(19)日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11)国際公開番号
WO2013/121663

発行日　平成27年5月11日(2015.5.11)

(43)国際公開日　平成25年8月22日(2013.8.22)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 9/70	(2006.01)	A61K	9/70	4C076
A61K 47/20	(2006.01)	A61K	47/20	4C086
A61K 47/10	(2006.01)	A61K	47/10	
A61K 47/30	(2006.01)	A61K	47/30	
A61K 31/4525	(2006.01)	A61K	31/4525	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 19 頁）　最終頁に続く

出願番号　特願2014-500053(P2014-500053)
(21)国際出願番号　PCT/JP2012/082210
(22)国際出願日　平成24年12月12日(2012.12.12)
(31)優先権主張番号　特願2012-29808(P2012-29808)
(32)優先日　平成24年2月14日(2012.2.14)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(71)出願人　000161714
救急薬品工業株式会社
東京都中央区日本橋本町４丁目２番１０号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(74)代理人　100077562
弁理士　高野　登志雄
(74)代理人　100096736
弁理士　中嶋　俊夫
(74)代理人　100117156
弁理士　村田　正樹
(74)代理人　100111028
弁理士　山本　博人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】口腔内溶解型フィルム製剤

(57)【要約】
不快な味を有する薬物の味がマスキングされた口腔内溶解型フィルム製剤を提供することにある。
苦味及び／又は収斂味を有する薬物、当該薬物１モルに対して３／４モル以上のアルキル硫酸塩、及び水溶性高分子を含有する薬物層を有する口腔内溶解型フィルム製剤。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
苦味及び／又は収斂味を有する薬物、当該薬物１モルに対して３／４モル以上のアルキル硫酸塩、及び水溶性高分子を含有する薬物層を有する口腔内溶解型フィルム製剤。
【請求項２】
アルキル硫酸塩の含有量が、前記薬物１モルに対して３／４～３モルである請求項１記載のフィルム製剤。
【請求項３】
薬物層形成時の溶媒が、エタノールを含有する溶媒である請求項１又は２記載のフィルム製剤。
【請求項４】
薬物層形成時の溶媒が、エタノール又は水－エタノール溶液である請求項１又は２記載のフィルム製剤。
【請求項５】
アルキル硫酸塩が、ラウリル硫酸ナトリウムである請求項１～４のいずれかに記載のフィルム製剤。
【請求項６】
薬物が、塩基性薬物である請求項１～５のいずれかに記載のフィルム製剤。
【請求項７】
薬物層の両側にコーティング層を有する請求項１～６のいずれかに記載のフィルム製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、薬物由来の苦味及び／又は収斂味がマスキングされた口腔内溶解型フィルム製剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
経口投与用製剤のうち、フィルム状製剤、特に口腔内溶解型フィルム製剤は、水なしで服用可能、高齢者等の嚥下能力の低下したヒトでも服用可能、携帯性に優れる等の利点があることから、近年、研究開発され、広く使用されるに至っている（特許文献１～３等）。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【特許文献１】特開平１１－１１６４６９号公報
【特許文献２】特開２００４－４３４５０号公報
【特許文献３】特開２００５－２６３７０４号公報
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
フィルム製剤は、製剤が薄く、単位質量あたりの製剤面積が口腔内崩壊錠に比べて広いという特徴がある。すなわち、フィルム製剤を服用すると口腔内で溶解し、口腔内崩壊錠等に比べて広い面積に広がる特性を有する。この特性のため、フィルム製剤中に苦味等の不快な味を有する薬物を配合した場合、従来の口腔内崩壊錠等に比べて更に強い不快な味を感じる傾向にある。
従って、本発明の課題は、不快な味を有する薬物の味がマスキングされた口腔内溶解型フィルム製剤を提供することにある。
【課題を解決するための手段】
【０００５】

そこで本発明者らは、苦味や収斂味等の不快な味を有する薬物を薬物層に含有する口腔内溶解型フィルム製剤における不快な味のマスキング手段について種々検討したところ、当該薬物に対して特定モル比のアルキル硫酸塩を配合すれば、薬物の苦味及び／又は収斂味が顕著にマスキングされた口腔内溶解型フィルム製剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

【０００６】

すなわち、本発明は、以下の［１］～［７］に係るものである。

［１］苦味及び／又は収斂味を有する薬物、当該薬物１モルに対して３／４モル以上のアルキル硫酸塩、及び水溶性高分子を含有する薬物層を有する口腔内溶解型フィルム製剤。

［２］アルキル硫酸塩の含有量が、前記薬物１モルに対して３／４～３モルである［１］記載のフィルム製剤。

［３］薬物層形成時の溶媒が、エタノールを含有する溶媒である［１］又は［２］記載のフィルム製剤。

［４］薬物層形成時の溶媒が、エタノール又は水－エタノール溶液である［１］又は［２］記載のフィルム製剤。

［５］アルキル硫酸塩が、ラウリル硫酸ナトリウムである［１］～［４］のいずれかに記載のフィルム製剤。

［６］薬物が、塩基性薬物である［１］～［５］のいずれかに記載のフィルム製剤。

［７］薬物層の両側にコーティング層を有する［１］～［６］のいずれかに記載のフィルム製剤。

【発明の効果】

【０００７】

本発明の口腔内溶解型フィルム製剤は、口腔内で速やかに溶解するにもかかわらず、苦味及び／又は収斂味を有する薬物の苦味及び／又は収斂味がマスキングされており、服用感が良好である。また、製造時に特別な前処理工程等を必要としないので、特別な装置を必要とせず、製造管理上も簡便である。

【発明を実施するための形態】

【０００８】

本発明の口腔内溶解型フィルム製剤は、（Ａ）苦味及び／又は収斂味を有する薬物と、（Ｂ）当該薬物１モルに対して３／４モル以上のアルキル硫酸塩と、（Ｃ）水溶性高分子とを含有する薬物層を有する。

【０００９】

本発明に使用される（Ａ）苦味及び／又は収斂味を有する薬物としては、経口投与可能で苦味及び／又は収斂味を有する薬物であればよい。このような苦味及び／又は収斂味のある薬物の具体例としては、解熱鎮痛消炎剤としてアセトアミノフェン、イソプロピルアンチピリン、イブプロフェン、エトドラク、エピリゾール、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ピロキシカム、フルフェナム酸等が挙げられ；ステロイド系抗炎症剤としてプレドニゾロン等が挙げられ；抗潰瘍剤としてエカベトナトリウム、シメチジン、ニザチジン、ファモチジン、ラニチジン塩酸塩、ラフチジン、レバミピド、ロキサチジンアセタート塩酸塩等が挙げられ；冠血管拡張剤としてジピリダモール、ジルチアゼム塩酸塩等が挙げられ；末梢血管拡張剤としてヒドララジン塩酸塩、ニセリトロール等が挙げられる。また抗生物質としてアジスロマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、クロラムフェニコール、バカンピシリン塩酸塩等が挙げられ；合成抗菌剤としてエノキサシン等が挙げられ；抗ウイルス剤としてアシクロビル等が挙げられる。

また、鎮痙剤として臭化プロパンテリン、スコポラミン臭化水素酸、メチル硫酸Ｎ－メチルスコポラミン等が挙げられ；鎮咳剤としてジメモルファンリン酸塩、臭化水素酸デキストロメトルファン、メチルエフェドリン塩酸塩等が挙げられ；去痰剤としてエチルシステイン塩酸塩、ブロムヘキシン塩酸塩等が挙げられ；気管支拡張剤としてアミノフィリン、ジプロフィリン、テオフィリン等が挙げられる。

また強心剤としてカフェイン、ドカルパミン等が挙げられ；利尿剤としてアセタゾラミ

ド、アゾセミド、イソソルビド、ヒドロクロロチアジド等が挙げられる。

また筋弛緩剤としてプリジノールメシル酸塩、メトカルバモール等が挙げられ；脳代謝改善剤としてホパンテン酸カルシウム、メクロフェノキセート塩酸塩等が挙げられる。マイナートランキライザーとしてクロルジアゼポキシド、ジアゼパム等が挙げられ；メジャートランキライザーとしてクロルプロマジン等が挙げられる。

また、β－ブロッカーとしてアルプレノロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩等が挙げられる。抗不整脈剤としてキニジン硫酸塩等が挙げられる。痛風治療剤としてブコローム、プロベネシド等が挙げられる。

【００１０】

また、血液凝固阻止剤としてチクロピジン塩酸塩等が挙げられる。偏頭痛剤としてエルゴタミン酒石酸塩、無水カフェイン等が挙げられ；抗てんかん剤としてカルバマゼピン、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン等が挙げられる。抗アレルギー剤としてエピナスチン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、ジフェンヒドラミン、セチリジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、メキタジン、ロラタジン等が挙げられる。鎮吐剤としてトリメブチンマレイン酸塩、ベタヒスチンメシル酸塩、モサプリドクエン酸塩等が挙げられる。降圧剤としてアテノロール、アムロジピンベシル酸塩、アラセプリル、インダパミド等が挙げられる。高脂血症用剤としてシンバスタチン、ピタバスタチンカルシウム、プラバスタチンナトリウム等が挙げられる。

交感神経興奮剤としてエチレフリン塩酸塩等が挙げられる。アルツハイマー痴呆治療剤としてドネペジル塩酸塩等が挙げられる。抗腫瘍剤としてカペシタビン、テガフール等が挙げられる。アルカロイド系麻薬としてコデイン等が挙げられる。ビタミン剤としてアスコルビン酸カルシウム、チアミン硝酸塩、ニコチン酸アミド、ピリドキシン塩酸塩、フルスルチアミン塩酸塩、リボフラビン等が挙げられる。頻尿治療剤としてソリフェナシンコハク酸塩、フラボキサート塩酸塩、プロピベリン塩酸塩等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害剤としてアラセプリル等が挙げられる。勃起不全治療剤としてアバナフィル、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、バルデナフィル塩酸塩等が挙げられる。維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症治療剤としてシナカルセト塩酸塩等が挙げられる。不眠症治療薬としてゾルピデム酒石酸塩等が挙げられる。抗プラスミン剤としてトラネキサム酸等が挙げられる。止瀉薬としてロペラミド塩酸塩等が挙げられる。切迫流・早産治療薬としてリトドリン塩酸塩等が挙げられる。利胆剤としてウルソデオキシコール酸等が挙げられる。抗うつ剤としてパロキセチン塩酸塩等が挙げられる。糖尿病治療剤としてピオグリタゾン塩酸塩、ミチグリニドカルシウム等が挙げられる。統合失調症治療薬としてリスペリドン等が挙げられる。

これら薬物のうち、苦味及び／又は収斂味のマスキング効果の点から、塩基性薬物であることが好ましい。

このうち、ファモチジン、オロパタジン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、ロラタジン、アムロジピンベシル酸塩、ドネペジル塩酸塩、ゾルピデム酒石酸塩、ロペラミド塩酸塩、パロキセチン塩酸塩、ソリフェナシンコハク酸塩、プロピベリン塩酸塩がより好ましく、ドネペジル塩酸塩、パロキセチン塩酸塩、ソリフェナシンコハク酸塩、プロピベリン塩酸塩が更に好ましい。

【００１１】

これらの薬物の含有量は、当該薬物の一回投与量として認められた量の範囲内であればよく、通常一回投与量として０．００１mg～５０mg程度が好ましい。

【００１２】

本発明において（Ｂ）アルキル硫酸塩は、苦味及び／又は収斂味を有する薬物の苦味及び／又は収斂味をマスキングする作用を有する。その含有量は、苦味及び／又は収斂味のマスキング効果の点から、苦味及び／又は収斂味を有する薬物１モルに対して３／４モル以上であることが重要であり、苦味及び／又は収斂味のマスキング効果及びえぐ味の点から３／４～３モルがより好ましく、５／６～３モルが更に好ましく、１～３モルが更に好

ましい。アルキル硫酸塩としては、C_{10}～C_{18}アルキル硫酸アルカリ金属塩、例えばラウリル硫酸アルカリ金属塩が挙げられるが、ラウリル硫酸ナトリウムがより好ましい。

【００１３】

本発明の薬物層に用いられる（Ｃ）水溶性高分子としては、可食性の水溶性高分子であればよく、例えばヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ、別名：ヒプロメロース）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム（ＣＭＣ－Ｎａ、別名：カルメロース・ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース・カルシウム（ＣＭＣ－Ｃａ、別名：カルメロース・カルシウム）、カルボキシメチルセルロース・カリウム（ＣＭＣ－Ｋ、別名：カルメロース・カリウム）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ、別名：カルメロース）、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、プルラン、α化デンプン、キサンタンガム等が挙げられる。これらは、単独で又は組み合わせて使用することができる。中でも、口腔内におけるフィルム製剤の溶解性又は崩壊性の観点から、特にＨＰＣ、ＨＰＭＣが好適である。なお、ＨＰＣ及びＨＰＭＣの粘度は特に限定されるものではないが、例えば、ＨＰＣの場合、２０℃における２％水溶液の動粘度が２．０～１０ｍＰａ・ｓ、特に３．０～１０ｍＰａ・ｓであるものが好ましく、ＨＰＭＣの場合、２０℃における２％水溶液の動粘度が３．０～１０ｍＰａ・ｓ、特に３．０～６ｍＰａ・ｓであるものが好ましい。かかる動粘度は、第１６改正日本薬局方に記載の試験方法に基づく値である。

【００１４】

薬物層中の水溶性高分子の含有量は、薬物の溶解性又は崩壊性の点から、１０～９８質量％が好ましく、２０～８０質量％がより好ましく、３０～６５質量％が更に好ましい。

【００１５】

本発明フィルム製剤の薬物層には、前記成分以外に糖類、可塑剤、甘味料、着色剤、香料の他、水、エタノール等の溶媒が含まれていてもよい。糖類としては、マルトース、還元麦芽糖水飴、マルチトール、エリスリトール、キシリトール、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、トレハロース等が挙げられる。可塑剤としては、ポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、クエン酸トリエチル等が挙げられる。甘味料としては、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、アセスムファムカリウム、スクラロース等が挙げられる。着色剤としては、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、食用色素等が挙げられる。

【００１６】

本発明のフィルム製剤は、通常前記薬物層の両側にコーティング層を有する３層のフィルム製剤であるのが好ましい。なお、薬物層は２層であってもよい。本発明のフィルム製剤は、薬物層の形成時の溶媒として、水を使用した場合でも苦味及び／又は収斂味をマスキングする効果は得られるが、エタノールを含有する溶媒を使用することが、薬物を薬物層中に均一に含有させ、かつ苦味及び／又は収斂味をマスキングする点で好ましい。エタノールを含有する溶媒としては、エタノール又は水－エタノール溶液が好ましく、水－エタノール溶液中のエタノール濃度は２０～１００質量％、更に４０～１００質量％が好ましい。

【００１７】

本発明のフィルム製剤の製造方法は、例えば、薬物層の両側にコーティング層を有するフィルム製剤は、コーティング層を形成し、その上に薬物層を形成させ、次いでこの２層を、薬物層を内側にして貼り合わせて積層することにより製造することができる。即ち、コーティング層の形成は、コーティング層溶液を調製し、剥離フィルム上に展延して乾燥すればよい。次に、薬物層の形成は、薬物層溶液をコーティング層上に展延して乾燥すればよい。得られた薬物層とコーティング層の積層体は、薬物層同士が対向するようにラミネート機で熱圧着させれば、薬物層の両側にコーティング層を有するフィルム製剤が製造できる。この製造方法により得られたフィルム製剤の同一組成の薬物層同士を貼り合わせて積層した薬物層は、１層とする。

また、前述の薬物層とコーティング層の積層体の薬物層上に、コーティング層溶液を展延して乾燥しコーティング層を形成する方法でも、製造できる。なお、本発明のフィルム製剤の製造方法は、これら製造方法に限定されるものではない。

【００１８】

薬物層溶液は、前記薬物層に必要な成分を水及び／又はエタノールを含有する溶媒に溶解又は分散することにより得ることができる。この際の薬物、アルキル硫酸塩及び水溶性高分子の合計濃度は、苦味及び／又は収斂味のマスキング、服用感、薬物の分散性、乾燥時間の短縮、展延性の点から、１０～８０質量％が好ましく、２０～７０質量％がより好ましく、２５～６０質量％が更に好ましい。

【００１９】

コーティング層は、通常のフィルム製剤のコーティング層であればよく、水溶性高分子、糖類、可塑剤、甘味料、着色剤、香料等が含まれる。ここで用いられる水溶性高分子、糖類、可塑剤、甘味料、着色剤及び香料としては、前記薬物層の成分として列挙したものが挙げられる。コーティング層の２０～９８質量％、更に３０～９０質量％、特に４０～８０質量％は水溶性高分子であるのが好ましい。コーティング層溶液も、薬物層溶液と同様に調製でき、コーティング層の形成手段も薬物層と同様である。溶媒は水、エタノール及び水－エタノール溶液等を用いることができる。

【００２０】

本発明のフィルム製剤は３層構造以上の多層構造を採用することができるが、その厚さは好ましくは１０～１０００μｍ、更に好ましくは２０～５００μｍ、特に好ましくは３０～３００μｍがよい。製剤が厚すぎると口腔内での溶解又は崩壊が遅くなり服用感を悪くする。一方、製剤が薄すぎると取り扱い性が悪くなったり、必要量の薬物を含有させることが困難となる。なお、フィルム製剤の大きさは、服用しやすいものであれば特に限定されるものではないが、例えば、１～７ｃｍ^{2}程度の大きさにすることが好ましい。また、その形状も服用しやすいものであれば特に限定されるものではないが、例えば、円形、楕円形、方形等を適宜選択することが可能である。

【００２１】

本発明のフィルム製剤は、薬物が迅速に溶解又は崩壊することが可能であり、かつ水への溶解性に優れるものである。例えば、口腔内における溶解又は崩壊時間は１分以内、特に３０秒以内であることが好ましく、また水に対する溶解時間は３分以内、特に１分以内であることが好ましい。

【００２２】

また、本発明のフィルム製剤は、複数個の製剤が行列状に配置され、該製剤の形状を画定する切断線が設けられたシート状の形態とすることも可能であり、その一方面には樹脂フィルムが設けられていてもよい。このような製剤は、患者が１つの製剤を切断線に沿って分離しながら樹脂フィルムから剥離し服用することが可能である。かかる樹脂フィルムとしては、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、共重合ポリエステル、ポリイミド、ポリプロピレン、セルローストリアセテート、酢酸ビニル樹脂、エチレン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリプロピレン、トリアセテート、フッ素樹脂（ＥＴＦＥ、ＰＦＡ、ＦＥＰ）等の樹脂からなるフィルムから適宜選択して使用することができる。中でも、特にポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）が好ましい。

【実施例】

【００２３】

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

【００２４】

試験例１

[製剤例１]

精製水４０質量部に、パロキセチン塩酸塩水和物１１．３８質量部（パロキセチンとして１０質量部）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ、日本曹達（株））１５質量部

を加えて攪拌混合し、薬物層溶液を得た。

また、精製水／エタノール（３０質量部／３０質量部）混合溶媒に、ヒプロメロース（信越化学工業（株））１５質量部、クエン酸トリエチル２質量部、マルチトール２質量部、スクラロース０．５質量部、酸化チタン１質量部を加えて攪拌混合し、コーティング層溶液を得た。

先ず、ポリエステル製剥離フィルム上にコーティング層溶液を展延し乾燥してコーティング層を形成した後、該コーティング層上に薬物層溶液を展延し乾燥して薬物層を積層させ、２層構造体を得た。

この２層構造体を２式作製し、２つの２層構造体の薬物層同士が対向するようにラミネート機で熱圧着させ、コーティング層／薬物層／コーティング層の３層構造体を得た。この３層構造体を２４×１８ｍｍに切断し、フィルム製剤を得た。

[製剤例２]

製剤例１の薬物層溶液中の精製水４０質量部を、エタノール４０質量部に代えたほかは製剤例１と同様にして、フィルム製剤を得た。

［製剤例３］

製剤例１の薬物層溶液中に更にラウリル硫酸ナトリウム９質量部を加えたほかは製剤例１と同様にして、フィルム製剤を得た。

［製剤例４］

製剤例３の薬物層溶液中の精製水４０質量部を、精製水／エタノール（２０質量部／２０質量部）混合溶媒に代えたほかは製剤例３と同様にして、フィルム製剤を得た。

［製剤例５］

製剤例３の薬物層溶液中の精製水４０質量部を、エタノール４０質量部に代えたほかは製剤例３と同様にして、フィルム製剤を得た。

【００２５】

得られた製剤例１～５のフィルム製剤を、パネラー３名（表中に１～３として記載）により苦味及び収斂味を評価した。すなわち、各フィルム製剤を口中で溶解して下記の基準により評価した。その評価結果を表１に示す。

【００２６】

評価基準

１：苦味・収斂を感じない、又は、ほとんど感じない。

２：苦味・収斂を若干感じる。

３：苦味・収斂を感じるが、許容できるレベルである。

４：苦味・収斂が強く、許容できるレベルではない。

５：苦味・収斂が非常に強く、苦痛を伴う。

【００２７】

【表１】

処方		製剤例１	製剤例２	製剤例３	製剤例４	製剤例５
コーティング層	ヒプロメロース	１５	１５	１５	１５	１５
	クエン酸トリエチル	２	２	２	２	２
	マルチトール	２	２	２	２	２
	スクラロース	０．５	０．５	０．５	０．５	０．５
	酸化チタン	１	１	１	１	１
	精製水	３０	３０	３０	３０	３０
	エタノール	３０	３０	３０	３０	３０
薬物層	パロキセチン塩酸塩水和物	１１．３８	１１．３８	１１．３８	１１．３８	１１．３８
	ＨＰＣ	１５	１５	１５	１５	１５
	ラウリル硫酸ナトリウム	－	－	９	９	９
	精製水	４０	－	４０	２０	－
	エタノール	－	４０	－	２０	４０
苦味	１	５	５	３	２	１
	２	４	４	３	３	３
	３	４	５	３	３	２
収斂	１	５	５	３	２	１
	２	５	５	３	３	２
	３	５	５	３	３	２

【００２８】

表１より、苦味及び／又は収斂味を有する薬物を含む薬物層にアルキル硫酸塩を配合したフィルム製剤において、薬物層に薬物１モルに対して３／４モル以上のアルキル硫酸塩を含有させることにより、苦味及び／又は収斂味がマスキングされることがわかる。また、その薬物層製造時の溶媒にエタノールを含有させれば、配合した薬物の苦味及び収斂味が顕著にマスキングできることがわかる（製剤例４及び５）。

【００２９】

試験例２

［製剤例６］

製剤例２のコーティング層溶液中に、更にラウリル硫酸ナトリウム９質量部を加えたほかは製剤例２と同様にして、フィルム製剤を得た。

【００３０】

製剤例２、５及び６で得られたフィルム製剤について、試験例１と同時に苦味及び収斂味の評価を行った。結果を表２に示す。

【００３１】

【表２】

処方		製剤例２	製剤例５	製剤例６
コーティング層	ヒプロメロース	１５	１５	１５
	クエン酸トリエチル	２	２	２
	マルチトール	２	２	２
	スクラロース	０．５	０．５	０．５
	酸化チタン	１	１	１
	ラウリル硫酸ナトリウム	－	－	９
	精製水	３０	３０	３０
	エタノール	３０	３０	３０
薬物層	パロキセチン塩酸塩水和物	１１．３８	１１．３８	１１．３８
	ＨＰＣ	１５	１５	１５
	ラウリル硫酸ナトリウム	－	９	－
	エタノール	４０	４０	４０
苦味	１	５	１	４
	２	４	３	３
	３	５	２	４
収斂	１	５	１	３
	２	５	２	２
	３	５	２	４

【００３２】
表２より、アルキル硫酸塩は、コーティング層に添加しても苦味及び収斂味のマスキング効果はなく、薬物層に配合して苦味及び／又は収斂味を有する薬物との相互作用が必要であることがわかった。

【００３３】
試験例３
［製剤例７］～［製剤例１２］
製剤例５の薬物層溶液中のラウリル硫酸ナトリウム９質量部を、それぞれ２．２５、４．５、６．７５、１３．５、１８、２７質量部に代えたほかは製剤例５と同様にして、フィルム製剤を得た。

【００３４】
製剤例２、５、７～１２で得られたフィルム製剤について、試験例１と同様にして苦味及び収斂味の評価を行った。結果を表３に示す。

【００３５】

【表３】

	処方	製剤例２	製剤例７	製剤例８	製剤例９	製剤例５	製剤例10	製剤例11	製剤例12
コーティング層	ヒプロメロース	１５	１５	１５	１５	１５	１５	１５	１５
	クエン酸トリエチル	２	２	２	２	２	２	２	２
	マルチトール	２	２	２	２	２	２	２	２
	スクラロース	０．５	０．５	０．５	０．５	０．５	０．５	０．５	０．５
	酸化チタン	１	１	１	１	１	１	１	１
	精製水	３０	３０	３０	３０	３０	３０	３０	３０
	エタノール	３０	３０	３０	３０	３０	３０	３０	３０
薬物層	パロキセチン塩酸塩水和物	１１．３８	１１．３８	１１．３８	１１．３８	１１．３８	１１．３８	１１．３８	１１．３８
	ＨＰＣ	１５	１５	１５	１５	１５	１５	１５	１５
	ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）	－	２．２５	４．５	６．７５	９	１３．５	１８	２７
	エタノール	４０	４０	４０	４０	４０	４０	４０	４０
	ＳＬＳ比率(対薬物モル)	０	１／４	１／２	３／４	１	３／２	２	３
苦味	１	５	５	４	２	１	１	１	２
	２	４	４	４	３	３	３	２	３
	３	５	４	４	３	２	２	２	３
収斂	１	５	５	４	３	１	１	１	１
	２	５	５	３	２	２	２	２	２
	３	５	５	３	３	２	２	２	２

【００３６】

表３より、アルキル硫酸塩の薬物層中の含有量は、苦味及び／又は収斂味を有する薬物１モルに対して３／４モル以上で優れたマスキング効果が得られることがわかった。なお、アルキル硫酸塩の含有量が薬物１モルに対して３モルを超える量含有させると、アルキル硫酸塩に基づく、えぐ味が認められた。

【００３７】
試験例４
［製剤例１３］～［製剤例１６］
製剤例５の薬物層溶液中のエタノール４０質量部を、それぞれ２０、３０、５０、６０質量部に代えたほかは製剤例５と同様にして、フィルム製剤を得た。
【００３８】
製剤例５、１３～１６で得られたフィルム製剤について試験例１と同様にして苦味及び収斂味の評価を行った。結果を表４に示す。
【００３９】
【表４】

処方		製剤例13	製剤例14	製剤例５	製剤例15	製剤例16
コーティング層	ヒプロメロース	１５	１５	１５	１５	１５
	クエン酸トリエチル	2	2	2	2	2
	マルチトール	2	2	2	2	2
	スクラロース	０．５	０．５	０．５	０．５	０．５
	酸化チタン	1	1	1	1	1
	精製水	３０	３０	３０	３０	３０
	エタノール	３０	３０	３０	３０	３０
薬物層	パロキセチン塩酸塩水和物	１１．３８	１１．３８	１１．３８	１１．３８	１１．３８
	ＨＰＣ	１５	１５	１５	１５	１５
	ラウリル硫酸ナトリウム	9	9	9	9	9
	エタノール	２０	３０	４０	５０	６０
苦味	1	1	1	1	1	1
	2	3	3	3	3	3
	3	2	2	2	2	2
収斂	1	1	1	1	2	2
	2	2	2	2	2	2
	3	1	2	2	2	2

【００４０】
表４より、薬物層製造時の溶媒としてエタノールを含有する溶媒を用いると、優れた苦味及び収斂味のマスキング効果が得られることがわかった。また、エタノールの使用量は、マスキング効果に影響しなかった。
【００４１】
試験例５
［製剤例１７］
製剤例１の薬物層溶液中のパロキセチン塩酸塩水和物１１．３８質量部を、ドネペジル塩酸塩５質量部に代えたほかは製剤例１と同様にして、フィルム製剤を得た。
［製剤例１８］
製剤例１７の薬物層溶液中の精製水４０質量部を、エタノール４０質量部に代えたほかは製剤例１７と同様にして、フィルム製剤を得た。
［製剤例１９］
製剤例１７の薬物層溶液中に更にラウリル硫酸ナトリウム３．５質量部を加えたほかは製剤例１７と同様にして、フィルム製剤を得た。
［製剤例２０］
製剤例１９の薬物層溶液中の精製水４０質量部を、エタノール４０質量部に代えたほかは製剤例１９と同様にして、フィルム製剤を得た。

【００４２】
得られた製剤例１７～２０のフィルム製剤について、試験例１と同様にして苦味及び収斂味の評価を行った。結果を表５に示す。
【００４３】
【表５】

処方		製剤例17	製剤例18	製剤例19	製剤例20
コーティング層	ヒプロメロース	１５	１５	１５	１５
	クエン酸トリエチル	２	２	２	２
	マルチトール	２	２	２	２
	スクラロース	０．５	０．５	０．５	０．５
	酸化チタン	１	１	１	１
	精製水	３０	３０	３０	３０
	エタノール	３０	３０	３０	３０
薬物層	ドネペジル塩酸塩	５	５	５	５
	ＨＰＣ	１５	１５	１５	１５
	ラウリル硫酸ナトリウム	－	－	３．５	３．５
	精製水	４０	－	４０	－
	エタノール	－	４０	－	４０
苦味	１	４	３	１	１
	２	４	４	３	２
	３	３	３	１	１
収斂	１	４	３	２	１
	２	３	３	２	１
	３	４	４	１	１

【００４４】
表５より、パロキセチン塩酸塩に代えてドネペジル硫酸塩を含有するフィルム製剤においても、薬物層に薬物１モルに対して３／４モル以上の、アルキル硫酸塩を含有させることにより、苦味及び／又は収斂味がマスキングされることがわかる。また薬物層形成時の溶媒としてエタノール含有溶媒を使用することにより、苦味及び／又は収斂味がマスキングされることがわかる。
【００４５】
試験例６
［製剤例２１］
製剤例１の薬物層溶液中のパロキセチン塩酸塩水和物１１．３８質量部を、プロピベリン塩酸塩１０質量部に代えたほかは製剤例１と同様にして、フィルム製剤を得た。
［製剤例２２］
製剤例２１の薬物層溶液中の精製水４０質量部を、エタノール４０質量部に代えたほかは製剤例２１と同様にして、フィルム製剤を得た。
［製剤例２３］
製剤例２１の薬物層溶液中に更にラウリル硫酸ナトリウム７．５質量部を加え、薬物層溶液中の精製水４０質量部を８０質量部に代えたほかは製剤例２１と同様にして、フィルム製剤を得た。
［製剤例２４］
製剤例２３の薬物層溶液中の精製水８０質量部を、エタノール４０質量部に代えたほかは製剤例２３と同様にして、フィルム製剤を得た。

【００４６】
得られた製剤例２１～２４のフィルム製剤について、試験例１と同様にして苦味及び収斂味の評価を行った。結果を表６に示す。
【００４７】
【表６】

処方		製剤例21	製剤例22	製剤例23	製剤例24
コーティング層	ヒプロメロース	１５	１５	１５	１５
	クエン酸トリエチル	２	２	２	２
	マルチトール	２	２	２	２
	スクラロース	０．５	０．５	０．５	０．５
	酸化チタン	１	１	１	１
	精製水	３０	３０	３０	３０
	エタノール	３０	３０	３０	３０
薬物層	プロピベリン塩酸塩	１０	１０	１０	１０
	ＨＰＣ	１５	１５	１５	１５
	ラウリル硫酸ナトリウム	－	－	７．５	７．５
	精製水	４０	－	８０	－
	エタノール	－	４０	－	４０
苦味	１	４	５	１	１
	２	３	２	１	２
	３	３	３	１	１
収斂	１	５	５	１	１
	２	５	４	１	１
	３	５	５	２	１

【００４８】
表６より、パロキセチン塩酸塩に代えてプロピベリン塩酸塩を含有するフィルム製剤においても、薬物層に薬物１モルに対して３／４モル以上のアルキル硫酸塩を含有させることにより、苦味及び／又は収斂味がマスキングされることがわかる。パロキセチン塩酸塩水和物及びドネペジル塩酸塩と同様に苦味及び／又は収斂味の抑制効果は顕著であった。一方、溶媒の違いによる差は比較的少なかったものの、その効果はエタノールの方が大きいと考えられる。
【００４９】
試験例７
［製剤例２５］
製剤例１の薬物層溶液中のパロキセチン塩酸塩水和物１１．３８質量部を、ソリフェナシンコハク酸塩２．５質量部に代えたほかは製剤例１と同様にして、フィルム製剤を得た。
［製剤例２６］
製剤例２５の薬物層溶液中の精製水４０質量部を、エタノール４０質量部に代えたほかは製剤例２５と同様にして、フィルム製剤を得た。
［製剤例２７］
製剤例２５の薬物層溶液中に更にラウリル硫酸ナトリウム１．５質量部を加えたほかは製剤例２５と同様にして、フィルム製剤を得た。
［製剤例２８］
製剤例２７の薬物層溶液中の精製水４０質量部を、エタノール４０質量部に代えたほか

は製剤例２７と同様にして、フィルム製剤を得た。

【００５０】

得られた製剤例２５～２８のフィルム製剤について、試験例１と同様にして苦味及び収斂味の評価を行った。結果を表７に示す。

【００５１】

【表７】

処方		製剤例25	製剤例26	製剤例27	製剤例28
コーティング層	ヒプロメロース	１５	１５	１５	１５
	クエン酸トリエチル	２	２	２	２
	マルチトール	２	２	２	２
	スクラロース	０．５	０．５	０．５	０．５
	酸化チタン	１	１	１	１
	精製水	３０	３０	３０	３０
	エタノール	３０	３０	３０	３０
薬物層	ソリフェナシンコハク酸塩	２．５	２．５	２．５	２．５
	ＨＰＣ	１５	１５	１５	１５
	ラウリル硫酸ナトリウム	－	－	１．５	１．５
	精製水	４０	－	４０	－
	エタノール	－	４０	－	４０
苦味	１	３	３	１	１
	２	２	２	２	２
	３	３	２	１	１
収斂	１	４	４	２	１
	２	３	３	１	１
	３	４	３	１	２

【００５２】

表７より、パロキセチン塩酸塩に代えてソリフェナシンコハク酸塩を含有するフィルム製剤においても、薬物層に薬物１モルに対して３／４モル以上のアルキル硫酸塩を含有させることにより、苦味及び／又は収斂味がマスキングされることがわかる。パロキセチン塩酸塩水和物、ドネペジル塩酸塩及びプロピベリン塩酸塩と同様に苦味及び／又は収斂味の抑制効果は顕著であった。一方、溶媒の違いによる差は比較的少なかったものの、その効果はエタノールの方が大きいと考えられる。

【００５３】

試験例８

各製剤例製造時の薬物層溶液の調製時の状態及びその翌日（２４時間）の状態を目視観察した。その結果、苦味及び／又は収斂味のマスキング効果が認められなかった製剤例１、２、７、８、１８、２１、２２は翌日には薬物の沈殿物が認められ、製剤例１７、２５、２６は薬物が溶解し、透澄な調製液が得られた。一方、苦味及び／又は収斂味のマスキング効果が認められた製剤例４、５、９～１６、１９、２０、２３、２４、２７及び２８は翌日でも沈殿物が認められず、均一な分散状態であった。これは、薬物とアルキル硫酸塩がイオン対を形成しているためと考えられた。また、アルキル硫酸塩をコーティング層に添加した製剤例６では、苦味及び／又は収斂味のマスキング効果がほとんど認められなかった。即ち、本発明の苦味及び／又は収斂味マスキング効果は、薬物とアルキル硫酸塩とのイオン対の形成によるものと考えられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/082210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K9/70(2006.01)i, *A61K47/10*(2006.01)i, *A61K47/20*(2006.01)i, *A61K47/30*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K9/70, A61K47/10, A61K47/20, A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2011/020610 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG), 24 February 2011 (24.02.2011), entire text & EP 2467126 A & CA 2771358 A & CN 102470101 A & KR 10-2012-0056824 A & JP 2013-502388 A	1-6 7
Y	WO 2008/149440 A1 (Sato Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 December 2008 (11.12.2008), entire text & US 2010/0150986 A1 & EP 2161021 A1 & US 2010/0150986 A1 & EP 2161021 A1	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 March, 2013 (12.03.13)	19 March, 2013 (19.03.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/082210

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2006-519202 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 24 August 2006 (24.08.2006), entire text & JP 2006-519202 A & EP 1452177 A1	1-7
A	JP 2010-270142 A (Bioalliance Pharma), 02 December 2010 (02.12.2010), entire text & WO 2003/009800 A1 & EP 1408911 A & US 2003/0108603 A1 & DE 60222557 D & FR 2827517 A & CN 1547464 A	1-7
P,Y	JP 2012-240949 A (Toyo Sugar Co., Ltd.), 10 December 2012 (10.12.2012), entire text (Family: none)	1-7

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２０１２／０８２２１０

Ａ． 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. A61K9/70(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/30(2006.01)i

Ｂ． 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. A61K9/70, A61K47/10, A61K47/20, A61K47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１３年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Ｃ． 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X Y	WO 2011/020610 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 2011.02.24, 全文 & EP 2467126 A & CA 2771358 A & CN 102470101 A & KR 10-2012-0056824 A & JP 2013-502388 A	１－６ ７
Y	WO 2008/149440 A1 (佐藤製薬株式会社) 2008.12.11, 全文 & US 2010/0150986 A1 & EP 2161021 A1 & US 2010/0150986 A1 & EP 2161021 A1	１－７

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１２．０３．２０１３	１９．０３．２０１３

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	淺野 美奈	４Ｃ ９３１２
	電話番号 ０３－３５８１－１１０１ 内線 ３４５２	

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（２００９年７月）

国際調査報告 | 国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２０１２／０８２２１０

Ｃ（続き）． 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Ｙ	JP 2006-519202 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2006.08.24, 全文 & JP 2006-519202 A & EP 1452177 A1	１－７
Ａ	JP 2010-270142 A (ビオアリヤンス・ファルマ) 2010.12.02, 全文 & WO 2003/009800 A1 & EP 1408911 A & US 2003/0108603 A1 & DE 60222557 D & FR 2827517 A & CN 1547464 A	１－７
Ｐ，Ｙ	JP 2012-240949 A (東洋精糖株式会社) 2012.12.10, 全文 (ファミリーなし)	１－７

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　47/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04	

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

(72)発明者　石瀬　章浩
富山県射水市戸破後宝１２０３番地１号　救急薬品工業株式会社研究所内
(72)発明者　西川　久信
富山県射水市戸破後宝１２０３番地１号　救急薬品工業株式会社研究所内

Ｆターム(参考)　4C076 AA71 BB22 DD21 DD29 DD37 DD38 DD47 DD55 DD67 EE32 FF04 FF27 FF70
4C086 AA01 AA02 BC21 GA01 GA02 GA07 MA32 NA20

（注）この公表は、国際事務局（ＷＩＰＯ）により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願（日本語実用新案登録出願）の国際公開の効果は、特許法第１８４条の１０第１項(実用新案法第４８条の１３第２項）により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。