含む、適宜選択されたポリマーと極性溶媒の組合せにより生産される。これらのフィルムは、選択された流延又は蒸着法及び制御された乾燥工程を用いることにより、フィルム内の成分の自己凝集しない均一な異種性を提供する。制御された乾燥工程の例としては、限定されるものではないが、米国特許第7, 425, 292号；同第7, 357, 891号；同第7, 666, 337号；同第8, 603, 514号；同第8, 017, 150号；同第8, 663, 667号；同第8, 652, 378号；同第8, 900,

497号；同第8，900，498号；同第9，108，340号；同第9，855，221号；及び同第9，931，305号に開示されている装置の使用が含まれ、これらは全てAquestive Therapeutics, Inc. に譲渡され、全てその全内容が本明細書の一部として援用される。フィルムを得るための別の乾燥技術は、赤外線及び高周波照射（すなわち、マイクロ波）などの制御されない気流の不在下での制御された放射乾燥である。

【0122】

この乾燥工程の目的は、記載されている「リップリング(rippling)」及び物質移動の影響など、従来の乾燥法に関連する、まずフィルムの上面を乾燥させて水分を内部に捕捉する、複雑な問題を回避するフィルムの乾燥方法を提供することである。従来のオープン乾燥法では、内部に捕捉された水分がその後蒸発する際に、裂開して又再形成されることにより上面が変化する。継続的な表面スキニング及びその後の、蒸発させるためのスキニングされた表面の再開口によるこのような表面破壊は、フィルムの不均一性と凹凸のある厚みを生む。加えて、過度な気流、例えば、熱気流は、乾燥工程中に基材が十分な個性を得る前に、流動性基材中で物質移動、すなわち、ウェーブが生じ得る。このようなリップリング効果は、表面のスキニング／破裂／再形成により起こるものであれ、又は物質移動により起こるものであれ、粒子がこれらの制御されない機械的及び熱的な力を受け、その結果としてフィルム内を移動するので、フィルム中の活性剤含量が不均一となる。このような移動は、混合工程中に達成され、流延フィルムから切断された実質的に同じ大きさの投与単位（それぞれが、活性剤の所望の量（表示量）から10%を超える変動のない投与単位当たりの活性剤の量を有する）を得るために維持されている必要があるフィルム全域の活性剤の実質的均一性を損なう。

【0123】

これらの複雑な問題は本発明により回避され、活性剤粒子が移動及び弱凝集又は強凝集しないように、流動性フィルム基材の十分な固化が生じる前にフィルム基材のスキニング／破裂／再形成又は物質移動を防ぐことによって均一なフィルムが提供される。本開示は、乾燥工程を制御し、それにより、従来の乾燥法に存在する有害な影響を防ぎ、混合中に達成された基材中の活性剤の実質的均一性を維持するいくつかの方法を提供する。乾燥は又、望ましくは、実質的な移動を防ぐために十分な固体基材を達成するために迅速に増粘することにより活性剤を「ロックイン」するように迅速に行う。

次に、流延及び乾燥させたフィルムを実質的に等しい大きさ（長さ、幅及び厚さ）の個々の投与単位に切断することができ、それらの投与単位は、所望の量（表示量）の活性剤から10%を超える変動のない活性剤含量を有する。

【0124】

従来の乾燥の望ましくない効果を制御する方法としては、基材が外皮の下で乾燥する前にリップリングを防ぎ、物質移動を防ぎ、及び表面の早期スキニングを防ぐためにオープン気流を制御することを含む。気流は望ましくは、気流がフィルムに当たった際に生まれる力がフィルム基材の降伏値を上回らないような、すなわち、基材を形成するフィルム形成組成物が移動し得る、又はそうでなければそのリップリング及び不均一性を生じ得る力のレベルを下回するような上部から、距離、角度から、及び速度でフィルムに向けられる。

制御された乾燥は又、フィルムの深度から上方に乾燥が始まるようにまずフィルムの底表面に熱を向けることも含み得る。これは、上部気流を実質的に用いずにフィルムの底表面に熱をかけるか、又は早期スキニングのリップリングを起こすことなく底部と上部に同時に熱をかけることによって達成され得る。

或いは、乾燥は、フィルム内の水又は他の極性溶媒を蒸発させるために制御されたマイクロ波を導入することにより達成され得る。マイクロ波を適用する場合、基材の温度が基材の沸騰（その中の活性剤の不均一性が起こる）が起こるような高温にならないように注意しなければならない。

【0125】

乾燥制御のための更に別の方法は、均一なフィルムを提供し、本明細書に記載されるよ

うなリップリング及び早期スキニングを回避するように底部及び上部気流が制御される、バランス流体流、例えば、バランス気流を用いた乾燥を含み得る。このような場合、フィルムの上部に向けられた気流は、気流によって生み出される力のために湿潤フィルム中に存在する粒子の移動を生じる条件を作り出してはならない。加えて、フィルムの底部に向けられた気流は、望ましくは、その空気からの力のためにフィルムが持ち上げられないように制御すべきである。フィルムの上部又は下部のいずれであれ、制御されない気流は最終的なフィルム製品に不均一性を生み出す可能性がある。又、ポリマー基材表面の早期閉塞又はスキニングを防ぐために、上面を取り巻く領域の湿度も適宜調節することができる。

このフィルムの乾燥様式は、いくつかの利点を提供する。これらには、より速い乾燥時間及びより均一なフィルム表面、並びにフィルム中のいずれの所与の領域にも成分が均一に分布していることがある。加えて、より速い乾燥時間は、フィルム内で粘度が急速に高まること、更には成分の均一な分布を促すこと、及び最終的なフィルム製品における成分の強凝集を軽減することを可能とする。望ましくは、フィルムの乾燥は約10分以内、又はより望ましくは約5分以内に起こる。

本発明では、組成物成分の強凝集を軽減することに注意すると格段に均一なフィルム製品が得られる。更に、混合工程で余分な空気が入らないようにすること及び余分な空気を抜くことが、フィルム及びそれから切断された投与形の均一性を促す上で望ましく；加えて、フィルムのリップリング又は物質移動を回避しつつ、制御可能な粘度を提供するためにポリマー及び溶媒を選択すること、及び上述のように迅速な方法でフィルムを乾燥させることは、フィルム及び表示量にまで縮小した際に活性剤含量の所望の均一性を有するフィルムから切断された投与形を維持及び提供する上で望ましい。従って、このような投与単位の活性剤含量の均一性は、これらのパラメーターへの注意によって達成される。

【0126】

本開示の製品及び工程は、フィルム内の成分の自己凝集を実質的に軽減するフィルムを提供するためにフィルム製造の様々な段階間の相互作用によるものである。具体的には、これらの段階は、気泡の包含を防ぐように組成物混合物を作製し、フィルム形成組成物の粘度を制御する、フィルムを形成するために使用される特定の方法、及びフィルムを乾燥させる方法を含む。より詳しくは、混合物中の成分の粘度がより高いことは、活性剤が選択された極性溶媒に可溶でない場合に、活性剤を沈降から防ぐために特に有用である。しかしながら、粘度は、望ましくは実質的に一貫した厚さのフィルムを提供するその能力のためにリバースロールコーティングを含む選択された流延方法を障害する又は妨げるほど大きくてはならない。

フィルム又はフィルム形成成分又は基材の粘度に加え、望ましいフィルム均一性を得るために考慮される他の事項がある。例えば、非コロイド適用において固体（薬物粒子など）沈積を防ぐ安定懸濁液が達成される。本発明により提供される1つのアプローチは、粒子密度（ ρ_p ）と液相密度（ ρ_l ）のバランスをとり、液相粘度（ μ ）を増すことである。単離された粒子では、ストークスの法則は、以下のように粘稠な流体の半径（ r ）の剛球体の限界沈降速度（ V_o ）に関する。

$$V_o = (2gr^2/9\mu)(\rho_p - \rho_l)$$

しかしながら、高い粒子濃度では、局部粒子濃度は、局所粘度及び密度に影響を与える。懸濁液の粘度は固体体積分率の強い関数であり、粒子-粒子及び粒子-液体相互作用は更に沈降速度を障害する。

【0127】

ストークス分析は、第3の相である分散した空気又は窒素の組み込みが例えば懸濁液の安定性を高めることを示した。更に、粒子数の増加は、固体体積分率に基づく沈降効果の障害をもたらす。希釈粒子懸濁液では、沈降速度 v は以下のように表すことができる。

$$v/V_o = 1/(1 + \kappa\phi)$$

ここで、 κ = 定数、 ϕ は、分散相の体積分率である。液相に懸濁している粒子が多いと、速度が低下する。粒子の直径は粒子-粒子流動相互作用に影響を及ぼすので粒子の幾何学も重要な因子である。

同様に、懸濁液の粘度も分散している固体の体積分率に依存する。相互作用のない球形粒子の希釈懸濁液では、懸濁液粘度の表現は以下のように表すことができる。

$$\mu / \mu_0 = 1 + 2.5 \phi$$

ここで、 μ_0 は連続相の粘度であり、 ϕ は固体体積分率である。より高い体積分率では、分散物の粘度は以下のように表すことができる。

$$\mu / \mu_0 = 1 + 2.5 \phi + C_1 \phi^2 + C_2 \phi^3 +$$

ここで、 C は定数である。

【0128】

液相の粘度は重要であり、望ましくは液体組成物を低降伏応力値を有する粘弾性非ニュートン流体にカスタマイズすることにより調整される。これは高粘度連続相を静止状態で生産することに相当する。粘弾性の又は高度に構造化された流体相の形成は、粒子の沈積に更なる抵抗力を提供する。更に、軟粒子集合又は強凝集は制御して粒子-粒子相互作用を最小化することができる。この正味の効果は、均質な分散相の保存であろう。

懸濁液の水相へのヒドロコロイドの添加は、ヒドロコロイドのタイプ、その濃度及び粒子組成物、幾何学、大きさ、並びに体積分率に応じて、粘度を増し、粘弾性をもたらすことがあり、安定性を付与することができる。分散相の平均粒度分布は、高粘度媒体中での最小の実際の平均粒径、すなわち $<500 \mu m$ を選択することによって制御する必要がある。低剪断速度でのわずかな降伏応力又は弾性体の存在も又、見掛けの粘度に関わらずに恒久的な安定性をもたらす得る。分離臨界粒径は、降伏応力値から計算することができる。単離された球形粒子の場合、所与の粘度の媒体での沈降の際に生じる最大剪断応力は以下のように示すことができる。

$$\tau_{max} = 3 V \mu / 2 r$$

擬塑性流体の場合、この剪断応力レジームにおける粘度は、ニュートンプラトーにおいて十分にゼロ剪断速度粘度であり得る。

【0129】

安定懸濁液は、フィルム流延機フィルムに供給されるプレミックス組成物の製造のため、並びに均一性が維持されるように十分に固体状に粒子及び基材をロックインするために十分な乾燥がなされるまで、湿潤フィルム段階でこの安定性を維持するために重要な特徴である。粘弾性流体系では、24時間などの長時間、安定懸濁液をもたらすレオロジーが、高速フィルム流延操作の要件に見合わなければならない。望ましいフィルム特性はずり減粘又は擬可塑性であり、それにより、剪断速度が増すにつれ粘度は低下する。チキソトロピーなどの時間依存性剪断効果も又有利である。フィルムの、それが形成された際のセルフレベルリング性と同様に、構造回復及びずり減粘挙動も重要な特性である。

本発明の組成物及びフィルムのレオロジー要件は極めて厳格である。これは粒子の安定懸濁液を生産するための必要によるものであり、広い剪断速度範囲で許容される粘度値を有する粘弾性流体基材中、例えば、30～60質量%である。混合、ポンピング、及びフィルム流延中、 $10 \sim 10^5 \text{ 秒}^{-1}$ の剪断速度を受ける可能性があり、擬可塑性が好ましい実施形態である。

フィルムの流延又はコーティングにおいて、レオロジーは又、所望の均一性を有するフィルムを形成する能力に関して決定因子でもある。剪断粘度、伸張粘度、粘弾性、構造回復はフィルムの品質に影響を及ぼす。具体例として、ずり流動化擬可塑性流体のレベルリングは次のように導かれた。

$$\alpha^{(n-1/n)} = \alpha_0^{(n-1/n)} - \left((n-1) / (2n-1) \right) \left(\tau / K \right)^{1/n} \left(2\pi / \lambda \right)^{(3+n)/n} h^{(2n+1)/n} t$$

ここで、 α は表面波振幅であり、 α_0 は初期振幅であり、 λ は表面粗さの波長であり、「 n 」及び「 K 」は両方とも、粘度べき乗則指数である。この例では、レベルリング挙動は粘度に関連し、 n が増すと増し、 K が増すと減る。

【0130】

望ましくは、本開示のフィルム又はフィルム形成組成物は極めて速い構造回復を示し、すなわち、加工中にフィルムが形成された際に、ばらばらにならないか、又はその構造及

び組成的均一性が断続的とならない。このような極めて速い構造回復は粒子の沈降及び得沈積を遅らせる。更に、フィルム又はフィルム形成組成物は望ましくは必ず流動化擬可塑性流体である。粘度及び弾性などの特性を考慮したこのような流体は、薄いフィルム形成及び均一性を促進する。

よって、成分混合物の均一性は多くの変数に依存する。本明細書に記載するように、成分の粘度、混合技術及び得られる混合組成物及び湿潤流延フィルムのレオロジー特性は本発明の重要な態様である。加えて、平均粒径及び粒子形状の制御も更なる考慮事項である。望ましくは、平均粒径は200ミクロン以下、150ミクロン以下、又は100ミクロン以下であり得る。更に、このような粒子は、球形、実質的球形、又は非球形、例えば、不規則形の粒子又は楕円形粒子であり得る。楕円形粒子又は楕円体は、球形粒子に比べて沈降程度が小さい傾向があるので、フィルム形成基材中で均一性を維持するそれらの能力のために望ましい。

【0131】

混合段階において、最終フィルムへの気泡の包含を防ぐためにいくつかの技術が使用可能である。最終製品に実質的に気泡の形成がない組成物混合物を提供するために、消泡剤又は表面張力低下剤が使用される。加えて、混合物の速度が、望ましくは、混合物に入る空気を抜く様式で混合物のキャビテーションを防ぐように制御される。最後に、気泡低減は更に、フィルムを乾燥させる前に気泡を逃がすのに十分な時間、混合物を静置することにより達成できる。望ましくは、本発明の工程は、まず、薬物粒子などの有効成分又は芳香油などの揮発性材料を含まないフィルム形成成分のマスターバッチを形成する。活性剤は、流延の直前にマスターバッチのより少量の混合物に添加する。従って、マスターバッチプレミックスは、薬物又は他の成分の不安定性の懸念なくより長時間静置することができる。

任意の添加剤及び有効成分に加えてフィルム形成ポリマー及び極性溶媒を含む基材が形成される場合、これは複数の段階で行うことができる。例えば、成分は全て一緒に添加してもよいし、又はプレミックスが好ましいものであり得る。プレミックスの利点は、活性剤以外の全ての成分を予め合わせ、活性剤はフィルム形成の直前に添加するという点である。このことは、水、空気又は別の極性溶媒に長時間曝されると分解する可能性のある活性剤には特に重要である。

本発明のフィルムの作製のための装置は、例えば、米国特許第8,765,167号に開示されており、その全内容は本明細書の一部として援用される。

【0132】

更に、本明細書に開示されるフィルムは、揮発性であり得る着香剤、又は低い分解温度を有し得る薬物などの温度に敏感な粒子を含有し得る。このような場合、乾燥温度は、本発明の均一なフィルムを十分に乾燥させるために乾燥時間を延長しつつ引き下げてもよい。更に、底部乾燥も又、上部乾燥に比べて、より低い内部フィルム温度とする傾向がある。底部乾燥では、上部乾燥に比べて、気化中の蒸気がフィルムからより容易に熱を逃がし、これにより内部フィルム温度を引き下げる。このようなより低い内部フィルム温度は多くの場合、薬物分解の軽減及び着香剤などのある種の揮発物質の損失軽減をもたらす。

更に、粒子又は粒状物質は、組成物又は基材を流延してフィルムとした後にフィルム形成組成物又は基材に添加してよい。例えば、粒子は、フィルムの乾燥前にフィルムに添加してよい。粒子はフィルムに制御可能に計量供給し、フィルム表面にわずかに軽く触れ、フィルム表面に粒子を制御可能に施すドクターブレード（示されていない）によるなどの好適な技術によって施してもよい。限定されるものではないが、他の好適な技術は、粒子をフィルム表面に配する付加的ローラー、フィルム表面への粒子の噴霧などの使用を含む。粒子は相対するフィルム表面、すなわち、フィルムの上面及び／又は底面の一方又は両方に配してもよい。望ましくは、粒子は、フィルムに包埋するなど、フィルムに固定可能に施す。更に、このような粒子は望ましくは、フィルムに完全に封入又は完全に包埋されず、粒子が部分的に包埋又は部分的に封入されている場合など、フィルム表面に露出して留まる。

粒子は、いずれの有用な官能剤、化粧料剤、医薬剤、又はこれらの組合せであってもよい。望ましくは、医薬剤は、矯味剤又は徐放性医薬剤である。有用な官能剤としては、着香剤及び甘味剤が含まれる。有用な化粧料剤としては、メントール結晶を含むメントールなどの口臭清涼剤又は鬱血除去剤が含まれる。

【0133】

フィルム厚の監視及び制御も又、均一な厚さのフィルムを提供することにより均一なフィルムの生産に寄与する。フィルム厚はβ線厚さ計などの計測器で監視することができる。計測器は、乾燥装置、すなわち、乾燥オープン又はトンネルの端部で別の計測器と連結して、コーティング装置内の開口を制御及び調節するためにフィードバックループを介して交信させ、均一なフィルム厚の制御を得る。

フィルム製品は一般に、適宜選択されたポリマー及び極性溶媒、並びに所望により任意の有効成分又は充填剤を組み合わせることにより形成される。望ましくは、組合せの溶媒含量は、総組合せの少なくとも約30質量%である。この組合せにより形成される基材は望ましくはロールコーティングによりフィルムに形成され、次に、望ましくはフィルムの均一性、より具体的には、自己凝集しない均一な異種性を維持するために迅速・制御乾燥工程により乾燥させる。得られるフィルムは望ましくは、約10質量%未満の溶媒、より望ましくは約8質量%未満の溶媒、一層より望ましくは約6質量%未満の溶媒、もっとも望ましくは約2%未満を含有する。溶媒は、水、極性有機溶媒、例えば、限定されるものではないが、エタノール、イソプロパノール、アセトン、塩化メチレン、又はこれらの任意の組合せであり得る。

【0134】

又、限定されるものではないが、レオロジー特性、粘度、混合方法、流延方法及び乾燥方法などの上述のパラメーターの考慮事項も、本発明の種々の成分の材料選択に影響を及ぼす。更に、このような考慮は、適切な材料選択とともに、連続的に流延及び乾燥されたフィルムから等しい大きさの投与単位が切断可能であるように流延湿潤フィルム内の活性剤の分布が実質的に均一な、且つ、乾燥工程中にこの実質的に均一な分布を保持する、医薬及び／又は化粧料剤形又はフィルム製品を含む本発明の組成物を提供し、これらの投与単位は、各投与単位に関する所望の量の活性剤、すなわち、表示量の活性剤と比較した場合に、存在する活性剤の量が実質的に均一である。望ましくは、連続的に流延された自立性フィルムの均一性は、自立性の連続流延フィルムから切断された、実質的に等しい大きさの個々の単位用量によって測定され、これは前記少なくとも1種類の活性剤の所望の量の10%を超えて変動しない。明確にするために、所望の量のフィルム単位投与量が例えば所与の薬物10mgであると仮定する。本発明のフィルムは、連続的に流延及び乾燥させたフィルムから切断したフィルムの実質的に等しい単位投与量が所望の量の10%を超えて変動しない、すなわち、単位用量の変動が+/-1mg以下、又は言い換えれば9mg~11mgであるような均一性を要求する。

【0135】

フィルムの形成

本明細書に開示されるフィルムは、乾燥前に、連続的に流延された湿潤フィルム又は湿潤シートに形成しなければならない。用語「連続的に流延された」とは、その上に湿潤フィルム基材が流延及び形成され、次に、オープンなどの乾燥装置に続き、更にその後に保存用にロールアップマンドレル又は直接的に切断及び包装ステーションへと連続的に運ばれるコンベヤー基板を用いた比較的高速の製造工程を指すものとする。連続的という用語は、例えば湿潤フィルム基材がトレイ上に流延されるような実験室で実施されるものなどの工程を区別することを意図する。

ポリマー、水、及び所望により活性剤又は他の成分を含む多成分の実質的に均一な基材を形成するために所望の成分を合わせた後、この組合せを多成分基材の押出、コーティング、散布、流延又は引出などの当技術分野で公知の方法のいずれかにより湿潤シート又はフィルムに成形する。多層フィルムが望まれる場合、これは、同じであっても異なってもよい成分の2つ以上の組合せの共押出によって達成してもよい。多層フィルムは又、

既に形成された、望ましくは既に乾燥されたフィルム層の上へ湿潤フィルム基材を連続コーティング、連続散布、又は連続流延することによって達成してもよい。

様々な異なる連続的フィルム形成技術が使用可能であるが、リバースロールコーティングなどの軟質フィルムを提供する方法を選択することが望ましい。フィルムの柔軟性は、保存のための又は個々の剤形へ切断する前のフィルムシートの巻き取り及び輸送を可能とする。望ましくは、フィルムは又、自立性であり、又は言い換えれば、独立した支持体の不在下でそれらの完全性及び構造を維持することができる。更に、本発明のフィルムは、可食又は摂取可能な材料から選択してもよい。

【0136】

連続コーティング法又は連続流延法は、本発明のフィルムを形成する目的に特に有用である。特に多層フィルムが望まれる場合、具体例としては、リバースロールコーティング、グラビアコーティング、浸漬又はディップコーティング、メータリングロッド又はメイヤーバーコーティング、スロットダイ又は押出コーティング、ギャップ又はナイフオーバーロールコーティング、エアナイフコーティング、カーテンコーティング、又はこれらの組合せが含まれる。

連続ロールコーティング、又はより具体的には、リバースロールコーティングは、本発明に従ってフィルムを形成する際に特に望ましい。この手法は、得られるフィルムの優れた制御及び均一性を提供し、それは本発明において望まれるものである。この手法では、コーティング材料を、上方のメータリングローラーとその下のアプリケーションローラーの間のギャップの精度設定によってアプリケーションローラー上で測定する。コーティングは、アプリケーションローラーに隣接するサポートローラーを通過する際にアプリケーションローラーから基板へ移動する。3ロール法と4ロール法の両方が一般的である。

【0137】

グラビアコーティング法はコーティング槽内を進む、ローラーの彫刻ドット又はラインにコーティング材料を充填した彫刻ローラーによるものである。ローラー上の余分なコーティングはドクターブレードによってぬぐい取られ、その後、コーティングは彫刻ローラーと加圧ローラーの間を通過する際に基板に付着される。

オフセットグラビアが一般的であり、コーティングが基板へ移動する前に中間ローラーに付着する。

浸漬又はディップコーティングの簡単な方法では、基板がコーティング槽に漬けられ、これは、基板が現れた際にコーティングが層内に戻ることができるように通常は低粘度である。

【0138】

メータリングロッドコーティング法では、過量のコーティングがバスローラー上を通過する際に基板に付着する。メイヤーバーとしても知られる巻き線型メータリングロッドが、所望の量のコーティングが基板上に残ることを可能とする。この量は、ロッド上に使用されるワイヤの直径によって決定される。

スロットダイ法では、重力により、又はスロットから基板への加圧下でコーティングが絞り出される。コーティングが100%固体であれば、この工程は「押出」と呼ばれ、この場合には、ライン速度は押出速度よりもかなり速い場合が多い。これによりコーティングをスロットの幅よりもかなり薄くすることができる。

ギャップ又はナイフオーバーロール法は、基板にコーティングを施し、その後これを「ナイフ」とサポートローラーの間の「ギャップ」に通すことによるものである。コーティングと基板が通過すると、余分なものはそぎ落とされる。

エアナイフコーティングは、基板にコーティングが施され、余分なものがエアナイフからの強力なジェットによって「吹き飛ばされる」ものである。この手法は水性コーティングに有用である。

カーテンコーティング法では、底部にスロットが付いた槽が、コーティングの連続カーテンが2つのコンベヤーの間のギャップに落ちることを可能とする。コーティングする対象は、コンベヤーに沿って制御された速度で通過し、従って、その上面にコーティングを

受ける。

基板は当技術分野で使用が知られているいずれの材料であってもよい。例えば、材料は、任意選択によりコーティングされていてもよい、ポリエチレンテレフタレートなどのポリエステルフィルム、プラスチックシート、ガラス又はセルロース系ペーパーであり得る。基板は、ポリエチレンテレフタレート（例えば、マイラー）又は硫酸紙であり得る。基板がポリエチレンテレフタレートである場合、それは任意選択によりその底面又は上面にコロナ処理が施された二軸延伸ポリエチレンテレフタレートであり得る。

【0139】

フィルムの乾燥

乾燥段階も又、フィルム組成物の均一性の維持に関する寄与因子である。制御された乾燥法は、増粘組成物又は例えばポリマーの選択により粘度が制御される組成物の不在下で、フィルム内の成分が強凝集又は集塊化傾向が増し得る場合に特に重要である。制御された乾燥法を必要としない、正確な用量のフィルムを形成する別の方法は、所定のウェル上にフィルムを流延すること、又は製造ライン上で連続流延フィルム（活性剤を含有しない）から投与単位を切断した後に個々の投与単位に所望の量の活性剤を適用することである。これらの2つの別法は、流延前にフィルム基材に活性剤を配合する連続流延フィルムと同じ、混合工程から乾燥工程までの活性剤含量の均一性の維持に伴う問題を持たない。これらの別法では、隣接する削形への活性剤の移動が起こる機会が存在しない。整序された又は迅速な乾燥工程が望まれる場合、これは様々な方法によって達成され得る。熱の適用を必要とするものを含め、様々な方法が使用可能である。液体担体は、湿潤フィルムにおいて得られる均一性、又はより具体的には、自己凝集しない均一な異種性が維持されるような様式でフィルムから除去される。

【0140】

上記のように、湿潤連続流延フィルムは、上述のような湿潤流動性流延フィルム基材のリップリング、湿潤流動性流延フィルム基材の物質移動、又は早期表面スキニングをもたらさない熱気流を用いて乾燥させる。これを達成するために選択されるパラメーターには、フィルムに当たった際に生まれる力がフィルム基材の降伏値を上回らないような、すなわち、基材を形成するフィルム形成組成物が移動し得る、又はそうでなければそのリップリング及び不均一性を生じ得る力のレベルを下回るような上部から、距離、角度から、及び速度でフィルムに向けられるようにすることが含まれる。望ましくは、必ずしも必要ではないが、フィルムは、フィルムがオープンに進入した際に、水分内容物が迅速に除去されて流動性の基材が急速に固化し、より固体状の構造内に活性剤がロックインされるように高い温度差に曝される。その際、乾燥工程中にフィルムの均一性の保存を保証することに注意が払われる限り、連続流延フィルム基材は、運搬基板の上面若しくは上部から単に発せられる空気を用いるか、運搬基板の下部から単に発せられる空気だけを用いるか、又は運搬基板の上部と下部（フィルムの上面と底面）の両方から単に発せられる空気を用いて乾燥させることができる。

よって、乾燥工程の一態様では、フィルムは、フィルムの底部からフィルムの上部に向かって乾燥させることができる。望ましくは、存在する上部気流は上述の不均一性状態を引き起こしてはならない。初期設定期間が経過し、十分に固化すると、粘弾性構造が形成れ、リップル及び早期スキニングを生じる可能性はなくなりはしなくても大幅に減る。これは乾燥工程の最初の数分以内、例えば、ほぼ最初の0.5～約4.0分で起こり得る。この方法での乾燥の制御は、従来の乾燥法から生じるフィルムの上面の破壊及び再形成を防ぐ。製造状況において連続的に流延された湿潤フィルムを乾燥させると、運搬基板上に湿潤流動性フィルム基材を流延することを含む。

【0141】

いくつかの場合、フィルムの底面、従って運搬基板の下部に気流を供給することによって乾燥工程を始めることが好ましいものであり得る。この場合の気流からの熱は、液体担体を蒸発させる又はそうでなければ除去するために必要なエネルギーを提供するためにまず、フィルムの底面側に適用される。この様式で乾燥させたフィルムは、風乾フィルム（

外気乾燥)、又は従来の乾燥手段により乾燥させたものに比べてより迅速且つ一様に乾燥する。まず上面及び端部で乾燥する風乾フィルムとは対照的に、底面に熱を適用することにより乾燥させたフィルムは、中心並びに端部が同時に乾燥する。これも又、従来の手段により乾燥されたフィルムで生じる成分の沈降を防ぐ。フィルムが乾燥される外因性の空気温度は、フィルム基材がそれ自体が沸点(例えば100℃)又はその均一性を損なうほどの高温に達しない限り約130℃以下であり得る。望ましくは、外因性の空気温度は、約100℃以下、又は約80℃以下であり得る。

単独で又は上記に開示した他の制御された方法と組み合わせて使用され得る乾燥工程を制御する別法としては、フィルムが乾燥される乾燥装置内の湿度を制御及び変更することを含む。この様式では、フィルム上面の早期乾燥が回避され得る。

加えて、乾燥時間の長さは、適切に制御することができること、すなわち、成分、特に芳香油及び薬物の熱感受性及び揮発性とバランスをとることができることが判明した。エネルギーの量、温度並びにコンベヤーの長さ及び速度は、このような活性剤に適合させるため、及び最終フィルムでの損失、分解又は無効性を最小化するためにバランスをとることができる。

【0142】

適当な乾燥法の具体例は、本明細書の一部として援用されるMagoonに対する米国特許第4,631,837号(「Magoon」)により開示され、これは特に果肉を乾燥させる方法を対象とする。本発明の一実施形態では、本発明者らは、この方法を本フィルムの作製に適合された。

Magoonの方法及び装置は、水の興味深い特性に基づいている。水は内部及びその周囲への伝導及び対流によってエネルギーを伝えるが、内部及び水にエネルギーを放射するだけである。従って、Magoonの装置は、赤外線透過性の、果肉が置かれる表面を含む。表面の下側は温度が制御されている水浴と接触している。水浴の温度は望ましくは、水の沸点よりやや低い温度に制御されている。含水果肉が装置の表面に置かれると、これは「反射率窓」を作り出す。これは、赤外線エネルギーが表面から果肉が占有している表面の領域にのみ、果肉が乾燥するまでの間のみ放射可能であることを意味する。Magoonの装置は、フィルムの成分の強凝集の例を軽減する効果的な乾燥時間を有する本発明のフィルムを提供する。

【0143】

本明細書に開示される最終的な乾燥自立性フィルム及びそれから作製された投与単位の厚さは、各層の厚さ及び層の数によって異なり得る。層の厚さ及び層の数(すなわち、1層又は多層、例えば、2層、3層、4層又はそれを超える)の両方は腐食速度論を変えるために調整することができる。フィルムは、最初は、約500µm～約1,500µm、又は約508µm(20ミル)～約1524µm(60ミル)の厚さであり得、乾燥させると、約3µm～約250µm、又は約2.54µm(0.1ミル)～約254µm(10ミル)の厚さとなる。望ましくは、乾燥フィルムは、約50.8µm(2ミル)～約203.2µm(8ミル)、より望ましくは約76.2µm(3ミル)～約152.4µm(6ミル)の厚さであり得る。

最終的な自立性フィルム製品(又はそれから作製された投与単位)が2層を有する場合、総フィルム厚は約0.005mm～約2mm、約0.01mm～約1mm、又は約0.1mm～約0.5mmの範囲であり得る。総フィルム厚は、約0.1mmを超えても、約0.2mm超、約0.5mm超、約0.5mm超、約0.5mm未満、約0.2mm未満、又は約0.1mm未満であり得る。各層の厚さは、積層自立性フィルムの総厚の約10%～約90%、又は約30%～約60%で可変である。いずれの1層も積層自立性フィルムの総厚の10%超、20%超、30%超、40%超、50%超、70%超、90%超、約90%、90%未満、70%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、又は10%未満であり得る。各層の好ましい厚さは、約0.01mm～約0.9mm、又は約0.03mm～約0.5mmで可変である。

【0144】

本明細書に開示される最終的なフィルム製品及び投与単位は、約30秒～約24時間、約30秒～約30分、約1分～約24時間、約1分～約30分、約1分～約20分、約3分～約40分、又は約5分～約30分で溶解（分散及び溶解を含む）し得る。本明細書に開示される最終的な自立性フィルム製品及び投与単位は、約1分超、約5分超、約7分超、約10分超、約12分超、約15分超、約20分超、約30分超、約30分、又は約30分未満、約20分未満、約15分未満、約12分未満、約10分未満、約7分未満、約5分未満、又は約1分未満で溶解し得る。舌下溶解速度は、頬側溶解速度よりも短いものであり得る。

より具体的には、口腔内溶解フィルム投与単位（「単位用量」とも呼ばれる）は、速溶性、中速溶解性及び低速溶解性の主要な3種類に属する。口腔内溶解フィルム投与単位は、上記カテゴリーのいずれかの組合せも含み得る。速溶性フィルム投与単位は、口腔内で約1秒～約30秒、例えば、約1秒超、約5秒超、約10秒超、約20秒超、及び約30秒未満で溶解し得る。中速溶解フィルム投与単位は、口腔内で約1～約30分、例えば、約1分超、約5分超、約10分超、約20分超、及び約30分未満で溶解し得る。低速溶解フィルム投与単位は、口腔内で約30分超、例えば、約30分～約24時間、約30分～約12時間、約30分～約10時間、及び約1時間～約10時間で溶解し得る。速溶性フィルム投与単位は、低分子量親水性ポリマー（例えば、約1,000～約9,000ダルトンの分子量を有するポリマー、又は約200,000ダルトンまでの分子量を有するポリマー）を含み得る（又はからなり得る）。これに対して、低速溶解フィルム投与単位は、高分子量ポリマー（例えば、数百万の分子量を有する）を含み得る。

【0145】

中速溶解フィルム投与単位には、良好な粘膜付着程度を有しつつ、幾分速く溶解し得るという特定の利点があり得る。中速溶解フィルム投与単位は又、軟質で、含水が速く、一般に、患者への刺激がない。このような中速溶解フィルム投与単位は、ひと度フィルムを患者の口腔に入れるとそれが容易に除去されないような許容される粘膜付着程度を提供しつつ、十分速い溶解速度、例えば、約1分～約20分を提供し得る。これは患者への医薬活性剤の完全な送達を保証し得る。

自立性とは、任意の独立した支持体の不在下でフィルムがその完全性と構造を維持することを意味する。本開示のフィルムは、口腔粘膜、すなわち、例えば頬側又は舌下での吸収のために調剤される。様々な異なるフィルム形成技術が使用可能であるが、リバースロールコーティングなどの軟質フィルムを提供する方法を選択することが望ましい。フィルムの柔軟性は、保存のための又は個々の剤形へ切断する前のフィルムシートの巻き取り及び輸送を可能とする。

【0146】

薄膜フィルムの使用

本明細書に開示される薄膜フィルムは、多くの使用によく適している。フィルム成分の高い均一度は、これらを医薬配合に特によく適合したものとする。更に、フィルムの構築に使用されるポリマーは、フィルムのある範囲の崩壊時間を可能とするように選択され得る。フィルムが崩壊する時間の変更又は延長により、活性剤が放出される速度の制御を達成することができ、これは徐放送達系を可能とする。加えて、フィルムは、いくつかの体表のいずれにも、特に、口腔、肛門、膺、眼、皮膚表面又は手術中の体内の創傷表面、及び同様の表面といった粘膜への活性剤の投与に使用することもできる。

フィルムは、活性剤を経口投与するために使用可能である。これは上記のようにフィルムを作製し、それらを哺乳動物の口腔に導入することにより達成される。このフィルムは作製され、使用、すなわち、口腔への導入の前にそれが取り外される第2の層又は支持層に接着される。支持材料又は下地材料にフィルムを付着させるために接着剤を使用することができ、この接着剤は当技術分野で公知のもののいずれであってもよく、好ましくは非水可溶である。接着剤が使用される場合、それは望ましくは摂取可能な食品級の接着剤であり、活性剤の特性を変化させない。粘膜付着性組成物は特に有用である。フィルム組成物は多くの場合、粘膜付着剤、それ自体として働く。

【0147】

フィルムは哺乳動物の舌下又は舌に適用することができる。これが望まれる場合には、舌の形状に対応する特定のフィルム形状が好ましいものであり得る。従って、フィルムは、舌の背面に相当するフィルムの側が舌の前面に相当する側よりも長くなる形状に切断することができる。具体的には、所望の形状は、三角形又は台形の形状であり得る。望ましくは、フィルムは口腔に接着して、口腔から排出されず、且つ、フィルムが溶解するにつれてより多くの活性剤が口腔に導入可能とする。

本明細書に開示されるフィルムのもう1つの使用は、液体に入れた際にすぐに溶解するフィルムの傾向を利用する。活性剤は、本発明に従ってフィルムを作製し、それを液体に入れ、及びその溶解を可能とすることにより液体に導入され得る。これは活性剤の液体剤形を調製するため、又は飲料を着香するために使用され得る。

本発明のフィルムは望ましくは、酸化、加水分解、揮発及び環境との相互作用に対する曝露から活性剤を保護するために密閉、気密及び防湿包装中に包装される。更に、本発明のフィルムは、唾液又は粘膜領域と接触した際にすぐに溶解し、用量を水で流し込む必要を無くす。

望ましくは、一連のこのような単位用量を、特定の療法に応じて例えば10～90日供給などの規定のレジメン又は処置に従って一緒に包装する。個々の自立性フィルムは、下地無しで、又は下地上に包装し、使用のために剥離することができる。

【0148】

使用方法

又、ヒトにおいて癲癇、癲癇発作、及び他の形態の発作を治療する方法であって、そのヒトに各単位用量中の所望の量の活性剤の送達のための口腔用フィルムを投与することを含む方法も本明細書に開示される。フィルムは、a) 水溶性ポリマー基材、水膨潤性ポリマー基材、又は水溶性且つ水膨潤性ポリマー基材；b) 約160ミクロン未満の平均粒径D90を有する活性剤；並びにc) 甘味剤、着香剤、調味料、充填剤、可塑剤、色素、顔料、浸透促進剤、緩衝剤、保存剤、二酸化ケイ素、粘着防止剤、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される添加剤を含む。口腔用フィルム中の活性剤は、上述の溶解プロファイル及び速度のいずれかを有し得る。

活性剤は、本明細書に記載のいずれの活性剤であってもよい。特定の実施形態では、活性剤は、クロバザム、ジアゼパム、リルゾール、又はこれらの任意の組合せであり得る。

別の実施形態は、ヒトにおいてレノックス・ガストー症候群を治療する方法であって、そのヒトに本明細書に開示される口腔用フィルムを投与することを含む方法を対象とする。

これらの実施形態（使用方法）に関して使用される用語は、上述と同じ意味及び定義を有する。

【0149】

本発明の特徴及び利点を以下の実施例により更に詳しく示すが、これらの実施例は説明のために示すものであり、本発明を何ら限定すると解釈されるべきでない。

【実施例】

【0150】

実施例1—クロバザム

粉碎活性剤と微粉化活性剤を比較するために、表1に示す以下の組成を有する口腔用フィルムを作製した。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1：粉砕又は微粉化クロバザムを含有する口腔用フィルムの製剤				
成分	固体% (w/w)	5 mg C OSF (mg)	10 mg COSF (mg)	20 mg COSF (mg)
クロバザム	12.50	5.00	10.00	20.00
ポリエチレンオキシド	53.80	21.52	43.04	86.08
セルロースエーテル	6.20	2.48	4.96	9.92
糖アルコール	15.00	6.00	12.00	24.00
フレーバー	4.00	1.60	3.20	6.40
人工甘味剤	3.00	1.20	2.40	4.80
第二リン酸ナトリウム	2.90	1.16	2.32	4.64
食品酸	2.10	0.84	1.68	3.36
モノグリセリドエステル	0.50	0.20	0.40	0.80
合計 (%又はmg)	100.0	40.0	80.0	160.0

10

【0151】

図3は、5mgのクロバザム粉砕物（D90＝106ミクロン）及び微粉化物（D90＝8.3ミクロン）を含有するフィルム（N＝3）並びにRLD Onfi錠剤の平均的な活性剤溶解プロットを示す。表2は、図3に示すグラフ表示データ点のいくつかを表す。

【表 2】

表 2：粉砕又は微粉化クロバザムを含有する口腔用フィルムの溶解試験		
時間 (分)	平均溶解% 粉砕クロバザム	平均溶解% 微粉化クロバザム
10	60.8	108.2
20	77.1	109.0
30	86.5	109.4
45	94.1	109.8
60	97.7	109.1

20

30

よって、微粉化クロバザムを含有する口腔用フィルムは粉砕クロバザムを含有する口腔用フィルムよりも良好な性能であった（すなわち、有意に速く溶解した）。

【0152】

実施例2—ジアゼパムを含有する口腔用フィルムの溶解試験

5mg及び15mgの活性剤を含有する、ジアゼパム（DBSF）含有口腔用薄膜フィルムを作製した。12か月、25℃での保存条件下の5mg及び15mgのDBSFの溶解を、従来の溶解及びPION技術を用いて試験した。従来の溶解は、本明細書で使用する場合、錠剤及びカプセル剤などの固体経口剤形の溶解特徴を試験するための一般的なアプローチである。従来の溶解方法は、フィルムを静止して保持するために必要な改良型のサンプルホルダーを備え、改良型のUSP装置5セットアップを使用する。従来の溶解方法の他の全ての側面は、手動サンプル採取及び特定の時点でのサンプル収集、その後のHPLCを用いたサンプルのオフライン分析を含む、他の固体経口剤形のものと同様である。従来の溶解方法は、手動サンプル採取及びサンプルアリコートの取り出しの頻度及び一貫性という実際面で限定される。PION技術は、従来の設定でない従来の溶解槽を使用する。この槽は、装置2（パドル）を用いて設定され、そのパドルの上に改良型のサンプ

40

50

ルホルダーが取り付けられている。インライン光ファイバプローブが容器内に配置されている。サンプルは所定の間隔で *i n - s i t u* で試験される。サンプル採取は自動であり、インラインで分析され、サンプルの取り出し、手動サンプル採取、又はオフラインの H P L C 試験の必要はない。D B S F 試験に関する従来の溶解と P I O N 技術のシステムパラメーターの比較を表 3 に示す。

【表 3】

表 3：従来の溶解と P I O N 技術のシステムパラメーターの例		
パラメーター	セットポイント（従来）	セットポイント（P I O N）
溶解装置	USP <724>装置 5 シンカーとして使用される 5 6 mm, 120 メッシュス テンレス鋼ディスクを備える	USP <711>装置 2 パド ル上に懸垂された C u s t o m M e s h C l i p を備える
回転速度	100 RPM	100 RPM
媒体	0.5%ラウリル硫酸ナトリ ウム	0.5%ラウリル硫酸ナトリウム
媒体温度	37℃	37℃
媒体容量	900 mL	900 mL
サンプル採取時 点	5, 10, 15, 20 , 30, 45, 60 分	調節可能, 最小 1 秒間隔
サンプル容量	5 mL	非適用, 全てのサンプル採取及 び分析は <i>i n - s i t u</i> で行われ 、オフライン分析を必要としない
サンプルフィル ター	10 μ m F u l l F l o w	
HPLC カラム	Z o r b a x P h e n y l 5 μ m, 4.6 mm x 150 mm	
移動相	20 mM K H ₂ P O ₄ バ ッファー溶液/アセトニトリ ル, 50/50 比	
流速	1.0 mL/分	
カラム温度	30℃	
注入容量	40 μ L	
検出波長	242 nm	200 nm - 720 nm
実施時間	10 分	非適用

【0153】

図 4 は、従来の溶解により測定した D B S F の活性剤溶解プロファイルを示すグラフである。図 5 は、P I O N 技術により測定した D B S F の活性剤溶解プロファイルを示すグラフである。いくつかのデータ点及び従来の溶解により得られた結果と P I O N 技術で得られた結果の比較を表 4 及び 5 に示す。

【表 4】

表 4 : 5 mg のジアゼパムを含有する DB S F に関する活性剤溶解速度及び比較				
時間	平均溶解%－ 従来の溶解	平均溶解%－P I O N 溶解	{ R t－T t }	(R t－T t) ²
5	2 2	2 1	1. 3 1 6	1. 7 3 3 6
1 0	3 9	3 6	3. 1 5 8	9. 9 7 5 1
1 5	5 6	5 0	5. 6 8 3	3 2. 3
2 0	7 3	6 4	9. 0 4 1 6	8 1. 7 5 2
3 0	1 0 1	9 4	7. 2 7 5	5 2. 9 2 6
S u m { R t－T t }				2 6. 4 7 5
S u m (R t－T t) ²				1 7 8. 6 9
S u m R t				2 9 1. 4 8
類似度係数 f 2				6 1
相違度係数 f 1				9

10

【表 5】

表 5 : 1 5 mg のジアゼパムを含有する DB S F の活性剤溶解速度及び比較				
時間	平均溶解%－ 従来の溶解	平均溶解%－P I O N 溶解	{ R t－T t }	(R t－T t) ²
5	1 6	2 7	1 0. 2 7 5	1 0 5. 5 8
1 0	2 8	4 1	1 3. 3 5	1 7 8. 2 2
1 5	4 2	5 5	1 3. 0 9 2	1 7 1. 3 9
2 0	5 6	6 8	1 1. 8 7 3	1 4 0. 9 6
3 0	9 1	9 6	4. 9 3 3 3	2 4. 3 3 8
S u m { R t－T t }				5 3. 5 2 3
S u m (R t－T t) ²				6 2 0. 4 9
S u m R t				2 3 3. 2 8
類似度係数 f 2				4 8
相違度係数 f 1				2 3

20

30

【 0 1 5 4 】

上記表 4 及び 5 に表す計算によれば、5 mg の口腔用フィルムに関する活性剤溶解プロファイルは類似しているが、1 5 mg の口腔用フィルムに関する活性剤溶解プロファイルは類似していない。しかしながら、P I O N 技術を使用すれば、活性剤溶解プロファイルは、利用可能なより多くの時間間隔ではるかに厳密となり、向上した。従来の溶解では、活性剤溶解プロファイルは 7 つのデータ点を含むに過ぎないが、P I O N 技術を用いて得られる活性剤溶解プロファイルはその量の 5 倍である。加えて、P I O N 技術を用いた場合にはデータは即得られるが、従来の溶解を用いた最初のデータ点は 5 分である。これらの速溶性剤形では、5 分までの活性が重要な相違因子となり得る。

40

【 0 1 5 5 】

実施例 3－リルゾールを含有する口腔用フィルムの溶解試験

5 0 mg のリルゾール (R O S F) を含有する口腔用薄膜フィルムを作製した。約 6 か月、2 5℃で保存後の 5 0 mg の R O S F の溶解を、0. 1 N H C L (胃条件を模倣する媒体) 中で従来の溶解及び P I O N 技術を用いて試験した。R O S F を試験するための従来の溶解及び P I O N 技術に関して使用したパラメーターは上記の表 3 に示す。

図 6 は、従来の溶解試験により測定した R O S F の活性剤溶解プロファイルのグラフである。図 7 は、P I O N 技術により測定した R O S F の活性剤溶解プロファイルのグラフ

50

である。いくつかのデータ点及び従来の溶解により得られた結果と P I O N 技術で得られた結果の比較を表 6 に示す。

【表 6】

表 6： R O S F の活性剤溶解速度及び比較				
時間	平均溶解%－ 従来の溶解	平均溶解%－P I O N 溶解	$\{R_t - T_t\}$	$(R_t - T_t)^2$
5	47.0	40.4	6.6249	43.889
10	76.9	70.8	6.1846	38.25
15	93.5	89.5	4.0097	16.078
Sum $\{R_t - T_t\}$				16.819
Sum $(R_t - T_t)^2$				98.217
Sum R_t				217.43
類似度係数 f 2				62
相違度係数 f 1				8

上記の表 6 に表す計算によれば、リルゾールを含有する 50mg の口腔用フィルムに関する活性剤溶解プロファイルは類似している。しかしながら、P I O N 技術を使用すれば、活性剤溶解プロファイルは、利用可能なより多くの時間間隔ではるかに厳密となり、向上した。従来の溶解では、活性剤溶解プロファイルは 6 つのデータ点を含むに過ぎないが、P I O N 技術を用いて得られる活性剤溶解プロファイルはその量の 5 倍である。加えて、P I O N 技術を用いた場合にはデータは即得られるが、従来の溶解を用いた最初のデータ点は 5 分である。これらの速溶性剤形では、5 分までの活性が重要な相違因子となり得る。

【0156】

実施例 4－クロバザムを含有する口腔用フィルムの溶解試験

表 7 に示すような組成を有し、5mg、10mg 及び 20mg の活性剤を含有する、クロバザム (C O S F) 含有口腔用薄膜フィルムを作製した。

【表 7】

表 7 : C O S F 製剤の比較				
成分	固体% (w/w)	5 m g C O S F (m g)	1 0 m g C O S F (m g)	2 0 m g C O S F (m g)
クロバザム	1 2 . 5 0	5 . 0 0	1 0 . 0 0	2 0 . 0 0
ポリエチレンオキシド	4 9 . 4 0	1 9 . 7 6	3 9 . 5 2	7 9 . 0 4
セルロースエーテル	5 . 7 0	2 . 2 8	4 . 5 6	9 . 1 2
糖アルコール	1 3 . 8 0	5 . 5 2	1 1 . 0 4	2 2 . 0 8
フレーバー	6 . 0 0	2 . 4 0	4 . 8 0	9 . 6 0
人工甘味剤	3 . 5 0	1 . 4 0	2 . 8 0	5 . 6 0
第二リン酸ナトリウム	2 . 9 0	1 . 1 6	2 . 3 2	4 . 6 4
食品酸	2 . 1 0	0 . 8 4	1 . 6 8	3 . 3 6
冷却剤	2 . 0 0	0 . 8 0	1 . 6 0	3 . 2 0
苦味マスキング剤	1 . 6 0	0 . 6 4	1 . 2 8	2 . 5 6
モノグリセリドエステル	0 . 5 0	0 . 2 0	0 . 4 0	0 . 8 0
合計 (%又はm g)	1 0 0 . 0 0	4 0 . 0 0	8 0 . 0 0	1 6 0 . 0 0

10

20

【 0 1 5 7 】

本明細書においてこれらの実施例で使用した C O S F は、6 ～ 8 ミクロンの平均粒径 D₉₀ を有するクロバザムを含有した。

5 m g 及び 2 0 m g の C O S F の溶解を、従来の溶解及び P I O N 技術を用いて試験した。C O S F を試験するために従来の溶解及び P I O N 技術に関して使用したパラメータを上記表 3 に示す。

【 0 1 5 8 】

図 8 は、約 2 4 か月、2 5 °C 及び 4 0 °C 及び R H 6 0 で、それぞれ貯蔵条件及び加速化条件で保存した後の、従来の溶解により測定した 5 m g の C O S F の活性剤溶解プロファイルを示すグラフである。そこに示されているように、フィルムは、極めて速いサンプル採取点でほぼ完全に放出される。ほとんどの溶解が起こっている 1 0 分までの極めて重要な時間には活性剤溶解プロファイルの情報が存在しない。又、従来の溶解が精度を欠くことがこのグラフに明らかに見て取れ、0 ～ 1 0 分に 2 つのサンプルの活性剤溶解プロファイル間に検出可能な違いは無い。

【 0 1 5 9 】

これに対し、図 9 及び 1 0 は、P I O N 技術により測定した C O S F サンプルの活性剤溶解プロファイルを示す。これらの図に示されるように、異なる保存条件、並びに異なる用量のサンプル間に明らかに検出可能な差違がある。図 9 は異なる用量及び温度で P I O N 技術により測定した C O S F の活性剤溶解プロファイルのグラフであり、図 1 0 は図 9 と同様の試験の拡大及び平滑化した曲線である。図 1 0 は、これらの C O S F 用量に関する、異なる保存条件で、約 1 2 か月、約 2 5 °C 及び約 4 0 °C での保存条件後の 0 ～ 1 0 分の活性剤溶解プロファイルをプロットしたものである。いくつかのデータ点及び P I O N 技術を用い、異なる温度で得られた結果の比較を表 8 及び 9 に示す。

30

40

50

【表 8】

表 8 : 5 mg の COS F に関する活性剤溶解速度及び比較				
時間	約 25℃での平均溶解%	40℃での平均溶解%	$\{R_t - T_t\}$	$(R_t - T_t)^2$
0.17	-4.4	-3.3	1.13	1.29
0.67	4.5	23.9	19.45	378.37
1.08	38.1	59.4	21.32	454.56
1.5	67	81.2	14.17	200.86
1.92	84.4	93.4	9.01	81.22
2.5	97.4	102.4	4.98	24.78
Sum $\{R_t - T_t\}$				70.07
Sum $(R_t - T_t)^2$				1141.1
Sum R_t				287
類似度係数 f 2				43
相違度係数 f 1				24

10

【表 9】

表 9 : 20 mg の COS F に関する活性剤溶解速度及び比較				
時間	約 25℃での平均溶解%	40℃での平均溶解%	$\{R_t - T_t\}$	$(R_t - T_t)^2$
1.5	3.8	6.3	2.57	6.60
2.5	18.2	33.7	15.52	240.9
3.5	46.1	68.2	22.12	489.13
4.5	69.5	85.9	16.37	268.06
5.5	83.4	93.7	10.29	105.85
6.5	91.1	97.3	6.20	38.44
Sum $\{R_t - T_t\}$				73.07
Sum $(R_t - T_t)^2$				1149
Sum R_t				312.1
類似度係数 f 2				43
相違度係数 f 1				23

20

30

【0160】

図 9 及び 10 並びに表 8 及び 9 に表す計算は、1 分未満の測定データ点を含む、PION 技術を使用することにより可能となる精度を示す。これにより、異なる保存条件下での、異なる量の活性剤及び剤形を含有する口腔用フィルム間の、識別可能な測定可能差違が得られる。

40

図 11 及び 12 は、図 9 及び 10 で PION 技術により測定した活性剤溶解プロファイルの二次微分をプロットしたものである。これを用いれば、正確な変曲点（図の上で特定）の計算が達成可能である。

【0161】

実施例 5 : COS F 用量比較

表 7 に示すような組成を有し、5 mg、10 mg 及び 20 mg の活性剤を含有するクロバザム (COS F) 含有口腔用薄膜フィルムを作製した。これらのフィルムを約 24 か月、約 25℃、RH 60 で保存し、その後、異なる量の活性剤を含有する COS F 間でどのように活性剤溶解プロファイルが異なったかを決定するために PION 技術を用いて試験

50

した。PION技術に使用したパラメーターは上記の表3に示す。

図13は実際に得られたデータ点のグラフであり、図14は図13に示されるデータ点の、平滑化した曲線である。これらの図に示されるように、各フィルムの活性剤溶解プロファイル間には検出可能な差違がある。5mgのCOSFは速放性を有し（最も急勾配の曲線、2.5分で100%に達する）、次いで10mgのCOSF（3.0分で100%に達する）、最後に20mgのCOSFは最も遅い放出プロファイルを有し、7.0分後に100%に近づく。

【0162】

図15は、図13の活性剤溶解プロファイルの一次微分グラフである。このグラフは放出速度に関する情報を提供する。一次微分の強度及び幅は放出速度に比例する。この図において一次微分曲線の高さ及び幅により示されるように、5mg及び10mgのCOSFは最初の1分以内により速く、より完全に放出し、20mgのCOSFはより遅く放出し、すなわち、曲線はより短く、より幅が広い（より低い強度）。全ての曲線に関して、一次微分は、放出が完了し、容器内の薬物濃度がプラトーに達すると0に近づく。5mg及び10mgのCOSFの一次微分曲線は実質的に等しく、20mgのCOSF曲線よりも早くプラトーに達する。

上記で図8に関して述べたようにこの場合にも、図13、14及び15に示されるこれらの差違は、従来の溶解を用いた場合には表されない。それはこれらの差違が検出及び記録可能なPION技術の高められた識別能がある場合だけである。

【0163】

実施例6：異なる保存条件でのCOSFの比較

上記のように作製した5mg、10mg及び20mgのCOSFを、1) 約24か月、RH60、約25℃での保存後；2) 約24か月、RH60、約40℃での保存後；又は3) 完成品の完了時（保存時間無し、T=約0か月）のいずれかで、PION技術を用いて試験した。PION技術に関して使用したパラメーターは上記の表3に示す。異なる保存条件が溶解速度にどのように影響を及ぼすかを決定するために、活性剤溶解プロファイルを比較した。

【0164】

図16は、約24か月、RH60、約25℃での保存後、及び約24か月、RH60、約40℃での保存後の5mg、10mg及び20mgのCOSFの活性剤溶解プロファイルを示す。全てのフィルム強度に関して、40℃で保存されたサンプル中の活性剤は、25℃で保存された同じ剤形中の活性剤よりも速く溶解する。40℃で保存された5mgのCOSF中の活性剤は40℃で保存された10mgのCOSFよりも速く溶解するが、20mgのCOSFサンプルは最も遅い溶解プロファイルを有していた。ここではPIONシステムの強化された識別能が見て取れた。PION技術を用いて得られた活性剤溶解プロファイルはフィルム強度及び保存条件に基づいた差異を示すのに十分厳密であり、その両方は驚くことに活性剤の溶解速度に影響を及ぼす。

【0165】

FDA指針に基づく統計分析は更に、異なるサンプル（強度／保存条件／保存期間／など）間の類似性又はその欠如を示す。PION技術を用いると、精度並びに一次微分形成の向上のために、類似性又は類似性の欠如は従来の溶解を用いるよりも明白である。表10に示されるように、例えば、25℃で5mgと10mgの間で統計学的類似性が示され、5mg及び10mg、25℃と40℃の間に統計学的類似性は示されない。類似性に関しては、 f_2 （類似度係数）は50未満であってはならず、 f_1 （相違度係数）は15を超えてはならない。

10

20

30

40

50

【表 10】

表10： 統計学的類似性比較

参照サンプル	試験サンプル	t_2	t_1
5 mg ~24M, 25°C/60%RH	10 mg ~24M, 25°C/60%RH	55	15
5 mg ~24M, 40°C/75%RH	10 mg ~24M, 40°C/75%RH	46	20

10

【0166】

図18は、約24か月、RH60、約25°Cで保存後、及び保存無し（T=約0か月）の5mg、10mg及び20mgのCOSFの活性剤溶解プロファイルを示す。5mg及び10mgのCOSFの両方に関して、保存後に試験したサンプルは、同じ強度の完成品サンプル（T=0）よりも速く溶解する。

統計学的類似性については、完成品5mg及び10mg COSFの活性剤溶解プロファイルは、同等の保存サンプルと統計学的に類似ではない。完成品20mg COSFサンプルの活性剤溶解プロファイルは、保存された20mg COSFサンプルと統計学的に類似である。

20

【表 11】

表11： 完成品及び保存品の統計学的類似性比較

参照サンプル	試験サンプル	t_2	t_1
5 mg FP	5 mg ~24M, 25°C/60%RH	45	21
10 mg FP	10 mg ~24M, 25°C/60%RH	45	21
20 mg FP	20 mg ~24M, 25°C/60%RH	67	10

30

図17及び19は、それぞれ図16及び18のグラフの一次微分曲線である。図の一次微分曲線の高さ及び幅により示されるように、5mg及び10mgのCOSFは最初の1分以内により速く、より完全に溶解するが、20mgのCOSFはゆっくり溶解し、すなわち、曲線はより短く、より幅が広い（より低い強度）。全ての曲線に関して、一次微分は、溶解が完了し、容器内の薬物濃度がプラトーに達すると0に近づく。5mg及び10mgのCOSFの一次微分曲線は、20mgのCOSF曲線よりも早くプラトーに達する。

【0167】

実施例7：媒体の比較

媒体の選択が溶解速度にどのように影響を及ぼすかを決定するために、5mg、10mg及び20mgのCOSFを作製し、PION技術を用いて試験した（保存期間無し）。PION技術に使用したパラメーターは上記の表3に示す。よって、各フィルム中の活性剤の溶解は、0.1N HCL、水酸化ナトリウムでpH6.8に調整した第一リン酸カリウムの0.05モル溶液、又は水のいずれかの槽の中で試験する。

40

図20は、種々の媒体中の5mg、10mg及び20mgのCOSFの活性剤溶解プロファイルを示す。図21は、図20の一次微分曲線である。PION技術の高い識別能をもってしても、選択した媒体は溶解に影響を及ぼさず、種々の媒体中に溶解した同じ強度のサンプルは統計学的に同等である。従来溶解では、明確な溶解度の問題がなければ、活性剤溶解プロファイルは一般にこの高度な情報を提供しない。

【0168】

50

実施例 8：液体混合物及びフィルムの放出の比較

活性剤の放出に対する付加的賦形剤の影響を評価するように実験を計画した。特異度は、医薬品に含まれるいずれの賦形剤によっても活性剤の定量化の干渉が無いことを保証するための方法開発の一側面である。よって、以下のサンプルの活性剤溶解プロファイルを P I O N 技術により測定し、図 2 2 に表した：

- ・ 5 m g C O S F 完成品（図 2 2 では「公称 5 m g」として示す）；
- ・ 乾燥前のフィルム組成物の液体混合物；
- ・ プラセボ、すなわち、活性剤以外の全ての賦形剤を含むフィルム；及び
- ・ 2 倍量の賦形剤を含む 5 m g C O S F 完成品（図 2 2 では「5 m g w / 2 プラセボ」として示す）。

図 2 2 に示されるように、プラセボ、すなわち、活性剤を含まないフィルムは、いくらかの干渉を示す一約 2 0 % 応答。従って、賦形剤及びフィルム剤形は単独で活性剤溶解プロファイルに影響を及ぼす。図 2 3 は、図 2 2 の一次微分曲線である。

液体混合物中の活性剤は、水和、膨潤、及びその後の活性剤の放出を必要とするフィルム中の活性剤よりも速く溶解すると想定されていた。しかしながら、意外にも、フィルムは液体混合物よりも速い溶解プロファイルを有していたことが判明した。これらの結果に基づけば、基材に水分を吸収する乾燥フィルムは活性剤の放出及び溶解を促進すると考えられる。

【 0 1 6 9 】

実施例 9：基板性能の評価

製造中、具体的には、2 0 m g のクロバザムを含有する口腔用フィルムの乾燥段階で使用する基板を変更する実験を行った。特に、1 0 1 6 μ m（4 0 ミル）のギャップ、比較評価のための種々の基板を使用し、C O S F 2 0 m g 製剤を用いてコーティングした。コーティング基板を 8 0 ° C で 1 5 分間乾燥させた。乾燥したコーティング基板を評価し、結果を表 1 2 に示す。

【表 1 2】

表 1 2：様々なコーティング基板の特性及び比較			
基板	湿潤均一性	乾燥均一性	放出 (1 - 5；1 は最良の性能の基板)
ポリエチレンテレフタレート	良好	良好	1
ポリエチレンテレフタレートコロナ処理（上面）	良好	良好	4
硫酸紙	中程度，紙は完全に平坦でない	中程度，紙は完全に平坦でない	2
ポリエチレンテレフタレートコロナ処理（底面）	良好	良好	3
ガラス	良好	良好	5

乾燥フィルムサンプルは全て、乾燥後に基板から外すことができた。しかしながら、フィルムの端がガラス基板に強く接着すること、及びポリエチレンテレフタレートコロナ処理基板では接着はあまり大きくないことが認められた。最良の性能の基板は、ポリエチレンテレフタレート（無処理）であった。

【 0 1 7 0 】

実施例 1 0：C O S F 中間体及び完成品におけるクロバザムの溶解度の評価

液体混合物（乾燥前）及び口腔用フィルム（COSF）におけるクロバザムの溶解度を評価するための実験を行った。10mg及び20mgのクロバザムを含有する口腔用薄膜フィルムを作製し、次いで、1.5mlの水に溶解させた。他の2つのサンプルも評価し、1つは水中の活性剤（口腔用フィルム用組成物に賦形剤を加えないもの）であり、もう1つはフィルム形成（すなわち、乾燥）前に試験したフィルム用の液体混合物であった。表13に評価の結果を示す。

【表13】

表13：クロバザムの溶解度			
サンプル	サンプル中の理論的クロバザム (mg/ml)	上清中の実際のクロバザム (mg/ml)	サンプルにおけるクロバザム溶解%
COSF API 10mg + 1.5 ml 水	6.70	0.11	1.576
COSF 10mg フィルム + 1.5 ml 水	6.70	0.13	1.928
COSF 20mg フィルム + 1.5 ml 水	13.30	0.15	1.115
COSF 湿潤質量	37.50	0.39	1.027

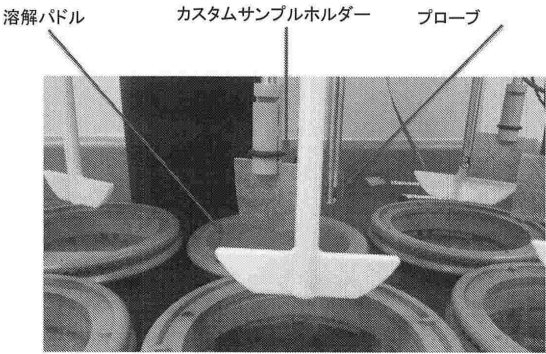
上記の表に示されるように、各試験サンプルにおいて約1%～約2%のクロバザムが溶解したが、98%を超えるものが分散したままであった。湿潤質量サンプル、すなわち、フィルムの液体混合組成物は、その後1.5mlの水で水和されたフィルムのサンプルよりも溶解した活性剤が少なかった。これはこのフィルム形成方法の乾燥工程が製剤中の活性剤の可溶化を高めるためである。溶解度は乾燥工程及びフィルムの大きさ（例えば厚さ）の関数である。例えば、10mgのフィルムは20mgのフィルムよりも溶解パーセントが高いが、これは10mgのフィルムの方が薄く、それにより、乾燥工程中に単位面積当たりの熱曝露が大きいからである。溶解度は又、口腔用フィルムの味覚プロファイルにも比例する。

【0171】

目下のところ本発明の特定の望ましい実施形態であると考えられるものを記載してきたが、当業者ならば、本発明の趣旨から逸脱することなくそれに対して変更及び改変を行え、このような変更及び改変は本発明の真の範囲内にあることが意図されることが理解できるであろう。

【図面】
【図 1】

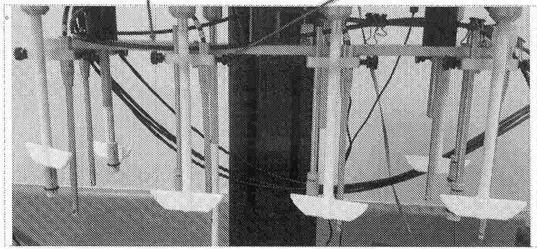
FIGURE 1



【図 2】

FIGURE 2

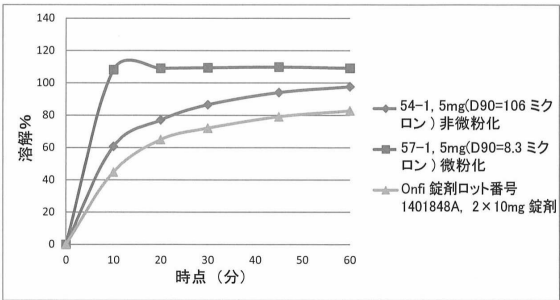
サンプルホルダーの高さを調節するためのつまみねじ プローブの高さを調節するためのつまみねじ



10

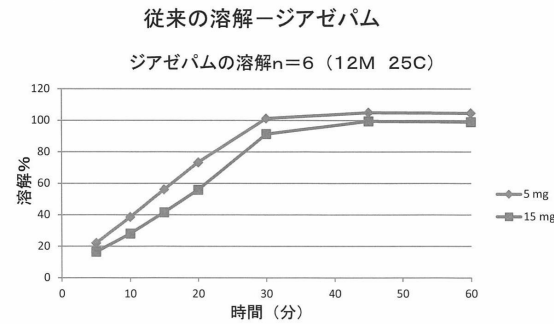
【図 3】

FIGURE 3



【図 4】

FIGURE 4



20

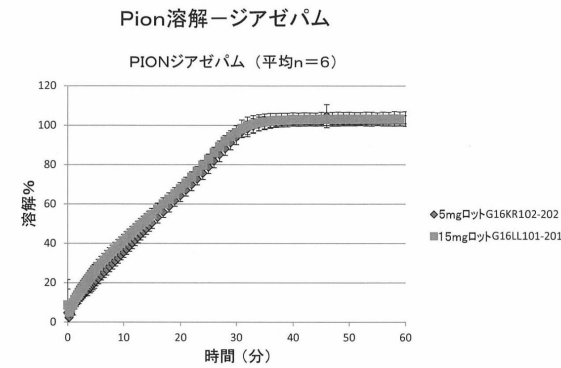
30

40

50

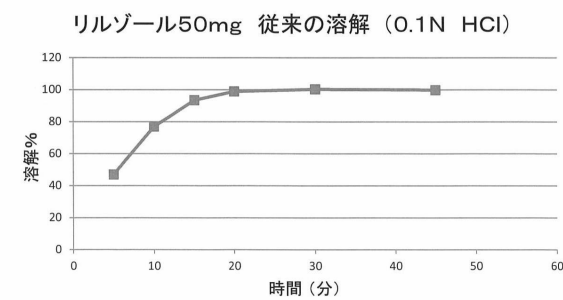
【図 5】

FIGURE 5



【図 6】

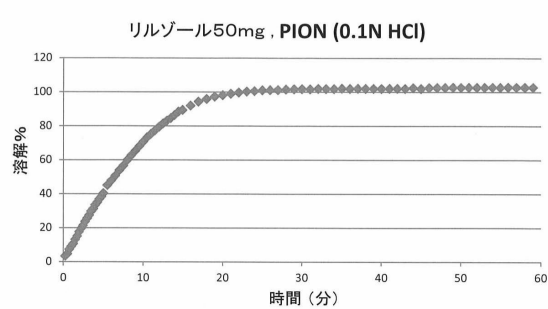
FIGURE 6



10

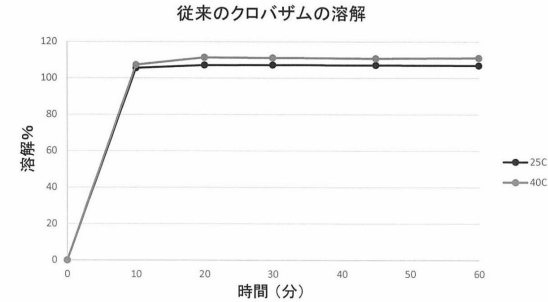
【図 7】

FIGURE 7



【図 8】

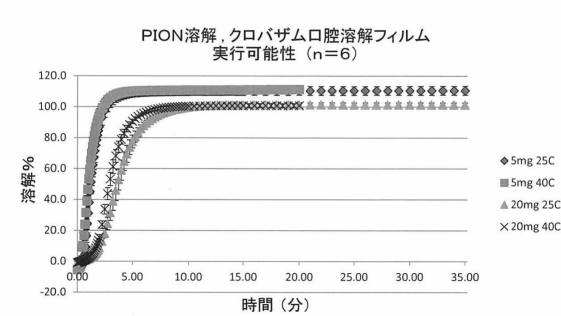
FIGURE 8



20

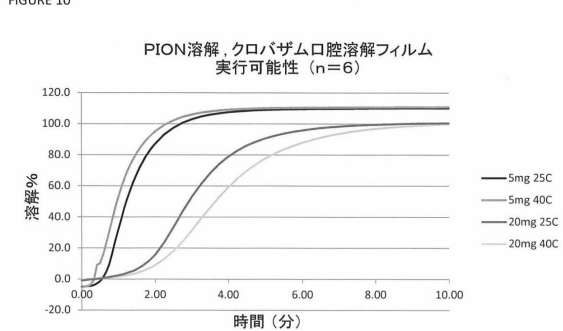
【図 9】

FIGURE 9



【図 10】

FIGURE 10



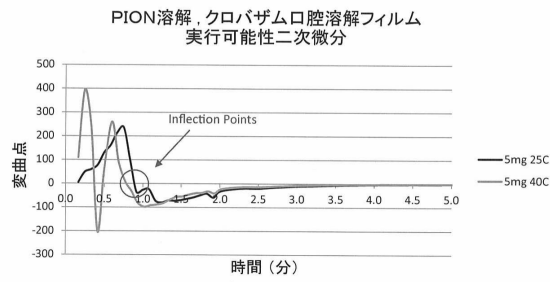
30

40

50

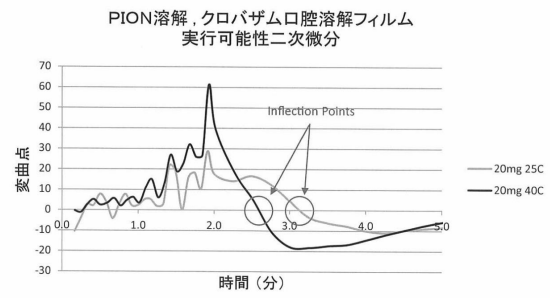
【図 1 1】

FIGURE 11



【図 1 2】

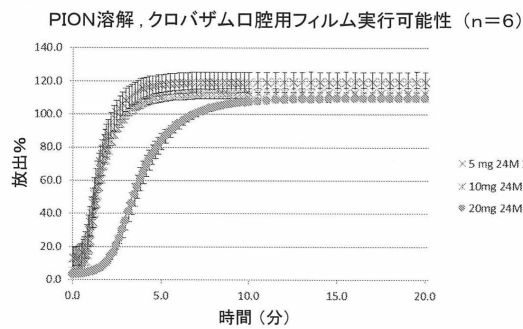
FIGURE 12



10

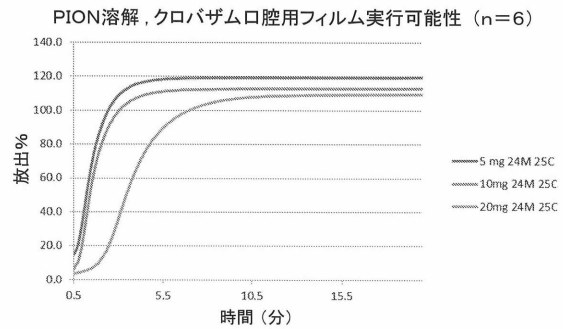
【図 1 3】

FIGURE 13



【図 1 4】

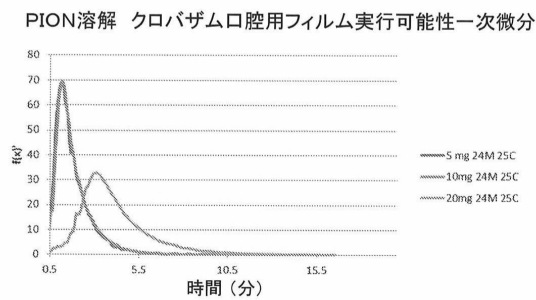
FIGURE 14



20

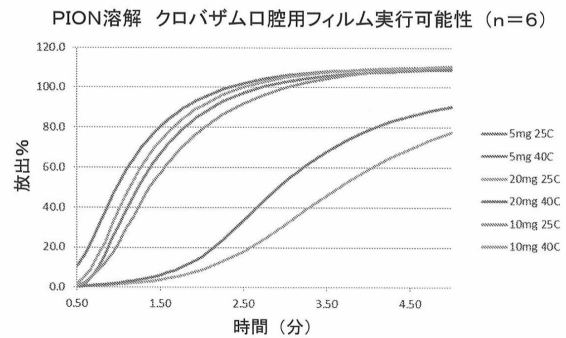
【図 1 5】

FIGURE 15



【図 1 6】

FIGURE 16



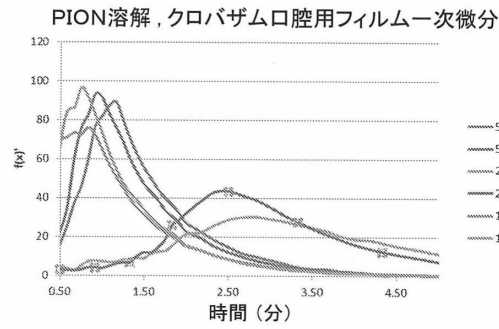
30

40

50

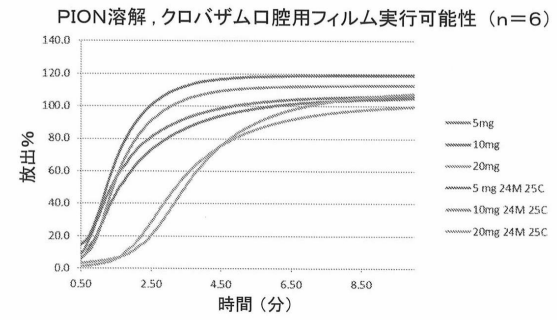
【図 17】

FIGURE 17



【図 18】

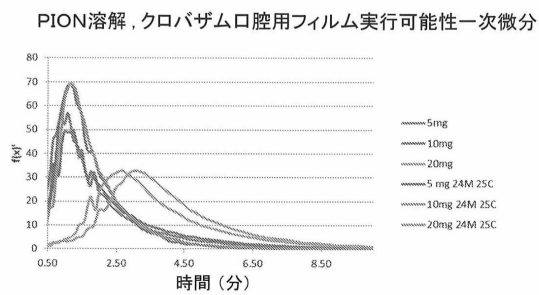
FIGURE 18



10

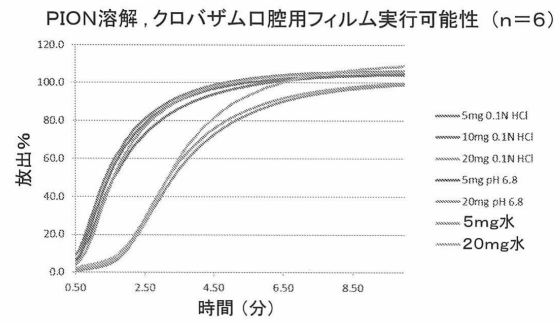
【図 19】

FIGURE 19



【図 20】

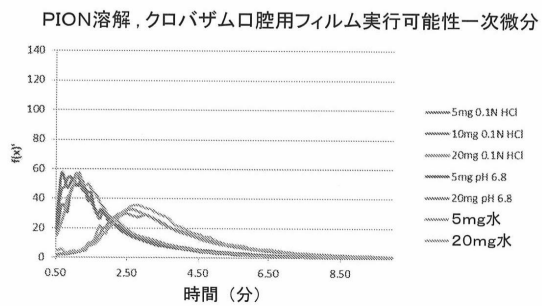
FIGURE 20



20

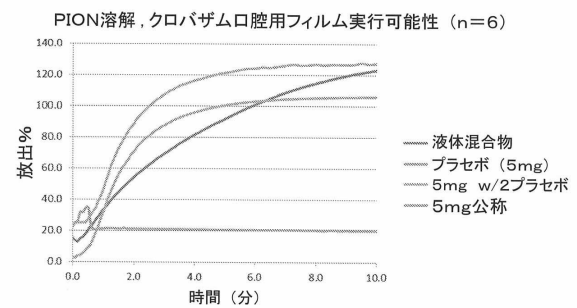
【図 21】

FIGURE 21



【図 22】

FIGURE 22



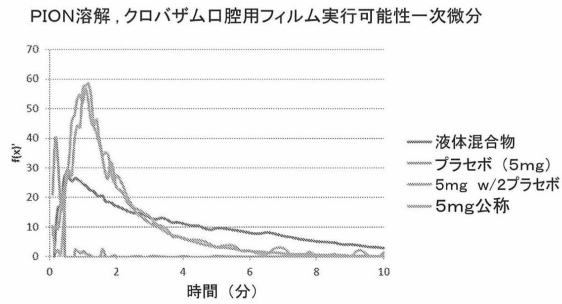
30

40

50

【図 23】

FIGURE 23



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/18	(2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/46	(2006.01)	A 6 1 K	47/46
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100193493

弁理士 藤原 健史

(72)発明者 ショベル アレクサンダー マーク

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07059 ウォーレン テクノロジー ドライヴ 30

(72)発明者 ワルガッキ ステファン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07059 ウォーレン テクノロジー ドライヴ 30

(72)発明者 ボーノ ヴィンセント ジェイ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07920 バスキング リッジ ポトマック ドライヴ 225

(72)発明者 シュマード スーザン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07059 ウォーレン テクノロジー ドライヴ 30

(72)発明者 サンティー クリストファー ジェームス

アメリカ合衆国 インディアナ州 46368 ポーテージ ランドマーク ストリート 2067

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特開2013-253039(JP, A)

国際公開第2017/192923(WO, A1)

Design Optimization and In Vitro-In Vivo Evaluation of Orally Dissolving Strips of Clobazam, J Drug Deliv, 2014年, Volume 2014,392783, 1-15, <https://doi.org/10.1155/2014/392783>

A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film, International Journal of Pharmaceutics, 2018年, 539(1-2), 165-174

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9/00-9/72

A 6 1 K 47/00-47/69

A 6 1 K 31/00-31/80

A 6 1 P 1/00-43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)