

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5827310号
(P5827310)

(45) 発行日 平成27年12月2日 (2015. 12. 2)

(24) 登録日 平成27年10月23日 (2015. 10. 23)

(51) Int. Cl.

F I

B 2 9 C	47/14	(2006. 01)	B 2 9 C	47/14
A 6 1 K	47/34	(2006. 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	9/70	(2006. 01)	A 6 1 K	9/70
B 2 9 K	1/00	(2006. 01)	B 2 9 K	1:00

請求項の数 5 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-501274 (P2013-501274)
(86) (22) 出願日	平成23年2月25日 (2011. 2. 25)
(65) 公表番号	特表2013-523482 (P2013-523482A)
(43) 公表日	平成25年6月17日 (2013. 6. 17)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/026234
(87) 国際公開番号	W02011/119289
(87) 国際公開日	平成23年9月29日 (2011. 9. 29)
審査請求日	平成26年2月24日 (2014. 2. 24)
(31) 優先権主張番号	61/317, 899
(32) 優先日	平成22年3月26日 (2010. 3. 26)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	502141050
	ダウ グローバル テクノロジーズ エル
	エルシー
	アメリカ合衆国 ミシガン州 48674
	, ミッドランド, ダウ センター 204
	O
(74) 代理人	100099759
	弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517
	弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100087413
	弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100128495
	弁理士 出野 知

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 溶融押出フィルム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 水溶性ポリマー、b) 活性成分及び c) 任意の添加剤をブレンドすること、及び、そのブレンドを溶融押出に付し、押出溶融物を製造し、その押出溶融物をドローダウン比 1.5 ~ 20 で延伸し、厚さが少なくとも 0.04 mm であるフィルムとすること、の工程を含み、前記水溶性ポリマー a) は軟化点が活性成分 b) の融点よりも高いことを特徴とする、溶融押出フィルムの製造方法。

【請求項 2】

前記水溶性ポリマー a) と活性成分 b) との合計量は前記ブレンドの合計質量を基準として少なくとも 75% である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記水溶性ポリマーはセルロースエーテルもしくはポリエチレンオキシド又はセルロースエーテルとポリエチレンオキシドとの組み合わせである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記水溶性ポリマー a) の量は前記ブレンドの合計質量を基準として 15 ~ 90% である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ブレンドを溶融押出に付し、押出機ダイを出させ、巻き取りロールを用いてフィルムに延伸し、メルトドロー伸び率が 50 ~ 5000% のフィルムを提供し、ここで、メルトドロー伸び率 = $(V_f - V_i) / V_i \times 100$ であり、式中、 V_i は押出機ダイで

のフィルム速度であり、そしてV f は巻き取りロールでのフィルム速度である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は溶融押出フィルムの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

薬剤又は医薬などの活性成分は正確かつ一貫した投与を行うことができる錠剤形態で調製されうる。しかしながら、医薬のこの調製及び投与形態は、取り扱い可能なサイズを得るために多量割合のアジュバントを添加しなければならない、より大きな医薬形態はさらなる貯蔵空間を必要とする、そして投与には不正確になる傾向がある錠剤の計数を含むなどの多くの欠点がある。さらに、多くの人にとって錠剤を飲み込むのが難しい。飲み込みの難しさを克服する手段として錠剤をより小さい片に破壊し又はさらには粉碎することができるが、この方法は多くの錠剤又は丸薬形態で適切でない解決方法である。たとえば、錠剤又は丸薬形態を粉碎し又は破壊して、単独で又は食物との混合物中で消化を促進することは制御解放特性も損なわせることにもなりうる。

【0003】

錠剤及び丸薬の代わりとして、活性成分を輸送するためにフィルムは使用されうる。しかしながら、歴史的に、フィルム及びそのフィルムからドラッグデリバリーシステムを製造する方法は多くの好ましくない特性に悩まされ、そのため、実用化されえなかった。米国特許出願公開第2005/037055号は段落[0005]~[0012]で既知のフィルムの欠点について詳細に議論しており、その欠点は、たとえば、特にフィルムが比較的厚いならば、活性成分の不均一分布又は不均一フィルムをもたらすフィルムの凝集である。不均一フィルムは、ポリマー水溶液を乾燥してフィルムを製造する従来の技術であって、ここで、表面の水が即座に蒸発してポリマーフィルム又はスキンを形成する技術により生じる。フィルムの表面の下にある残留水蒸気の蒸発で、フィルム表面の繰り返しの破壊及び再構成がなされ、それは「リップル効果」として観測され、それにより、不均一なフィルムを生じる。これらの問題を解決するために、米国特許出願公開第2005/037055号は単独又は親水性セルロースポリマーとの組み合わせで水溶性ポリエチレンオキシドを含む、可塑剤を添加していない急速溶解性フィルム製品の製造を提案している。ポリマー、水及び活性成分もしくはその他の成分を、多成分マトリックスをコーティングし、広げ、キャストし又はドロ잉し、そしてフィルムの底部からフィルムの上部まで乾燥させることによりシート又はフィルムを形成する。又は、フィルムは押出により形成される。米国特許出願公開第2005/037055号の例によると、5質量%未満の活性成分含有分を有する急速溶解性薄膜はロールコーティングにより製造された。教示された乾燥方法は均一なフィルムを得るために有用であり得るが、米国特許出願公開2005/037055号は多量かつ制御された量の活性成分を組み込まむことができるフィルムを有効に製造しようという課題を解決していない。

【発明の概要】

【0004】

発明の要旨

本発明の1つの態様は、a) 水溶性ポリマー、b) 活性成分及びc) 任意の添加剤をブレンドすること、及び、そのブレンドを溶融押出に付し、押出溶融物を製造し、その押出溶融物をドロダウンス比1.5~20で延伸し、厚さが少なくとも0.04mmであるフィルムとすることの工程を含む、溶融押出フィルムの製造方法である。本発明の別の態様は、上記の方法により製造することができる溶融押出フィルムである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 5 】

発明の詳細な説明

溶融押出フィルムを製造するための本発明の方法の第一の工程において、a) 水溶性ポリマー、b) 活性成分及びc) 任意の添加剤はブレンドされる。好ましくは、ブレンドの合計質量を基準として10～99%、より好ましくは15～90%、そして最も好ましくは40～80質量%の水溶性ポリマーa)、好ましくは1～70%、より好ましくは10～60%、そして最も好ましくは20～40%の活性成分b)、及び、好ましくは0～50%、より好ましくは5～45%、そして最も好ましくは10～40%の任意の添加剤c)を含むブレンドは製造される。

【 0 0 0 6 】

水溶性ポリマーa)及び活性成分b)の合計量は、ブレンドの合計質量を基準として、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも85%、そして最も好ましくは少なくとも95%である。ブレンドは1種以上の水溶性ポリマーa)、1種以上の活性成分b)及び1種以上の任意の添加剤c)を含むことができるが、その合計量は一般に上記の範囲内にある。

【 0 0 0 7 】

水溶性ポリマーa)は、一般に、水中の溶解度が25及び1気圧で100gの蒸留水中に少なくとも1gであり、より好ましくは少なくとも3gであり、最も好ましくは少なくとも5gである。水溶性ポリマーa)は、好ましくは、1種以上のポリサッカリド、ゼラチン、ポリ(アスパラギン酸)又はポリ(グルタミン酸)などのポリ(アミノ酸)、ポリ乳酸又はこのような重合酸の塩、又は、重量平均分子量が少なくとも10,000であるエチレンオキシドホモポリマー及びコポリマーなどのポリアルキレンオキシド、及び、アクリル酸、メタクリル酸もしくはその塩などの不飽和酸もしくはその塩、アクリルアミドなどの不飽和アミド、ビニルエステル、ビニルアルコール、ビニル酢酸などのアセテート、エチレンイミンなどのアルキレンイミン、オキシエチレンアルキルエーテル、ビニルピロリドン、ビニルオキサゾリドン、ビニルメチルオキサゾリドン、エチレンスルホン酸、ビニルアミン、ビニルピリジン、エチレン系不飽和スルフェートもしくはスルホネートを重合形態で含むホモポリマー及びコポリマーから選ばれる1種以上の合成ポリマー、あるいは、これらの1種以上のポリマーの組み合わせから選ばれる。

【 0 0 0 8 】

水溶性ポリマーは、一般に、重量平均分子量が少なくとも15,000g/molであり、好ましくは少なくとも20,000g/molであり、より好ましくは少なくとも25,000g/molであり、最も好ましくは少なくとも30,000g/molである。重量平均分子量の好ましい上限は大まかにポリマーのタイプによる。一般に、水溶性ポリマーの重量平均分子量は10,000,000g/mol以下であり、好ましくは8,000,000g/mol以下であり、より好ましくは5,000,000g/mol以下である。重量平均分子量は標準試験法ASTM D-4001-93(2006)に従って光散乱によって決定される。

【 0 0 0 9 】

1つの好ましいタイプの水溶性ポリマーa)はポリサッカリドである。ポリサッカリドの例としては、アラビアガム、キサンタンガム、カラヤガム、トラガカントガム、ガティガム、カラギーナン、デキストラン、アルギネート、寒天、ジェランガム、ガラクトマンナン、たとえば、グアーガム、ペクチン、デンプン、デンプン誘導体、グアー誘導体及びキサンタン誘導体が挙げられる。デンプン誘導体、グアー誘導体及びキサンタン誘導体は、欧州特許EP 0 504 870 B、第3頁、第25～56行目及び第4頁、第1～30行目により詳細に説明されている。有用なデンプン誘導体は、たとえば、ヒドロキシプロピルデンプン又はカルボキシメチルデンプンなどのデンプンエーテルである。有用なグアー誘導体は、たとえば、カルボキシメチルグアー、ヒドロキシプロピルグアー、カルボキシメチルヒドロキシプロピルグアー又はカチオン化グアーである。好ましいヒドロキシプロピルグアー及びその製造は、米国特許第4,645,812号明細書、カラム4～6に記載されている。好

10

20

30

40

50

ましいポリサッカリドはセルロースエステル又はセルロースエーテルである。好ましいセルロースエーテルはカルボキシメチルセルロースなどのカルボキシ- C_1 - C_3 -アルキルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースなどのカルボキシ- C_1 - C_3 -アルキルヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキルセルロース、メチルセルロースなどの C_1 - C_3 -アルキルセルロース、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メチルセルロース又はエチルヒドロキシエチルセルロースなどの C_1 - C_3 -アルキルヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース又はヒドロキシプロピルセルロースなどのヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキルセルロース、ヒドロキシエチルヒドロキシプロピルセルロース又はアルコキシヒドロキシエチルヒドロキシプロピルセルロース（アルコキシ基は直鎖又は枝分かれ鎖であり、2～8個の炭素原子を含む）などの混合ヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキルセルロースである。最も好ましくは、組成物は、メチル置換度 DS_{methoxyl} が1.2～2.2であり、好ましくは1.5～2.0であるメチルセルロース、又は、 DS_{methoxyl} が0.9～2.2であり、好ましくは1.1～2.0であり、 $MS_{\text{hydroxypropoxyl}}$ が0.02～2.0であり、好ましくは0.1～1.2であるヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性セルロースエーテルを含む、一般に、ポリサッカリドの重量平均分子量は5,000,000g/mol以下であり、好ましくは500,000g/mol以下であり、より好ましくは300,000g/mol以下である。

【0010】

別の好ましいタイプの水溶性ポリマーはポリエチレンオキシドである。用語「ポリエチレンオキシド」とは、本明細書中に使用するとき、エチレンオキシドのホモポリマー及びコポリマーを包含する。エチレンコポリマーは、エチレンオキシドと少なくとも1種の他のオキシド、たとえば、1,2-シクロヘキセンエポキシド、1,2-ブテンエポキシド、アリルグリシジルエーテル、グリシジルメタクリレート、エピクロロヒドリン、1,3-ブタジエンジエポキシド、スチレンオキシド、4-ビニル-1-シクロヘキセン1,2-エポキシド、4-(2-トリメトキシシリルエチル)-1,2-エポキシシクロヘキセン及び4-ビニル-1-シクロヘキセンジエポキシドであって、好ましくは、プロピレンオキシド、1,2-ブテンエポキシド又はイソブチレンオキシドなどのアルキレンオキシドとを混合したものを重合させることにより製造されるランダムコポリマーであることができる。他の有用なエチレンオキシドコポリマーは、第一のモノマーのほぼ全量の消費が次のモノマーの付加の前に起こる、エチレンオキシドと少なくとも1種の他のアルキレンオキシドとの逐次付加により生じるブロックコポリマーである。又は、エチレンオキシドコポリマーは、共重合した状態で、エチレンオキシド及び、メチルアクリレート、エチルアクリレート、カプロラクトン、エチレンカーボネート、トリメチレンカーボネート、1,3-ジオキソラン、二酸化炭素、硫化カルボニル、テトラヒドロフラン、メチルイソシアネート又はイソシアヌ化メチルなどの他の共重合性モノマーを含むことができる。好ましいエチレンオキシドコポリマーは、エチレンオキシドとエピクロロヒドリンとのコポリマー又はエチレンオキシドとシクロヘキセンオキシドとのコポリマーである。エチレンオキシドコポリマーは、一般に、少なくとも約50モル%、好ましくは少なくとも約70モル%、より好ましくは少なくとも約85モル%のエチレンオキシド単位を含む。最も好ましいエチレンオキシドポリマーはエチレンオキシドホモポリマーである。ポリエチレンオキシドは、好ましくは重量平均分子量が約50,000g/mol～約10,000,000g/mol、より好ましくは約70,000g/mol～約8,000,000g/mol、最も好ましくは約90,000g/mol～約5,000,000g/molである。本組成物に有用なポリエチレンオキシドはThe Dow Chemical Companyから市販されている。使用されるポリエチレンオキシドの平均分子量は、一般に、選択される加工条件に影響を及ぼすであろう。約5,000,000g/molを超えるような非常に高い平均分子量のポリエチレンオキシドは、一般に、約5,000,000g/mol以下の平均分子量のポリエチレンオキシドよりもより高い加工温度、トルク及び/又は圧力を押出加工に要求するであろう。

【0011】

より好ましくは、水溶性ポリマーは上記のセルロースエーテル又は上記のポリエチレンオキシド、ポリビニルピロリドン、又は、重合した状態で、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸もしくはメタクリル酸の塩、酢酸ビニル、エチレンイミン又はオキシエチレンアルキルエーテルを含むポリマーである。最も好ましくは、上記のセルロースエーテルもしくは上記のポリエチレンオキシド又はセルロースエーテルとポリエチレンオキシドとの組み合わせは本発明のフィルムの製造に使用される。

【0012】

本発明の溶融押出法は、もし、大気圧での活性成分b)の融点よりも高い軟化点を有する水溶性ポリマーa)を選択するならば、特に良好に機能することが分かった。水溶性ポリマーa)の軟化点は示差走査熱量測定(DSC)により測定される。DSCにより測定された軟化点は非晶性ポリマーではガラス転移温度、又は、半結晶性ポリマーでは結晶融点と定義される。好ましくは、水溶性ポリマーa)は活性成分の融点よりも少なくとも10 高く、より好ましくは少なくとも20 高く、最も好ましくは少なくとも50 高い軟化点を有するように選択される。ポリマー組成物はホットメルト押出可能にするように可塑剤を含むことができる。可塑剤はホットメルト押出プロセスの間により低い加工温度、押出機トルク及び圧力とすることができるよう、ポリマーのガラス転移温度又は軟化点を下げることができるはずである。しかしながら、可塑剤の量及びタイプは、一般に、ガラス転移温度又は軟化点が過度に低下されないように選択されるべきである。可塑剤により低下される水溶性ポリマーa)の軟化点は、好ましくは、なおも、活性成分の融点よりも少なくとも10 高く、より好ましくは少なくとも20 高い。

【0013】

多種の活性成分は溶融押出フィルムを製造するためのブレンド中に含まれてよく、その活性成分には好ましくは生体活性成分、特に、ビタミン、ハーバル及びミネラルサプリメント、口腔ケア成分及び薬剤などの健康関連生体活性成分が挙げられるが、健康に直接的に関係のない活性成分、たとえば、香味剤、着色剤、味覚遮蔽性化合物、化粧品有効成分又は農業活性成分も挙げられる。活性成分は疎水性化合物、親水性化合物及び両親媒性化合物を含む。活性成分が組成物の所与の成分中に可溶性である必要はない。活性成分は組成物のポリマーマトリックス中に溶解することができ、部分的に溶解することができ又は懸濁することができる。活性成分は、一般に、使用される溶融押出加工条件の間に安定であるべきである。安定とは、活性成分の有意な部分は溶融押出加工にわたって有意に崩壊せず又は分解しないであろうことを意味する。驚くべきことに、本発明の溶融押出フィルムが、たとえば、フィルムの合計質量を基準として、1~70%、より好ましくは10~60%、そして最も好ましくは20~40%という高装填量の活性成分を有することができ、そして溶融押出フィルムがなおも製造されることが分かった。得られるフィルムは、フィルムの所与の領域が高濃度の活性成分を含み、そのため、より少数のフィルム片が有効投与に要求されるという利点がある。さらに、フィルム中のより高い活性成分濃度は活性成分のより速い利用可能性を提供する。というのは、フィルムが分解する前に溶解しなければならないポリマーの量がより少量であるからである。

【0014】

溶融押出される組成物中に取り込まれうる活性成分は下記適応症を治療するために使用でき、その適応症は、たとえば、限定するわけではないが、炎症、痛風、高コレステロール血症、微生物感染、エイズ(AIDS)、結核、真菌感染症、アメーバ感染症、寄生虫感染症、癌、腫瘍、臓器拒絶反応、糖尿病、心不全、関節炎、喘息、疼痛、うっ血、尿路感染症、膣感染症、発作関連疾患、うつ病、精神病、痙攣、糖尿病、血液凝固、高血圧及び受胎調節などである。

【0015】

溶融押出される組成物中に取り込まれうる活性成分は下記適応症を治療するために使用でき、その適応症は、たとえば、限定するわけではないが、炎症、痛風、高コレステロール血症、微生物感染、エイズ(AIDS)、結核、真菌感染症、アメーバ感染症、寄生虫感染症、癌、腫瘍、臓器拒絶反応、糖尿病、心不全、関節炎、喘息、疼痛、うっ血、尿路

10

20

30

40

50

感染症、膣感染症、発作関連疾患、うつ病、精神病、痙攣、糖尿病、血液凝固、高血圧及び受胎調節などである。

【 0 0 1 6 】

本発明のフィルムにより投与されうる活性成分の例は、アセプトロール、アセチルシステイン、アセチルサリチル酸、アシクロビル、アルブラゾラム、アルファカルシドール、アラントイン、アロプリノール、アンブロキシソール、アミカシン、アミロライド、アミノ酢酸、アミオダロン、アミトリプチリン、アムロジピン、アモキシシリン、アンピシリン、アスコルビン酸、アスパルテーム、アステミゾール、アテノロール、ベクロメタゾン、ベンセラジド、ベンザルコニウムヒドロクロリド、ベンゾカイン、安息香酸、ベタメタゾン、ベザフィブラート、ビオチン、ピペリデン、ピソプロロール、プロマゼパム、プロムヘキシン、プロモクリプチン、ブデソニド、ブフェキサマク、ブフロメジル、ブスピロン、カフェイン、樟脳、カプトプリル、カルバマゼピン、カルビドパ、カルボプラチン、セファクロル (cefachlor)、セファレキシム、セファドキシール、セファゾリン (cefazolin)、セフィキシム、セフォタキシム、セフトジジム、セフトリアキソン、セフロキシム、セレギリン、クロラムフェニコール、クロルヘキシジン、クロルフェニラミン、クロルタリドン、コリン、シクロスポリン、シラスタチン、シメチジン、シプロフロキサシン、シサブリド、シスプラチン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クロミプラミン、クロナゼパム、クロニジン、クロトリマゾール、コデイン、コレスチラミン、クロモグリク酸、シアノコバラミン、シプロテロン、デソゲストレル、デキサメタゾン、デクスパンテノール、デキストロメトर्फアン、デキストロプロボキシフェン (dextropropoxyphene)、ジアゼパム、ジクロフェナク、ジゴキシン、ジヒドロコデイン、ジヒドロエルゴタミン、ジヒドロエルゴトキシン、ジルチアゼム、ジフェンヒドラミン、ジピリダモール、ジピロン、ジソピラミド、ドンペリドン、ドーパミン、ドキシサイクリン、エナラプリル、エフェドリン、エピネフリン、エルゴカルシフェロール、エルゴタミン、エリスロマイシン、エストラジオール、エチニルエストラジオール、エトボシド、ユーカリ、ファモチジン、フェロジピン、フェノフィブラート、フェノテロール、フェンタニル、フラビンモノヌクレオチド、フルコナゾール、フルナリジン、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルルビプロフェン、フロセミド、ガロパミル、ゲムフィブロジル、ゲンタマイシン、イチョウ、グリベンクラミド、グリピジド、クロザピン、カンゾウグラブラ、グリセオフルビン、グアイフェネシン、ハロペリドール、ヘパリン、ヒアルロン酸、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、ヒドロコルチゾン、ヒドロモルフォン、水酸化イプラトロピウム、イブプロフェン、イミペネム、インドメタシン、イオヘキソール、イオパミドール、硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、イソトレチノイン、イトラコナゾール、ケトチフェン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトロラク、ラベタロール、ラクツロース、レシチン、レボカルニチン、レボドパ、レボグルタミド、レボノルゲストレル、レボチロキシン、リドカイン、リパーゼ、イミプラミン、リシノプリル、ロベラミド、ロラゼパム、ロバスタチン、メドロキシプロゲステロン、メントール、メトトレキサート、メチルドパ、メチルブレドニゾロン、メトクロプラミド、メトプロロール、ミコナゾール、ミダゾラム、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミソプロストール、モルヒネ、マルチビタミン混合物又は組合せ及び鉱物塩、N-メチルエフェドリン、ナフチドロフリル、ナプロキセン、ネオマイシン、ニカルジピン、ニセルゴリン、ニコチン酸アミド、ニコチン、ニコチン酸、ニフェジピン、ニモジピン、ニトラゼパム、ニトレンジピン、ニザチジン、ノルエチステロン、ノルフロキサシン、ノルゲストレル、ノルトリプチリン、ナイスタチン、オフロキサシン、オメプラゾール、オンダンセトロン、パンクレアチン、パンテノール、パントテン酸、パラセタモール、ペニシリンG、ペニシリンV、フェノバルビタール、ペントキシフィリン、フェノキシメチルペニシリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、フェニトイン、ピロキシカム、ポリミキシンB、ポビドンヨード、プラバスタチン、プラゼパム、プラゾシン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、プロモクリプチン、プロパフェノン、プロプラノロール、プロキシフィリン、プソイドエフェドリン、ピリドキシン、キニジン、ラミプリル、ラニチジン、レセルピン、レチノール、リボフラビン、リファンピシン、

10

20

30

40

50

ルトシド、サッカリン、サルブタモール、サルカトニン (salcatonin)、サリチル酸、シンバスタチン、ソマトロピン、ソタロール、スピロノラクトン、スクラルファート、スルバクタム、スルファメトキサゾール、スルファサラジン、スルピリド、タモキシフェン、テガフル、テプレノン、テラゾシン、テルブタリン、テルフェナジン、テトラサイクリン、テオフィリン、チアミン、チクロピジン、チモロール、トラネキサム酸、トレチノイン、トリウムシノロンアセトニド、トリウムテレン、トリメトプリム、トロキセルチン、ウラシル、バルプロ酸、バンコマイシン、ベラパミル、ビタミンE、フォリン酸及びジドブジンである。

【0017】

好ましい活性成分はイブプロフェン (ラセミ体、エナンチオマー又は濃縮エナンチオマーとして)、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、アセチルサリチル酸、ベラパミル、パラセタモール、ニフェジピン、カプトプリル、オメプラゾール、ラニチジン、トラマドール、シクロスポリン、トランドラプリル及び治療用ペプチドである。

【0018】

鎮痛薬としては、アヘン及びオキシコドン (Oxycontin (登録商標) として入手可能) などのアヘン誘導体、イブプロフェン、アスピリン、アセトアミノフェン及びそれらの組み合わせであって、場合によりカフェインが含まれるものが挙げられる。

【0019】

本発明における使用のための他の好ましい活性成分としては、イモジウム (imodium) ADなどの下痢止め剤、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、うっ血除去薬、ビタミン及び息フレッシュナーが挙げられる。風邪、痛み、発熱、咳、うっ血、鼻水及びアレルギーのために、単独又は組み合わせで使用される一般的な薬、たとえば、アセトアミノフェン、マレイン酸クロルフェニラミン、デキストロメトर्फアン、プソイドエフェドリン HCl 及びジフェンヒドラミンは、本発明のフィルム組成物に含まれてよい。

【0020】

アルプラゾラム (Xanax (登録商標) として入手可能) などの抗不安薬、クロゾピン (clozapin) (Clozaril (登録商標) として入手可能) 及びハロペリドール (Haldol (登録商標) として入手可能) などの抗精神薬、ジシクロフェナクス (dicyclofenacs) (Voltaren (登録商標) として入手可能) 及びエトドラク (Lodine (登録商標) として入手可能) などの非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID)、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 (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) 及びクレマスチン (Tavist (登録商標) として入手可能) などの抗ヒスタミン薬、塩酸グラニセトロン (Kytril (登録商標) として入手可能) 及びナピロン (Cesamet (商標) として入手可能) などの抗嘔吐薬、Bentolin (登録商標)、硫酸アルブテロール (albuterol sulfate) (Proventil (登録商標) として入手可能) などの気管支拡張薬、塩酸フルオキセチン (Prozac (登録商標) として入手可能)、塩酸セルトラリン (Zoloft (登録商標) として入手可能) 及び塩酸パロキセチン (paroxetine hydrochloride) (Paxil (登録商標) として入手可能) などの抗うつ剤、Imigra (登録商標) などの抗片頭痛薬、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) 及びリジノプリル (Zestril (登録商標) として入手可能) などのACE-阻害剤、ニセルゴリンなどの抗アルツハイマー剤、及び、ニフェジピン (Procardia (登録商標) 及び Adalat (登録商標) として入手可能) 及び塩酸ベラパミル (Calan (登録商標) として入手可能) などのCaH-アンタゴニストもここでの使用を期待できる。

【0021】

活性制酸成分としては、限定するわけではないが、下記のもものが挙げられる：水酸化アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、アミノ酢酸、リン酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウム炭酸ナトリウム、重炭酸塩、アルミン酸ピスマス、炭酸ピスマス、次炭酸ピスマス、次没食子酸ピスマス、次硝酸ピスマス、ピスマスサブシリシレート (bismuth subsilysilate)、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、水和マグネシウムアルミネートスルフェート、マガルドレ

10

20

30

40

50

ート、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、マグネシウムグリシネート、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、第一リン酸カルシウムアルミニウムもしくは第二リン酸カルシウムアルミニウム (aluminum mono- or dibasic calcium phosphate)、リン酸三カルシウム、炭酸水素カリウム、酒石酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、マグネシウムアルミノシリケート、酒石酸及びその塩。

【 0 0 2 2 】

化粧品活性剤としては、メントール、他の風味剤又は香料などの息清浄化合物、特に、口腔衛生のために使用されているもの、ならびに、第四級アンモニウム塩基などの歯科及び口腔洗浄に使用される活性剤を挙げることができる。風味剤の効果は、酒石酸、クエン酸、バニリンなどの風味向上剤を使用して向上させることができる。

10

【 0 0 2 3 】

本発明で使用可能なそのような栄養サプリメントの範囲の例としては、限定するわけではないが、とりわけ、チェリー抽出物、イチヨウ抽出物、カバカバ抽出物、高麗人参抽出物、ノコギリヤシ抽出物、クランベリーもしくはブルーベリー抽出物、トマト抽出物、冬虫夏草抽出物、ソウザクロ、エルダーベリー、ならびに、全ベリーファミリー、ストロベリー、ラズベリー、チェリー、ブラックラズベリー、ボイセンベリーなど、硫酸グルコサミン、ピコリン酸クロム、ミルクアザミ抽出物、ブドウ種子抽出物、麻黄抽出物、コエンザイムQ10、水溶性ビタミン、たとえば、ビタミンCナイアシン、ビタミンB1及びビタミンB12、および脂溶性ビタミン、たとえば、ビタミンA、D、E及びK、ミネラル、たとえば、カルシウム、マグネシウム、亜鉛などが挙げられる。

20

【 0 0 2 4 】

溶融押出されるポリマー組成物中に含むのに特に適する活性成分の例はイブプロフェン（ラセミ体、エナンチオマー又は濃縮エナンチオマーとして）、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、アセチルサリチル酸、ベラパミル、パラセタモール、ニフェジピン、カプトプリル、オメプラゾール、ラニチジン、トラマドール、シクロスポリン、トランドラプリル及び治療用ペプチドである。

【 0 0 2 5 】

メチルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのポリサッカリドを水溶性ポリマー a) として使用するとき、活性成分は好ましくは 1 5 0 未満の融点を有する。ポリエチレンオキsidを水溶性ポリマー a) として使用するとき、活性成分は好ましくは 6 5 未満の融点を有する。

30

【 0 0 2 6 】

溶融押出されるブレンドは、1種以上の崩壊剤、充填剤、顔料、着色剤、潤滑剤、可塑剤、酸化防止剤などの安定剤、スリップ剤及びアンチブロック剤などの1種以上の任意の添加剤 c) を含むことができる。しかしながら、本発明の一つの利点は、本発明のフィルムを調製するために溶融押出されるブレンド中に1種以上の潤滑剤又は可塑剤又は安定剤又はスリップ剤又はアンチブロック剤を取り込む必要がないことである。

【 0 0 2 7 】

製造された溶融押出フィルムの崩壊又は溶解時間を低減するために、溶融押出されるブレンド中に任意の添加剤 c) として、崩壊剤を取り込むことができる。有用な崩壊剤は、たとえば、限定するわけではないが、モノサッカリド及びジサッカリド、糖アルコール、架橋カルボキシメチルセルロースの塩、及び、水溶性ポリマー a) よりも低い分子量の水溶性ポリマーである。

40

【 0 0 2 8 】

本明細書中に記載される a) 、 b) 及び任意に c) のブレンドは、一般に、溶融押出性（溶融押出可能）である。本明細書中に使用するとき、用語「溶融押出性（溶融押出可能）」は、溶融押出されうる、特にホットメルト押出されうる化合物又は組成物を指す。ホットメルト押出性ポリマー組成物は、粉末又は顆粒などの粒状形態でないときに、2 5

及び大気圧にて十分に剛性であるが、高温又は高圧下に変形可能であり又は半液体状態を形成することが可能であるものであり、その高温又は高圧とは 2 5 を超える温度又は

50

大気圧を超える圧力を意味する。本発明のフィルムを製造するために使用されるポリマー組成物は、ホットメルト押出可能にするために可塑剤を含める必要はないが、可塑剤は追加成分として含まれてよい。可塑剤はホットメルト押出プロセスの間のより低い加工温度、押出機トルク及び圧力を可能とするようにポリマーのガラス転移温度又は軟化点を下げることができるはずである。可塑剤は、また、一般に、ポリマーメルトの粘度を低下させることができ、それによってホットメルト押出の間のより低い加工温度及び押出機トルクを可能にする。有用な可塑剤は、たとえば、セタノール、トリグリセリド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレングリコール (Pluronic)、トリアセチン又はクエン酸トリエチルである。約 5,000,000 g/mol を超えるような非常に高い分子量の水溶性ポリマーを使用する際に、可塑剤は有利に含まれる。

10

【0029】

成分 a)、b) 及び場合により c) は溶融押出に使用されるデバイス中にブレンドをフィードする前に事前混合されてよい。溶融押出に有用なデバイス、特に、有用な押出機は当該技術分野において知られている。又は、成分 a)、b) 及び場合により c) は加熱工程の前又はその間に押出機中に別々にフィードされそしてデバイス中でブレンドされてよい。本発明のある実施形態において、組成物、又は、押出機中にフィードされる成分は液体材料を含むことができるが、ドライフィードが本発明の溶融押出方法において有利に使用される。押出機中にフィードされる組成物又は成分はその混合物又はその少なくとも 1 種以上の成分を溶融し又は軟化させる温度で押出機の加熱領域を通過され、活性成分が全体にわたって分散されたブレンドが形成する。そのブレンドを溶融押出に付し、巻き取りロールを用いて押出機ダイを出させる。典型的な押出加工温度は 50 ~ 210 であり、好ましくは 70 ~ 200 であり、より好ましくは 100 ~ 190 である。操作温度範囲は加工の間のブレンドの活性成分及びその他の成分の崩壊又は分解を最少限とするように選択されるべきである。本発明を実施するために使用される押出機は、好ましくは、ドライフィードを取り扱うようになっており、そして、固形分輸送領域、1 つ又は複数の加熱領域及び押出ダイを有する市販モデルである。押出機が複数の別個の温度制御可能な加熱領域を有することは特に有利である。単軸もしくは多軸スクリー押出機、好ましくは 2 軸スクリー押出機は本発明の溶融押出プロセス中に使用されうる。

20

【0030】

溶融された又は軟化された混合物は、好ましくは、「メルトドロワー伸び率」が 50 ~ 5000 % であり、より好ましくは 200 ~ 2500 % であり、最も好ましくは 400 ~ 1500 % である。メルトドロワー伸び率は等式 $((V_f - V_i) / V_i) * 100$ で表され、式中、 V_i はダイでのフィルム速度であり、そして V_f は巻き取りロールでのフィルム速度である。キャストイングロール又はチルロールとも呼ばれる巻き取りロールはダイを出た後に溶融配合物が接触する最初の表面である。ロール回転速度は所望のフィルム厚さ及び押出材料からのドロウダウンレートを提供するように制御される。

30

【0031】

押出物は成形されて、好ましくは延伸されて、所望の厚さ、すなわち、少なくとも 0.04 mm、好ましくは 0.05 mm ~ 0.30 mm の厚さのフィルムとされる。少なくとも、上記の質量比の上記の成分 a)、b)、c) 及び場合により d) は、一般に、押出物が 1.5 ~ 20、好ましくは 2.5 ~ 17、より好ましくは 3 ~ 10、最も好ましくは 3.5 ~ 7 のドロウダウン比でフィルムへと延伸されうのに十分な溶融強度のメルトを形成する。本明細書中に使用するとき、用語「ドロウダウン比」は押出機ダイのギャップ / 巻き取りロールでの延伸フィルムの厚さの比である。

40

【0032】

本発明の方法により、単層もしくは多層フィルムを製造することができる。もし多層フィルムを製造しようとするならば、少なくとも 0.04 mm の製造されるフィルムを、溶融押出の間又はその後 1 つ以上の他のフィルムと合わせ、多層フィルムを製造する。たとえば、押出されそして延伸されたフィルム層は、それがまだ温かいもしくは熱い間に又はそれを冷却した後に、他のフィルム層と合わせることができる。代わりに、1 つ以上の

50

層が上記の成分 a)、 b) 及び場合により c) を含むブレンドから製造される溶融押出多層フィルムは同時押出により製造できる。

【 0 0 3 3 】

単層又は多層フィルムは既知の方法により投与形態に切断されうる。

【実施例】

【 0 0 3 4 】

本発明を以下の実施例によりさらに説明し、その実施例は本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきでない。特に指示がないかぎり、すべての部及び百分率は質量基準である。

【 0 0 3 5 】

例 1 ~ 1 2

溶融押出フィルムは下記の材料を含む。

【表 1】

成分	材料	供給者	融点 (Tm) / ガラス転移 (Tg) 温度 (°C)
A	POLYOX (商標) WSR N-80	The Dow Chemical Company	Tm=67
A	POLYOX (商標) WSR N-10	The Dow Chemical Company	Tm=66
A	METHOCEL E50 ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル (HPMC)	The Dow Chemical Company	Tg=193
A	ポリプロピレングリコール (PG) で可塑化された METHOCEL E50 HPMC		
A	Kollidon 90F ポリビニルピロリドン	BASF	Tm=165
B	イブプロフェン	Spectrum Chemical & Laboratory Products	Tm=76
B	フェニレフリン	Spectrum Chemical	Tm=144

【 0 0 3 6 】

POLYOX (商 標) WSR N-10 ポリ (エチレンオキシド) ポリマーは分子量が約 1 0 0 , 0 0 0 g / モルである。POLYOX (商 標) WSR N-80 ポリ (エチレンオキシド) ポリマーは分子量が約 2 0 0 , 0 0 0 g / モルである。METHOCEL E50 はメトキシル含有分が 2 7 . 5 ~ 3 1 % でありそしてヒドロキシプロピル含有分が 7 ~ 1 2 % であり、そして 2 質量 % 水溶液として測定した粘度が 4 0 ~ 6 0 m P a ・ s であるヒドロキシプロピルメチルセルロースである。Kollidon 90F ポリビニルピロリドンは重量平均分子量 Mw が 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 1 , 5 0 0 , 0 0 0 g / モルである。

【 0 0 3 7 】

両方の成分 A 及び B をその熱転移を決定するために示差走査熱量測定により分析した。分析されるべき材料の所望の量 (5 ~ 1 0 m g) をアルミニウム密封パン中に計量することによりサンプルを調製した。分析前に、蓋を付け、そして圧着した。加熱速度 1 0 / 分で 0 ~ 2 5 0 で走査した。セルロースエーテル、フェニレフリン及び Kollidon 90F を標準実験室用熱対流炉を用いて、分析前に 1 1 0 で一晩乾燥した。

【 0 0 3 8 】

成分 A 及び B を押出に使用する前に実験室 V - ブレンダーを用いて 1 0 分間ブレンドした。ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、イブプロフェンとブレンドする前に最低 2 4 時間、 4 0 の炉内で乾燥した。

溶融押出フィルムを従来の二軸スクリュウ押出機又は単軸スクリュウ押出機を用いて製

造した。

【 0 0 3 9 】

二軸スクリュウ押出機

従来の二軸スクリュウ押出を、Leistritz Model ZSEマイクロ18-mm二軸スクリュウ押出機を用いて行った。この機械はギアボックス及びスクリュウエレメントを変更することにより、同一方向回転及び反対方向回転幾何の両方で運転する能力を有する。ユニットは2.2 KW駆動モータにより駆動され、そして500 rpmの最大スクリュウ速度を有する。このユニットは合計で40の長さ / 直径セクションのために 8 個のバレルセクション(各 5 つの直径)を有する。

【 0 0 4 0 】

同一方向回転及び反対方向回転スクリュウ幾何の両方を用いた。大部分のサンプルに対して反対方向回転コンフィギュレーションを用いた。それは 2 つの混練ブロックセクションからなり、第一の混練ブロックセクションで溶融及び混合ができ、そして欠乏フィードモードで開放バレルセクションを介して、a) 水溶性ポリマー、b) 活性成分又は c) 任意の添加剤を下流で添加することができる。同一方向回転スクリュウコンフィギュレーション幾何は混練ブロック又は伝統的な混合要素を使用することなく、配合物を溶融、混合及びポンピングすることを示すように設計されていた。

2 つのBrabender Model No. FW/18/5 質量損失フィーダー (loss-in- weight feeders) を用いて、原料を押出機のフィードバレルセクションにフィードした。原料を不活性化させるためにフィードホッパー及び垂直 P V C フィードレグ及びフィードポートに窒素ラインを装備した。

【 0 0 4 1 】

特別設計されたアダプタピースを用いて押出機の終端部に水平形状のキャストフィルムダイを取り付けた。ダイは標準 6 インチ (1 5 2 mm) 幅のコートハンガースタイルの設計で、リストラクタバーを有した。各実験の開始時に、ダイリップのギャップを約 3 2 ミル (0 . 8 1 mm) に設定した。キャストリングユニットに対するダイの距離は水平に 1 . 5 インチ (3 8 mm) であり、そして垂直方向にキャストリングロールの中央線に等しかった。ダイギャップ及びダイとキャストリングユニットとの間のドロウダウンの量によりフィルム厚さを制御した。キャストリングユニットはKillionシングルロール 1 0 - インチ (2 5 4 mm) 直径キャストリングユニットであり、1 組のニップロールを含む。キャストリングロール温度をすべての実験で 3 1 に設定した。フィルムをKillionフィルムワインダー上に回収した。

【 0 0 4 2 】

単軸スクリュウ押出

単軸スクリュウ押出を 1 . 2 5 インチ直径 (3 2 mm) 及び長さ / 直径比 2 4 / 1 のスクリュウを有するDavis Standard押出機を用いて行った。水溶性ポリマー a) 及び活性成分 b) のブレンドを欠乏フィードモードで押出機中にフィードした。押出機は 8 インチ (2 0 3 mm) 幅のコートハンガー設計のキャストフィルムダイにフィードした。各実験の開始時にダイリップギャップを約 3 0 ミル (0 . 7 6 mm) に設定した。ダイ温度はすべての例で 1 4 0 であった。フィルム押出物を水平に 3 ロール垂直スタックにフィードした。トップロールはゴムであり、中間ロール及びボトムロールはスチールであった。ロールの温度をMokon Compu-Mate 100コントローラを用いて制御した。フィルムをロールスタックによりフィルム巻き取りステーションに輸送した。K-TronモデルKCLKT-20フィーダーを重量モードで用いて押出機にフィードした。

【 0 0 4 3 】

表 1 は二軸スクリュウ押出機及び単軸スクリュウ押出機を用いた押出の結果を要約している。

【 0 0 4 4 】

【表 2】

表 1

例番号	押出機	フィルム厚さ	成分A	成分B	組成物を基準とした%B	マルチロー伸び率 (%)	ドロ-ダウン比
1	二軸スクリュ-、同方向回転	5ミル (0. 13mm)	POLYOX N-80	イ'プ'ロ7イン	25	997	6. 4
2	二軸スクリュ-、反対方向回転	5ミル (0. 13mm)	POLYOX N-80	イ'プ'ロ7イン	25	891	6. 4
3	二軸スクリュ-、同方向回転	2ミル (0. 05mm)	POLYOX N-80	イ'プ'ロ7イン	25	2377	16
4	二軸スクリュ-、同方向回転	10ミル (0. 25mm)	POLYOX N-80	イ'プ'ロ7イン	25	448	3. 2
5	二軸スクリュ-、同方向回転	5ミル (0. 13mm)	可塑化HPMC (35%PG)	イ'プ'ロ7イン	25	1081	6. 4
対照A*	二軸スクリュ-、同方向回転	5ミル (0. 13mm)	可塑化HPMC (35%PG)	なし	0	997	6. 4
6	二軸スクリュ-、同方向回転	5ミル (0. 13mm)	POLYOX N-80	7-エニルリン-HCl	25	891	6. 4
対照B*	二軸スクリュ-、同方向回転	5ミル (0. 13mm)	POLYOX N-80	なし	0	891	6. 4
7	単軸スクリュ-	5ミル (0. 13mm)	POLYOX N-80	イ'プ'ロ7イン	25	1058	6
8	単軸スクリュ-	2ミル (0. 05mm)	POLYOX N-80	イ'プ'ロ7イン	25	2400	15
9	単軸スクリュ-	10ミル (0. 25mm)	POLYOX N-80	イ'プ'ロ7イン	25	425	3
10	単軸スクリュ-	5ミル (0. 13mm)	POLYOX N-10	イ'プ'ロ7イン	25	1244	6
11	単軸スクリュ-	5ミル (0. 13mm)	可塑化HPMC (15%PG)	イ'プ'ロ7イン	25	556	6
12	単軸スクリュ-	5ミル (0. 13mm)	可塑化HPMC (20%PG)	イ'プ'ロ7イン			6
対照C*	単軸スクリュ-	5ミル (0. 13mm)	POLYOX N-80	なし	0	25	588
対照D*	単軸スクリュ-	5ミル (0. 13mm)	可塑化HPMC (40%PG)	なし	0	588	6

*活性成分なし

【 0 0 4 5 】

表 2 は二軸スクリュ-押出機実験の押出機条件を要約し、表 3 は単軸スクリュ-押出機実験の押出機条件を要約している。

10

20

30

40

【表 3】

表 2

例	1	2	3	4	5	6	対照A	対照B
速度 [g/h]	1396	12000	1200	1026	1300	1200	1500	1500
スクリーン速度 [rpm]	400	35	250	250	300	35	300	400
トルク [%]	70	74	38	44	31	74	40	79
ダイ圧力 [k Pa]	2620	3792	1586	2137	1448	3792	1862	3999
温度、領域 1 [°C]	60	60	60	60	70	60	90	60
温度、領域 2 [°C]	124	125	125	125	135	125	145	125
温度、領域 3 [°C]	130	135	140	140	135	135	160	140
温度、領域 4 [°C]	130	135	140	140	135	135	160	140
温度、領域 5 [°C]	130	135	140	140	135	135	160	140
温度、領域 6 [°C]	130	135	140	140	135	135	160	140
温度、領域 7 [°C]	130	135	140	140	135	135	160	140
温度、領域 8 [°C]	130	140	140	140	135	140	160	140
温度、ダイ領域 [°C]	130	140	140	140	135	140	160	140
キャストロール温度 [°C]	31	31	31	31	31	31	31	31
フィルム幅 [mm]	88.9	98.4	98.4	88.9	82.5	98.4	88.9	98.4

10

20

30

40

【表 4】

表 3

例	スクリュー速度 (rpm)	メルト圧力 (kPa)	速度 (kg/時)	フィルム幅 (mm)	キャストイング・ロール 速度 (mm/分)	キャストイング・ロール 温度 (°C)	ハ・レル領域1 (°C)	ハ・レル領域2 (°C)	ハ・レル領域3 (°C)
7	45	13790	4.5	92.1	2438	19.4	160	150	140
8	45		4.5		7315		60	130	140
9	45	13790	4.5		1219		60	130	140
10	25	11377	2.5	79.4	1829	19.4	70	120	120
11	25	24133	2.5		610	18.9	70	130	140
12	25	19306	2.5	154.9	610	18.9	70	130	140
対照C	45	27580	4.5	76.2	3048	18.3	60	130	140
対照D	40	10343	4.5	154.9	1219	18.3	110	130	140

【0046】

活性成分を装填した本発明のフィルムはドローダウンを行うのに十分な溶融伸張性を有する。フィルムは、25%という高い活性成分装填率にも係わらず、そしてプロセス装置のタイプに関係なく、活性成分を含まなかったフィルムに匹敵するメルトドロー伸び率及びドローダウン比を有した。

【 0 0 4 7 】

例 2 6 : ポリビニルピロリドンの押出

Kollidon 90Fポリビニルピロリドン(成分 A)及びイブプロフェン(成分 B)を、押出前に上記のとおり50 / 50 比(Kollidon 90F/イブプロフェン)でブレンドした。

【 0 0 4 8 】

1.25 インチ直径 (32 mm) 及び長さ / 直径比 24 / 1 の汎用スクリーを備えた Davis Standard 押出機を用いてフィルム押出を行った。押出機は、ダイギャップが約 0.025 インチ (0.64 mm) である 8 インチ (203 mm) 幅キャストフィルムダイを備えていた。押出フィルムをダイから引き抜き、垂直 3 ロールスタックを用いて冷却した。Mokon Compu-Mate 100 コントローラを用いてスチールキャストイングロールを 14.5 で制御した。押出機のセットポイントは以下のとおりであった: バレル領域1 =70、バレル領域2 =120、バレル領域3 =135、ダイ領域1 =135、ダイ領域2 =135。押出機のスクリー速度は 25 rpm であった。配合物を押出機に 2.5 kg / 時の速度で K-tron モデル KCLKT-20 フィーダーを重量モードで用いてフィードした。0.005 インチ (0.127 mm) 厚さのフィルムを容易に製造した。キャストイングロール速度は 3.5 フィート / 分 (1.1 m / 分) であった。製造されたフィルムは幅が 5.0 インチ (127 mm) であった。

10

【 0 0 4 9 】

ポリビニルピロリドン / イブプロフェンに対する比較サンプルは 49 / 51 比の (POLY OX N-80 / イブプロフェン) で、実験室 V - ブレンダーを用いて 10 分間ブレンドしたものであった。フィルム押出は上記のとおり同一の装置で行った。押出機のセットポイントは以下のとおりであった: バレル領域1 =60、バレル領域2 =100、バレル領域3 =100、ダイ領域1 =100、ダイ領域2 =100。押出機スクリー速度は 45 rpm であった。配合物を押出機に 4.5 kg / 時の速度で K-tron モデル KCLKT-20 フィーダーを重量モードで用いてフィードした。このプロセス温度で、イブプロフェン及び POLY OX N-80 の両方は完全に溶融される。フィルムは押出機の極端に低い粘度のために製造することができなかった。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
B 2 9 L 7/00 (2006.01) B 2 9 L 7:00

(74)代理人 100111903
弁理士 永坂 友康

(74)代理人 100102990
弁理士 小林 良博

(72)発明者 マーク ホール
アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 6 4 2 - 3 1 5 0 , ミッドランド, タンウッド コート 1 2 0
3

(72)発明者 マイケル リード
アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 6 4 2 , ミッドランド, ノース パーライン ロード 3 6 5 5

(72)発明者 ウマ シュレスタ
アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 7 0 6 , ベイ シティ, グレン イーグル ドライブ 2 5 4 7

審査官 越本 秀幸

(56)参考文献 特開平06-225932(JP,A)
米国特許第03796785(US,A)
特開平06-064032(JP,A)
特表2007-500252(JP,A)
特開平10-296820(JP,A)
特表2009-523793(JP,A)
特表2005-511522(JP,A)
特開平05-186637(JP,A)
米国特許第04645812(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
B 2 9 C 4 7 / 0 0 - 4 7 / 9 6
A 6 1 K 4 7 / 3 4
A 6 1 K 4 7 / 3 8
A 6 1 K 9 / 7 0