



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201735904 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21) 申請案號：106106122

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 23 日

(51) Int. Cl. : *A61K9/20 (2006.01)* *A61K47/26 (2006.01)*
A61K47/32 (2006.01)

(30) 優先權：2016/02/25 日本 2016-034513

(71) 申請人：久光製藥股份有限公司 (日本) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (JP)
日本(72) 發明人：中村晃太 NAKAMURA, KOTA (JP)；崎山勝弘 SAKIYAMA, KATSUHIRO (JP)；
深町隆広 FUKAMACHI, TAKAHIRO (JP)；田中幸司 TANAKA, KOJI (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：6 共 26 頁

(54) 名稱

口腔內貼附劑

ORAL PATCH

(57) 摘要

本發明之口腔內貼附劑，係具有：含有藥物與浸潤促進劑之藥物層；以及含有相對於黏膜之附著性賦予成分，並固定在前述藥物層之附著層。

An oral patch includes a medicine layer containing a pharmacological agent and an infiltration accelerator, and an adhesion layer fixed to the medicine layer and containing a mucosal adhesive agent.

201735904

發明摘要

※ 申請案號：106106122

※ 申請日：106/02/23

※ I P C 分類：**A61K 9/20** (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

口腔內貼附劑

ORAL PATCH

【中文】

本發明之口腔內貼附劑，係具有：含有藥物與浸潤促進劑之藥物層；以及含有相對於黏膜之附著性賦予成分，並固定在前述藥物層之附著層。

【英文】

An oral patch includes a medicine layer containing a pharmacological agent and an infiltration accelerator, and an adhesion layer fixed to the medicine layer and containing a mucosal adhesive agent.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無指定代表圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

由於本案的圖為試驗化合物的結果數據，並非本案的代表圖。故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無化學式。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

口腔內貼附劑

ORAL PATCH

【技術領域】

【0001】 本發明係關於口腔內貼附劑。

【先前技術】

【0002】 以往，為人所知者有各種口腔內貼附劑(例如參考專利文獻 1)。

唾液浸潤於口腔內貼附劑使口腔內貼附劑逐漸崩解，藉此使口腔內貼附劑所含有之藥物釋出於唾液中。釋出於唾液中之藥物，可透過腸胃及其他黏膜等而在患者的體內被吸收。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0003】

[專利文獻 1] 日本國際公開第 2014/192918 號

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0004】 口腔內貼附劑，由於附著於口腔內，所以不易被誤吞，並且藉由唾液的浸潤而逐漸釋出藥物，所以適合於涵蓋長時間釋出藥物之用途。來自口腔內貼附劑之藥物釋出，乃受到患者之唾液分泌量的影響。例如於睡眠

時，由於唾液的分泌降低，所以唾液不易浸潤於口腔內貼附劑，有時使藥物的釋出產生變動。

【0005】 本發明係鑑於上述情形而創作者，其目的在於提供一種即使唾液的分泌降低仍可穩定釋出藥物之口腔內貼附劑。

[用以解決課題之手段]

【0006】 本發明為一種口腔內貼附劑，具有：含有藥物與浸潤促進劑之藥物層；以及含有對黏膜之附著性賦予成分，並固定在前述藥物層之附著層。

【0007】 前述浸潤促進劑，可含有赤藻糖醇與右旋山梨糖醇之至少一種。

【0008】 前述浸潤促進劑，可含有於 20℃ 時的滲透壓為 1000mOsm/kg 以上 2000mOsm/kg 以下之滲透壓調節劑。

【0009】 前述藥物層中之前述浸潤促進劑的含量，可為 20 質量%以上 70 質量%以下。

【0010】 前述藥物可為超短時間作用型睡眠導入劑。

【0011】 前述藥物層，可含有賦形劑與黏合劑之至少一種。

【0012】 前述附著層，可含有賦形劑與黏合劑之至少一種。

【0013】 前述附著性賦予成分，可含有聚乙烯吡咯啉酮(Povidone，又稱聚維酮)與羧基乙烯基聚合物之至少一

種。

[發明之效果]

【0014】 根據本發明，由於浸潤促進劑可藉由使唾液浸潤於藥物層內而將唾液保持於藥物層內，故即使唾液的分泌降低，亦可穩定地釋出藥物。

【圖式簡單說明】

【0015】

第 1 圖係顯示本發明的一實施形態之口腔內貼附劑之劑形的一例之立體圖。

第 2 圖係於採用同一實施形態之口腔內貼附劑之實驗例中所使用之處理腔之俯視圖。

第 3 圖係顯示於同一實驗例中之水分往藥物層的浸潤狀態之照片。

第 4A 圖係顯示採用同一實施形態之口腔內貼附劑之其他實驗例中之水分往藥物層的浸潤狀態之照片。

第 4B 圖係顯示比較例中之水分往藥物層的浸潤狀態之照片。

第 5 圖係顯示實驗例的結果之圖表。

第 6 圖係顯示實驗例的結果之圖表。

【實施方式】

【0016】 以下說明本發明的一實施形態。第 1 圖係顯示本實施形態之口腔內貼附劑之劑形的一例之立體圖。

本實施形態之口腔內貼附劑，為貼附於口腔內使用之藥劑。

如第 1 圖所示，口腔內貼附劑 1 的劑形為錠劑，尤其是具有可附著於口腔內之附著層 3 之多層錠。口腔內貼附劑 1 的形狀，例如為圓板狀。作為一例之口腔內貼附劑 1 的尺寸，直徑為 6mm 以上 12mm 以下，總厚度為 1mm 以上 6mm 以下。

【0017】 口腔內貼附劑 1，具有藥物層 2 與附著層 3。

【0018】 藥物層 2，含有藥物與浸潤促進劑。

藥物的種類並無特別限定。例如，可於本實施形態之藥物層 2 中含有超短時間作用型睡眠導入劑或短時間作用型睡眠導入劑作為藥物。超短時間作用型睡眠導入劑的例子，可列舉唑吡坦(Zolpidem)(N,N,6-三甲基-2-(4-甲基苯基)咪唑[1,2- α]吡啶-3-乙醯胺)、三唑苯二氮(Triazolam)、唑匹可隆(Zopiclone)、及艾司佐匹克隆(Eszopiclone)等。短時間作用型睡眠導入劑的例子，可列舉溴噻二氮卓(Brotizolam)、氯甲西泮(Lormetazepam)、利馬扎封(Rilmazafone)等。

唑吡坦，可為鹼游離體或是酸加成鹽。

例如，加成於唑吡坦之酸，可選擇醫學上容許之一般所知的酸。例如，加成於唑吡坦之酸，可使用鹽酸或硝酸等無機酸。

此外，加成於唑吡坦之酸，亦可使用(半)酒石酸、(半)琥珀酸、(半)反丁烯二酸、(半)順丁烯二酸、蘋果酸、乳酸、檸檬酸、(半)己二酸等有機酸。

本實施形態中，唑吡坦酸加成鹽，較佳為酒石酸加成

鹽或半酒石酸加成鹽。本實施形態中，藥物層 2 係以 2mg 以上 8mg 以下的既定量含有唑吡坦酒石酸加成鹽(N,N,6-三甲基-2-(4-甲基苯基)咪唑[1,2- α]吡啶-3-乙醯胺半-(2R,3R)-酒石酸鹽)作為藥物。藥物層 2 中藥物的含量，可考量期望的藥效適當設定。

【0019】 浸潤促進劑，係用以促進唾液往藥物層 2 內之浸潤而含有於藥物層 2。浸潤促進劑，含有在本實施形態之口腔內貼附劑 1 貼附於口腔內之狀態下用以調節藥物層 2 的滲透壓之滲透壓調節劑。成為浸潤促進劑之滲透壓調節劑，可列舉赤藻糖醇(Erythritol)及右旋山梨糖醇(D-Sorbitol)。亦即，本實施形態中的藥物層 2，可含有赤藻糖醇與右旋山梨糖醇之至少一種。

【0020】 此外，可使用作為浸潤促進劑之滲透壓調節劑，並不限於上述，關於該滲透壓，可為於 20℃ 時的滲透壓為 1000mOsm/kg 以上 2000mOsm/kg 以下之物質。

【0021】 藥物層 2 中之浸潤促進劑的含量，係規定藥物的釋出速度。藥物層 2 中之浸潤促進劑的含量愈高，愈促進藥物的釋出。此係由於當浸潤促進劑的含量愈多，唾液往藥物層 2 之浸潤量愈多之故。

藥物層 2 中之浸潤促進劑的含量，係規定本實施形態之口腔內貼附劑 1 的藥效持續時間。本實施形態中，藥物層 2 中之浸潤促進劑的含量，為 20 質量%以上 70 質量%以下範圍之既定含量。

【0022】 浸潤促進劑，在口腔內貼附劑 1 附著於口腔

內使用之狀態下，藉由將唾液吸入藥物層 2 內，可將藥物層 2 的崩解所需之液體(唾液)保持在藥物層 2。亦即，本實施形態中，藉由使含有於藥物層 2 之浸潤促進劑成為滲透壓調節劑，在唾液浸潤於藥物層 2 之狀態下，維持藥物層 2 內部的滲透壓為比藥物層 2 的外部高，使唾液進一步浸潤於藥物層 2 內。此外，藉由使藥物及其他成分溶解於保持在藥物層 2 之唾液，可使藥物層 2 從外側逐漸崩解。

【0023】 藥物層 2，除了藥物及浸潤促進劑之外，可含有賦形劑與黏合劑之至少一種。此外，藥物層 2 亦可視需要含有其他成分。

【0024】 例如，藥物層 2 可含有結晶纖維素、乳糖、乳糖水合物、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、蠟類、精製蟲膠等作為賦形劑。例如，當於藥物層 2 中含有結晶纖維素及乳糖作為賦形劑時，崩解性優異。

結晶纖維素及乳糖之調配比，以質量比計較佳為 1.5：1~2：1。此外，乳糖較佳為水合物。

藥物層 2 中賦形劑的含量，為 67 質量%以上 87 質量%以下範圍之既定含量。

【0025】 此外，例如，藥物層 2 可含有聚乙烯吡咯啉酮(Povidone；又稱聚維酮)、交聯聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素(carmellose)或其鈉鹽、交聯羧甲基纖維素或其鈉鹽、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羧基乙烯基聚合物、澱粉、澱粉衍生物類等作為黏合劑。此等當中，黏合劑特佳為聚乙烯吡咯啉酮、

交聯羧甲基纖維素、及交聯羧甲基纖維素的鈉鹽。

此外，黏合劑所含有之聚乙烯吡咯啉酮，其 K 值較佳約為 90(等級為 K-90)。

【0026】 除了上述賦形劑與黏合劑之外，藥物層 2 於藥物與浸潤促進劑外亦可含有控制藥物的釋出之其他成分、追加的生理活性成分、穩定化劑、著色劑、潤滑劑等。

【0027】 附著層 3 含有當水分(唾液)浸潤時賦予對黏膜之附著性之成分(附著性賦予成分)。

【0028】 附著層 3 可含有聚乙烯吡咯啉酮(Povidone)、羧基乙烯基聚合物、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素或該鈉鹽、澱粉、澱粉衍生物類等作為附著性賦予成分。此等當中，聚乙烯吡咯啉酮與羧基乙烯基聚合物之組合，可藉由親水性的聚乙烯吡咯啉酮所帶來之潤濕性，以及跟隨口腔黏膜的動作之羧基乙烯基聚合物所帶來之膨潤性，而得到極為良好的附著性。

此外，作為附著性賦予成分含有於附著層 3 之聚乙烯吡咯啉酮，其 K 值較佳約為 90(等級為 K-90)。

聚乙烯吡咯啉酮與羧基乙烯基聚合物之調配比，以質量比計較佳為 2：3。此外，乳糖較佳為水合物。

附著層 3 中附著性賦予成分的含量，係根據附著層 3 被要求附著於口腔黏膜之時間來設定。附著層 3 中之附著性賦予成分的含量，較佳例如為附著層 3 全體中的 50 質量%。

【0029】 此外，附著層 3 除了附著性賦予成分之外，可含有賦形劑與黏合劑之至少一種。此外，附著層 3 亦可視需要含有其他成分。

【0030】 例如，附著層 3 可含有麥芽糖醇(Maltitol)、結晶纖維素、乳糖、澱粉、糊精、白糖等作為賦形劑。

麥芽糖醇與結晶纖維素之組合，由於麥芽糖醇為非蝕蝕性且具有適度的清涼感，結晶纖維素因導水效果而提升往口腔黏膜之附著性，故較佳。

麥芽糖醇與結晶纖維素之調配比，以質量比計較佳為 3：2。

此外，乳糖較佳為水合物。

附著層 3 中賦形劑的含量，較佳例如為附著層 3 全體中的 50 質量%。

【0031】 此外，例如，附著層 3 可含有聚乙烯吡咯酮(Povidone)作為黏合劑。

【0032】 接著說明本實施形態之口腔內貼附劑 1 的製造方法之概略內容。

本實施形態之口腔內貼附劑 1，可使用能夠製造 2 層的積層錠劑之一般所知的壓錠裝置來製造。於製造本實施形態之口腔內貼附劑 1 時，首先以第一壓錠壓力將藥物層 2 的成分進行壓錠，接著將附著層 3 的成分積層於藥物層 2 上並以第二壓錠壓力進行壓錠。此時，第二壓錠壓力較第一壓錠壓力大。例子之一，第一壓錠壓力為 50N 以上 150N 以下的既定壓力，第二壓錠壓力為 300N 以上 1000N 以下

的既定壓力。藉由此兩階段的壓錠，可製造出硬度約 20N~70N 的錠劑作為本實施形態之口腔內貼附劑 1。

【0033】 接著說明本實施形態之口腔內貼附劑 1 的作用。

本實施形態之口腔內貼附劑 1，例如貼附於舌下(舌的內側)等口腔黏膜使用。此時，藉由使附著層 3 接觸黏膜，使唾液浸潤於附著層 3，而將附著層 3 固定在黏膜。於本實施形態之口腔內貼附劑 1 固定在口腔黏膜之狀態下，當唾液接觸口腔內貼附劑 1 時，唾液的一部分接觸浸潤促進劑並往藥物層 2 內浸潤。藉此，藥物層 2 逐漸崩解。此外，藥物層 2 所含有之藥物及其他成分溶解或分散於唾液中。藉由使藥物層 2 含有浸潤促進劑，即使唾液往口腔內貼附劑 1 附近的供給減少，亦可將藥物層 2 的崩解所需之唾液保持在藥物層 2 中。因此，即使在服用後就寢等使唾液的供給減少，亦不易使來自藥物層 2 之藥物的釋出量減少。

【0034】 本實施形態之口腔內貼附劑 1 中，來自藥物層 2 之藥物的釋出，不易受到唾液分泌量增減的影響，即使在唾液分泌量減少時亦不易中斷釋出。亦即，本實施形態之口腔內貼附劑 1，即使唾液分泌減少亦可適當維持藥效。

本實施形態中所例示之有唑吡坦酒石酸鹽，為超短時間作用型睡眠導入劑，於睡眠中若藥效結束，有時會於睡眠途中清醒。本實施形態之口腔內貼附劑 1 中，來自藥物層 2 之唑吡坦酒石酸鹽的釋出，即使在唾液分泌量減少之

睡眠時亦可持續進行。因此，於睡眠中可適當維持藥效，並且在藥物層 2 藉由唾液的浸潤而完全崩解後，可使藥效迅速消失。其結果，根據於藥物層 2 中含有唑吡坦酒石酸鹽作為超短時間作用型睡眠導入劑的一例之本實施形態之口腔內貼附劑 1，能夠以在預先設定之長度的睡眠時間中可確實持續藥效，且在起床後不會殘留昏睡氣息之方式進行藥物釋出控制。

【0035】（實驗例 1）

以下係顯示用以說明在口腔內唾液分泌量減少之狀態下，本實施形態之口腔內貼附劑的作用之實驗例。

第 2 圖係顯示實驗例 1 中所使用之處理腔的構成之示意圖。第 3 圖係顯示於實驗例 1 中水分往藥物層的浸潤狀態之照片。第 3 圖所示之各照片，係在將精製水供給至處理腔之時點之 5 分鐘後、10 分鐘後、20 分鐘後、30 分鐘後、及 50 分鐘後，拍攝口腔內貼附劑之照片。第 3 圖之各照片中，上段為於藥物層中含有麥芽糖醇之口腔內貼附劑，中段為於藥物層中含有右旋山梨糖醇之口腔內貼附劑，下段為於藥物層中含有赤藻糖醇之口腔內貼附劑。

【0036】 實驗例 1 中，係使用將口腔內貼附劑之藥物層的崩解所需之水分(唾液)不足之狀態予以模型化後之處理腔。如第 2 圖所示，此實驗例中的處理腔 10，係於容器 11 的底面配置濾紙 12 者。使用此處理腔 10，以使附著層接觸濾紙 12 之方式放置本實施形態之口腔內貼附劑，並使精製水滲入濾紙 12，藉此，介由濾紙使精製水浸潤於口腔

內貼附劑。精製水的量，為於處理腔 10 內可浸潤濾紙 12 之程度。精製水，係以不使精製水直接接觸口腔內貼附劑之方式，從濾紙 12 的周邊供給至濾紙 12。

【0037】 作為口腔內貼附劑的例子，分別使用浸潤促進劑的種類不同之 3 種(實驗例 1-1：麥芽糖醇、實驗例 1-2：右旋山梨糖醇、實驗例 1-3：赤藻糖醇)口腔內貼附劑各 3 個。此等實驗例，係以顯示因浸潤促進劑種類的不同所導致之精製水之浸潤樣態的不同為目的，此實驗例所使用之口腔內貼附劑，為於藥物層中不含有上述唑吡坦酒石酸鹽之安慰劑。第 1 表係顯示各實驗例之藥物層的組成。第 1 表所記載之數字為質量 %。

【0038】 [第 1 表]

成分		實驗例 1-1	實驗例 1-2	實驗例 1-3
賦形劑=結晶纖維素		29	29	29
黏合劑=交聯羧甲基纖維素鈉		20	20	20
滲透壓調整劑	赤藻糖醇	45		
	右旋山梨糖醇		45	
	麥芽糖醇			45
其他成分		5.9	5.9	5.9
藍色 1 號		0.1	0.1	0.1
合計		100	100	100

【0039】 實驗例 1-1 至 1-3 之附著層的組成，係設為賦形劑：50 質量%(麥芽糖醇：30 質量%、結晶纖維素：20

質量%)，附著性賦予成分：50 質量%(羧基乙烯基聚合物：30 質量%、聚乙烯吡咯啉酮 K-90F：20 質量%)。

【0040】 在將精製水供給至處理腔 10 之時點開始之 5 分鐘後、10 分鐘後、20 分鐘後、30 分鐘後、及 50 分鐘後，觀察水分對濾紙 12 上的口腔內貼附劑之浸潤。水分的浸潤，可藉由口腔內貼附劑所含有之著色劑(藍色 1 號)使其可視化。

【0041】 如第 3 圖所示，於藥物層中含有赤藻糖醇作為浸潤促進劑之實驗例 1-1 中，在精製水投入後 20 分鐘，精製水完全浸潤所有的 3 個口腔內貼附劑，於 3 個實驗例中，精製水的浸潤最為快速。於藥物層中含有右旋山梨糖醇作為浸潤促進劑之實驗例 1-2 中，在精製水投入後 30 分鐘，精製水完全浸潤所有的 3 個口腔內貼附劑。於藥物層中含有麥芽糖醇作為浸潤促進劑之實驗例 1-3 中，在精製水投入後 50 分鐘，精製水完全浸潤所有的 3 個口腔內貼附劑。

【0042】 (實驗例 2)

接著顯示實驗例 2，作為關於來自藥物層之藥物釋出量的實驗例。

實驗例 2 中，係使用具備下述第 2 表所示組成的藥物層之實驗例 2-1 至 2-5、以及比較例 2-1 的口腔內貼附劑，顯示時間的經過與藥物釋出量之關係。

【0043】 [第 2 表]

成分		實驗例 2-1	實驗例 2-2	實驗例 2-3	實驗例 2-4	實驗例 2-5	比較例 2-1
藥物=唑吡坦 (Zolpidem) 酒石酸鹽		10	10	10	10	10	10
賦形劑=結晶纖維素		46	36	26	16	0	26
黏合劑=交聯羧甲基纖維素鈉		18	18	18	18	18	18
滲透壓調整劑	赤藻糖醇	20	30	40	50	66	
	麥芽糖醇						40
其他成分		5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9
藍色 1 號		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
合計		100	100	100	100	100	100

【0044】 附著層的組成，係設為與上述實驗例 1 相同。

【0045】 實驗例 2 中，使各例之口腔內貼附劑的附著層接觸於法蘭茲擴散槽(Franz Cell)的薄膜(濾紙)上，並使用溶出試驗第一液(pH1.2)作為溶出試驗液，從口腔內貼附劑的藥物層中使藥物釋出。在試驗開始後 15 分鐘、30 分鐘、60 分鐘、120 分鐘、180 分鐘、300 分鐘、及 420 分鐘之各時點，採集溶出試驗液的一部分，藉由 HPLC 測定藥物濃度。

【0046】 第 4 圖係顯示在試驗開始後 15 分鐘之時點，薄膜(濾紙)上之口腔內貼附劑的狀態之照片。在對含有 40 質量%的赤藻糖醇之實驗例 2-3(第 4 圖 A)與含有 40

質量%的麥芽糖醇作為浸潤促進劑之比較例 2-1(第 4 圖 B) 進行比較時，含有赤藻糖醇之實驗例 2-3 與含有麥芽糖醇之比較例 2-1 相比，溶出試驗液更迅速地浸潤。

【0047】 第 5 圖係顯示於上述實驗例 2-3 與比較例 2-1 中，從試驗開始至 180 分鐘為止測定藥物的累積溶出量之結果的圖表。第 5 圖中，橫軸為從溶出試驗開始之經過時間(min)，縱軸為藥物的累積溶出量(mg)。

【0048】 如第 5 圖所示，在對含有 40 質量%的赤藻糖醇作為浸潤促進劑之實驗例 2-3 與含有 40 質量%的麥芽糖醇作為浸潤促進劑之比較例 2-1 進行比較時，含有赤藻糖醇作為浸潤促進劑之實驗例 2-3 與含有麥芽糖醇之比較例 2-1 相比，藥物的累積溶出量多。亦即，藉由在藥物層中含有赤藻糖醇作為浸潤促進劑，與含有麥芽糖醇時相比，可促進藥物的溶出。此外，不論浸潤促進劑為赤藻糖醇或是麥芽糖醇，每單位時間之藥物溶出量，分別可視為大致呈一定。

【0049】 第 6 圖係顯示於赤藻糖醇的含量互為不同之實驗例 2-1 至實驗例 2-5、以及不含赤藻糖醇之比較例 2-1 中，從試驗開始至 420 分鐘為止測定藥物的累積溶出量之結果的圖表。第 6 圖中，橫軸為從溶出試驗開始之經過時間(min)，縱軸為藥物的累積溶出量(mg)。

如第 6 圖所示，赤藻糖醇相對於藥物層之含量高者，藥物的累積溶出量多。此外，如第 6 圖所示，於赤藻糖醇相對於藥物層之含量為 20 質量%以上 66 質量%以下的範圍

中，每單位時間之藥物釋出量，分別大致呈一定。

【0050】 （實驗例 3）

接著顯示實驗例 3，作為關於本實施形態之口腔內貼附劑於口腔內的官能試驗之實驗例。

實驗例 3 中，係製作下述第 3 表所示之組成的安慰劑錠作為本實施形態之口腔內貼附劑的例子，於就寢前(22 時左右)將口腔內貼附劑貼附於被試驗者的舌下，並評估隔天早上起床時(7 時左右)之口腔內貼附劑的溶解殘留狀態。溶解殘留狀態的評估，係由被試驗者本身從對應於溶解殘留程度之 0 至 5 為止的分數(參考下述第 4 表)中，各自選擇最接近於口腔內貼附劑的溶解殘留狀態之一個分數之方式進行。

【0051】 [第 3 表]

成分		實驗例 3-1	實驗例 3-2	實驗例 3-3	實驗例 3-4	實驗例 3-5	實驗例 3-6	實驗例 3-7	實驗例 3-8
賦形劑=結晶纖維素		29	29	29	29	29	29	29	29
黏合劑=交聯羧甲基纖維素鈉		20	20	20	20				
黏合劑=聚乙 烯吡咯啉酮 K-90F						20	20		
滲透壓調整劑	乳糖水合物	45							66
	赤藻糖醇		45			45		66	
	麥芽糖醇			45			45		
	右旋山梨糖醇				45				
其他成分		5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9
藍色 1 號		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
合計		100	100	100	100	100	100	100	100

【0052】 附著層的組成，係設為與上述實驗例 1 相同。

【0053】 [第 4 表]

附著與溶解殘留狀態	分數
附著層亦完全溶解而消失	0
僅有附著層溶解殘留	1
藥物層僅少量溶解殘留	2
藥物層約 1/3 溶解殘留	3
藥物層約 2/3 溶解殘留	4
藥物層幾乎全量溶解殘留	5

【0054】 官能試驗的結果，如下述第 5 表所示。

【0055】 [第 5 表]

分數	實驗例 3-1	實驗例 3-2	實驗例 3-3	實驗例 3-4	實驗例 3-5	實驗例 3-6	實驗例 3-7	實驗例 3-8
0	2	6	3	5	3	1	2	2
1	3	2	2	4	5	7	3	3
2	0	1	1	0	0	0	3	0
3	2	1	1	0	0	0	0	2
4	1	0	2	1	1	1	0	1
5	0	0	1	0	0	0	0	0
被驗者數	8	10	10	10	9	9	8	8
平均 分數	1.63	0.70	2.00	0.80	1.00	1.22	1.13	1.63

【0056】 如第 5 表所示，於藥物層中含有赤藻糖醇或右旋山梨糖醇作為浸潤促進劑之實驗例 3-2、3-4、3-5、及 3-7，與其他實驗例相比，平均分數低，亦即起床時的溶解殘留少。

【0057】 此外，雖然圖中未顯示，但在製造以三唑苯二氮、唑匹可隆、或艾司佐匹克隆作為藥物取代唑吡坦酒石酸鹽之口腔內貼附劑(分別對應上述實驗例 2-1、2-2、2-3、2-4、2-5、以及比較例 2-1)，並進行與上述實驗例 2 相同之溶出試驗時，含有此等藥物之口腔內貼附劑中，亦顯示出與含有唑吡坦酒石酸鹽之口腔內貼附劑相同之動作。

【0058】 以上係參考圖面詳細說明本發明之一實施

形態及各實驗例，但具體的構成並不限於此等實施形態及實驗例，亦包含在不脫離本發明之主旨的範圍內之設計變更等。

[產業上之可應用性]

【0059】 本發明可妥當適用在口腔內貼附劑。

【符號說明】

【0060】

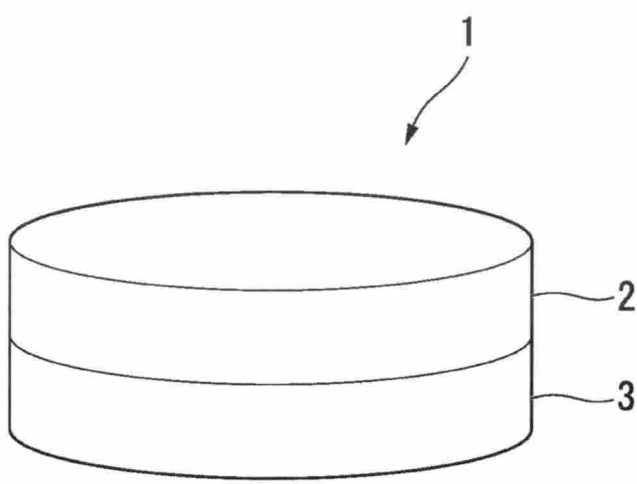
- 1 口腔內貼附劑
- 2 藥物層
- 3 附著層

申請專利範圍

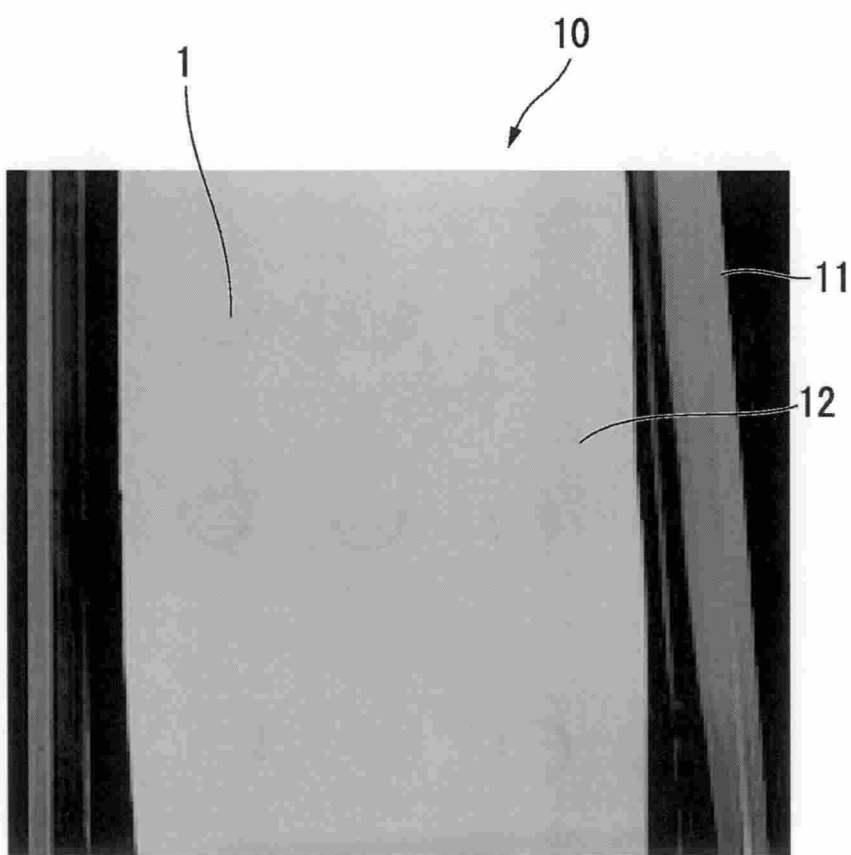
1. 一種口腔內貼附劑，其特徵為具有：
含有藥物與浸潤促進劑之藥物層；以及
含有對黏膜之附著性賦予成分，並固定在前述藥物層之附著層。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之口腔內貼附劑，其中前述浸潤促進劑含有赤藻糖醇與右旋山梨糖醇之至少一種。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之口腔內貼附劑，其中前述浸潤促進劑含有於 20℃ 時的滲透壓為 1000mOsm/kg 以上 2000mOsm/kg 以下之滲透壓調節劑。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之口腔內貼附劑，其中前述藥物層中之前述浸潤促進劑的含量為 20 質量%以上 70 質量%以下。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項所述之口腔內貼附劑，其中前述藥物為超短時間作用型睡眠導入劑。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項所述之口腔內貼附劑，其中前述藥物層含有賦形劑與黏合劑之至少一種。
7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項所述之口腔內貼附劑，其中前述附著層含有賦形劑與黏合劑之至少一種。
8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項所述之口腔

內貼附劑，其中前述附著性賦予成分含有聚乙炔吡咯
啉酮(Povidone)與羧基乙炔基聚合物之至少一種。

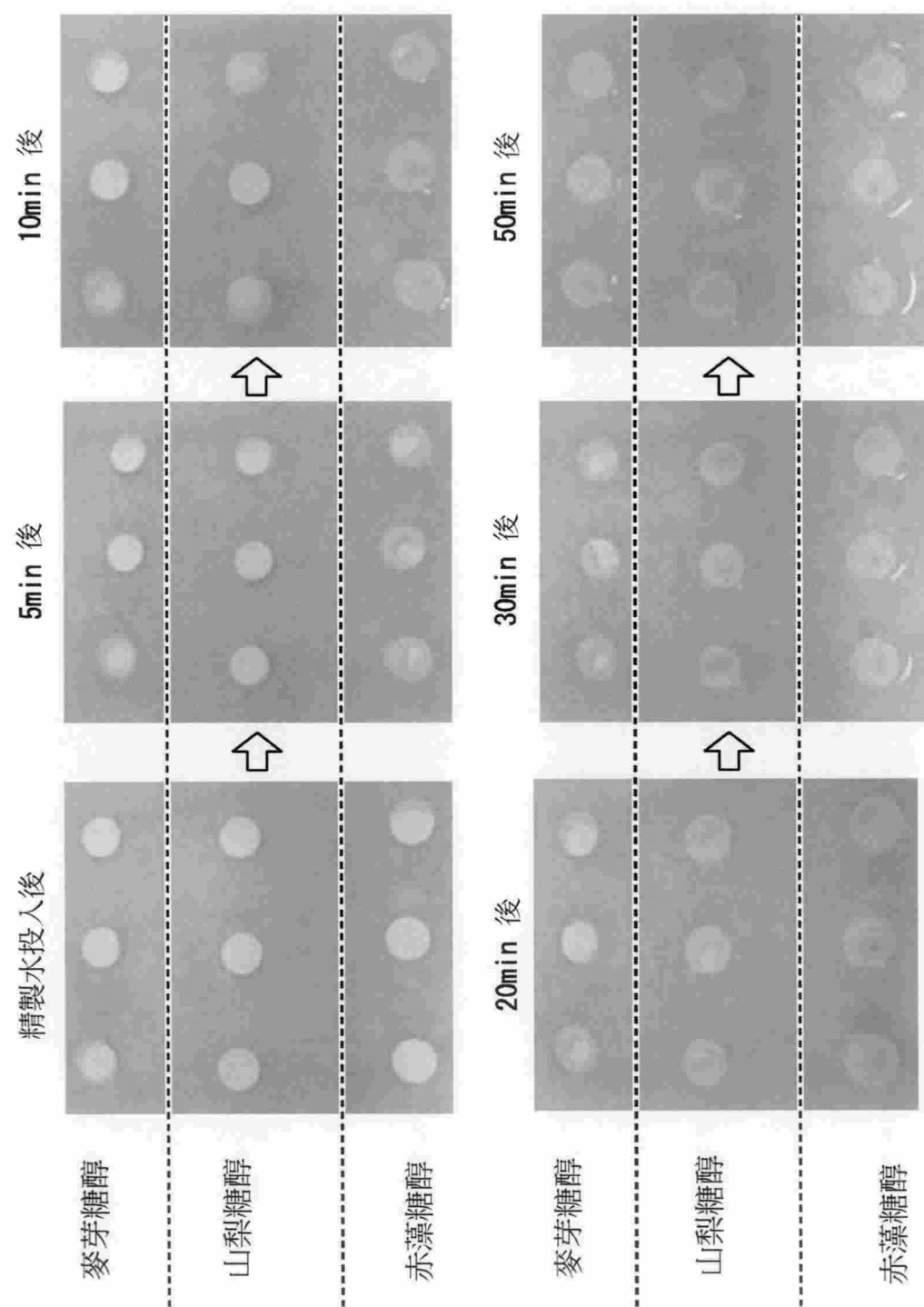
圖式



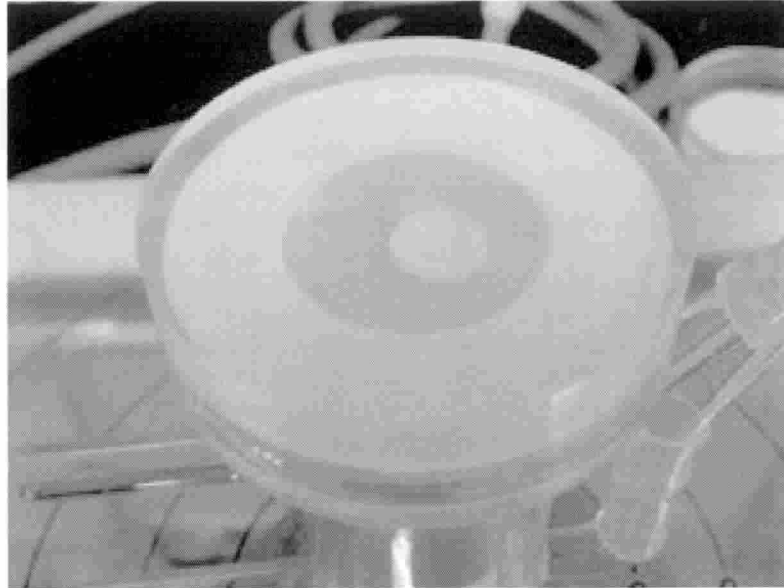
第1圖



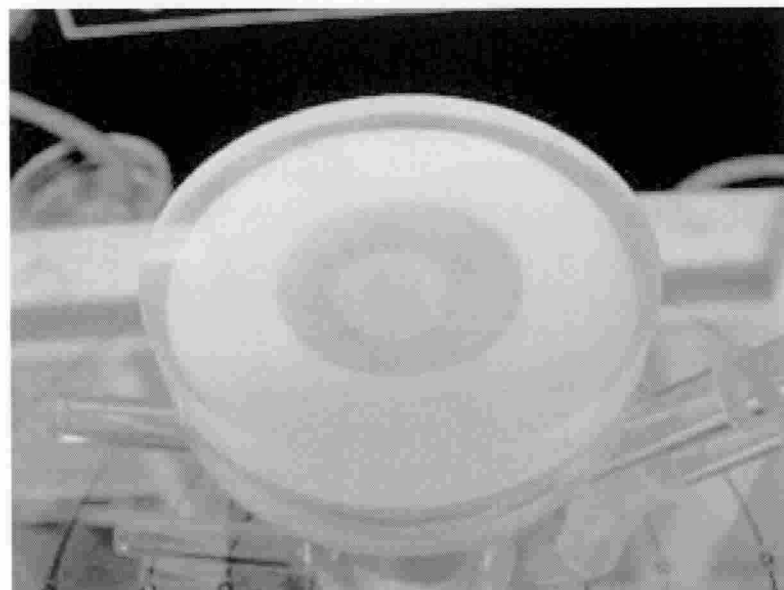
第2圖



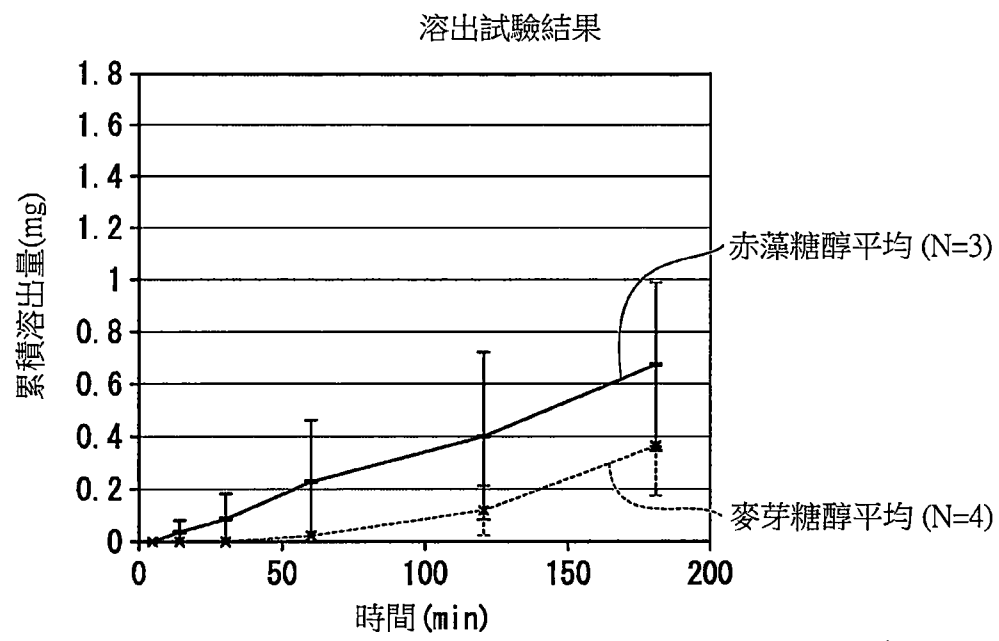
第3圖



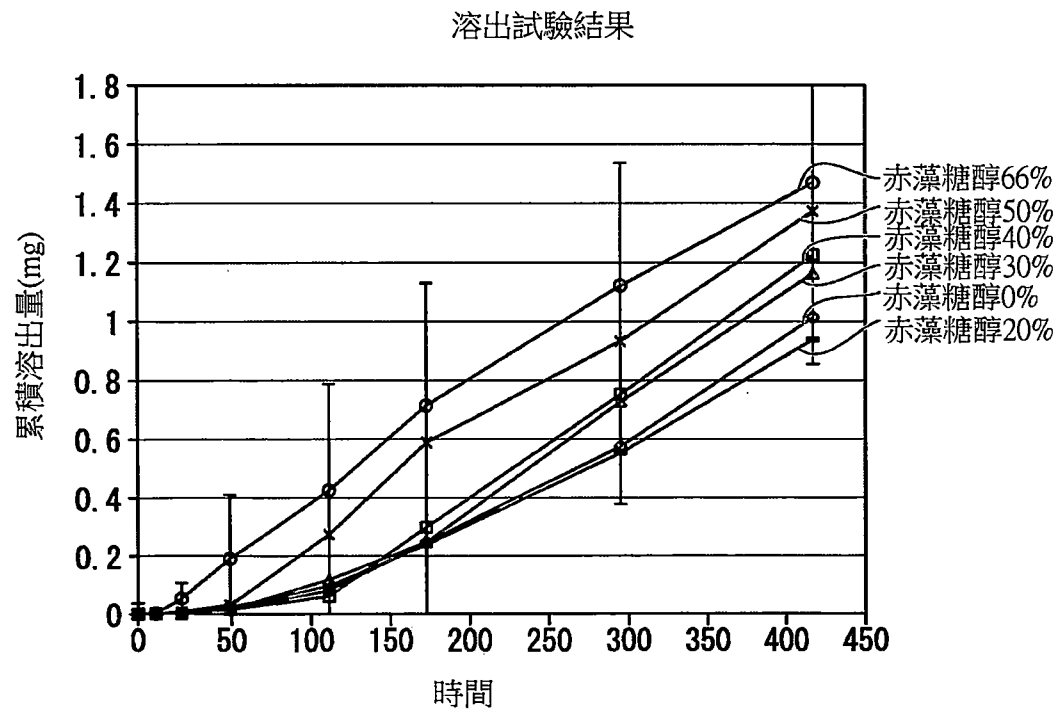
第4A圖



第4B圖



第5圖



第6圖