

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6445559号
(P6445559)

(45) 発行日 平成30年12月26日 (2018.12.26)

(24) 登録日 平成30年12月7日 (2018.12.7)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
A 6 1 K 9/70 (2006.01)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)
A 6 1 K 47/32 (2006.01)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 9/70
 A 6 1 K 47/36
 A 6 1 K 47/32
 A 6 1 K 47/38

請求項の数 25 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-535245 (P2016-535245)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月19日 (2015.6.19)
 (65) 公表番号 特表2017-520508 (P2017-520508A)
 (43) 公表日 平成29年7月27日 (2017.7.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2015/006223
 (87) 国際公開番号 W02015/199380
 (87) 国際公開日 平成27年12月30日 (2015.12.30)
 審査請求日 平成30年3月16日 (2018.3.16)
 (31) 優先権主張番号 10-2014-0077569
 (32) 優先日 平成26年6月24日 (2014.6.24)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 516158116
 ウーシン ラボタチ カンパニー, リミテ
 ッド
 WOOSHIN LABOTTACH C
 O., LTD.
 大韓民国 08390 ソウル, グローグ
 , デジタルーロ 288, 1907
 1907, 288, Digital-r
 o, Guro-gu, Seoul 083
 90, Republic of Kore
 a
 (74) 代理人 100077012
 弁理士 岩谷 龍

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タダラフィルを含む口腔内崩壊フィルム製剤およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分としてタダラフィルおよびフィルム形成剤としてプルランとポリビニルピロリ
 ドンとの組み合わせを含む、口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項 2】

前記タダラフィルが、40 μm以下の d_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求
 項 1 に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項 3】

前記タダラフィルが、5 ないし 25 μmの範囲の d_{90} 粒子サイズを有することを特徴
 とする請求項 2 に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項 4】

前記プルランが、50,000 ないし 200,000 の範囲の重量平均分子量を有する
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項 5】

前記ポリビニルピロリドンが、700,000 ないし 2,500,000 の範囲の重量
 平均分子量を有することを特徴とする請求項 1 に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項 6】

タダラフィル、プルランおよびポリビニルピロリドンの重量比が、1:1.8~2.5
 :0.8~1.3であることを特徴とする請求項 1 に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項 7】

10

20

タダラフィル、プルランおよびポリビニルピロリドンの重量比が、1 : 2 : 1であることを特徴とする請求項6に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項8】

溶解補助剤としてヒドロキシプロピルセルロースをさらに含む、請求項1に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項9】

前記ヒドロキシプロピルセルロースが、口腔内崩壊フィルム製剤の総重量に対して、1.5 ~ 3% (w/w) で存在することを特徴とする請求項8に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項10】

界面活性剤、可塑剤、甘味剤、着香剤、および着色剤からなる群から選択される1種以上の薬学的に許容可能な添加剤をさらに含む、請求項1 ~ 9のうちいずれか1項に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項11】

前記界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムであり；前記可塑剤がポリエチレングリコールであり；および前記甘味剤がスクラロースとマンニトールとの混合物であることを特徴とする請求項10に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項12】

単位製剤当たりタダラフィル15 ~ 20% (w/w)、プルラン30 ~ 40% (w/w)、ポリビニルピロリドン15 ~ 20% (w/w)、ヒドロキシプロピルセルロース1.5 ~ 3% (w/w)、界面活性剤0.3 ~ 1.0% (w/w)、可塑剤3 ~ 7% (w/w)、甘味剤18 ~ 23% (w/w)、着香剤1.5 ~ 3% (w/w)、および着色剤1.5 ~ 3% (w/w)を含む、請求項11に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項13】

単位製剤当たりタダラフィル20 mg、プルラン40 mg、ポリビニルピロリドン20 mg、ヒドロキシプロピルセルロース2 mg、界面活性剤0.5 mg、可塑剤5 mg、甘味剤22 mg、着香剤2 mg、および着色剤2 mgを含む、請求項11に記載の口腔内崩壊フィルム製剤。

【請求項14】

(a) タダラフィル、プルラン、ポリビニルピロリドン、任意に溶解補助剤、および薬学的に許容可能な添加剤をエタノールまたはエタノールと水との混合物中に溶解または分散させて溶液または分散液を形成する工程；および

(b) 工程(a)で得られた溶液または分散液を疎水性フィルムの上に塗布した後、その結果物を乾燥する工程

を含む、口腔内崩壊フィルム製剤の製造方法。

【請求項15】

前記タダラフィルが、40 μm以下の d_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項14に記載の製造方法。

【請求項16】

前記タダラフィルが、5ないし25 μmの範囲の d_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項15に記載の製造方法。

【請求項17】

前記プルランが、50,000ないし200,000の範囲の重量平均分子量を有することを特徴とする請求項14に記載の製造方法。

【請求項18】

前記ポリビニルピロリドンが、700,000ないし2,500,000の範囲の重量平均分子量を有することを特徴とする請求項14に記載の製造方法。

【請求項19】

タダラフィル、プルランおよびポリビニルピロリドンの重量比が、1 : 1.8 ~ 2.5 : 0.8 ~ 1.3であることを特徴とする請求項14に記載の製造方法。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

前記溶解補助剤が、ヒドロキシプロピルセルロースであることを特徴とする請求項 14 に記載の製造方法。

【請求項 21】

前記ヒドロキシプロピルセルロースが、口腔内崩壊フィルム製剤の総重量に対して、1.5 ~ 3% (w/w) で使用されることを特徴とする請求項 20 に記載の製造方法。

【請求項 22】

前記薬学的に許容可能な添加剤が、界面活性剤、可塑剤、甘味剤、着香剤、および着色剤からなる群から選択される 1 種以上であることを特徴とする請求項 14 に記載の製造方法。

10

【請求項 23】

前記界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムであり；前記可塑剤がポリエチレングリコールであり；および前記甘味剤がスクラロースとマンニトールとの混合物であることを特徴とする請求項 22 に記載の製造方法。

【請求項 24】

前記エタノールと水との混合物中でエタノールと水との重量比が、1 : 2.5 ~ 5.0 であることを特徴とする請求項 14 に記載の製造方法。

【請求項 25】

前記工程 (b) が、工程 (a) で得られた溶液または分散液を脱気して気泡を除去し、得られる溶液または分散液を疎水性フィルムの上に塗布した後、その結果物を乾燥することによって行われることを特徴とする請求項 14 に記載の製造方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有効成分としてタダラフィルを含む口腔内崩壊フィルム製剤およびその製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、フィルム形成剤としてプルランとポリビニルピロリドンとの組み合わせを含むタダラフィル含有口腔内崩壊フィルム製剤およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

30

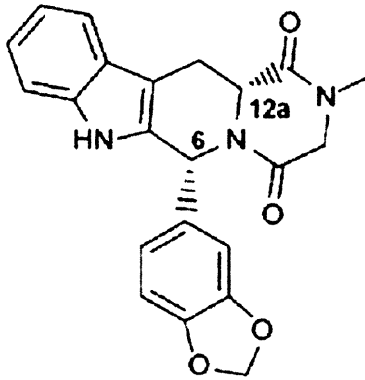
勃起不全 (ED) は、成人男性の約 10% で発生する一般的な疾患であり、世界的に約 1 億 5 千万人、米国で 3 千万人および韓国で 250 万 ~ 300 万人が患っていると報告されている。社会の老化現象による老人人口の増加、社会の産業化および急激な変化でのストレスおよび過労に起因して、勃起障害を患っている患者数が急激に増加する傾向がある。2020 年には、患者数が 3 億人以上になり、今より 2 倍以上になると予想される。

【0003】

タダラフィルは、下記構造を有し、その化学名は、(6R, 12aR) - 6 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - ピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオンである。タダラフィルは、サイクリックグアナシン 3', 5' - ーリン酸ホスホジエステラーゼ 5 型 (cGMP PDE5) の阻害剤として作用し、これはシルデナフィル (バイアグラ、Viagra) およびバルデナフィル (レビトラ、Levitra) と類似するが、PDE5 / PDE6 の選択性がシルデナフィルより優れるので、最近 ED 治療用物質として注目されている。

40

【化 1】



10

【0004】

一方、最近ED薬物が使用される状況、携帯性などを考慮して、丸剤、カプセル剤などの既存の経口製剤の代わりに、フィルム製剤に適用しようとする研究が行われている。フィルム製剤において、薬物を嚥下することまたは飲むことが困難である患者も、簡単に服用することができ、また水なしで経口投与することができる薬物であるというメリットを有する。一般的に、フィルム製剤の場合、有効成分は、有効成分の溶解なしで分散または懸濁によって製造されるので、タダラフィルのような難水溶性物質をフィルム製剤に製造することがより効果的であることができる。

20

【0005】

しかし、タダラフィルは、BCS（生物薬剤学的分類システム、Biopharmaceutics Classification System）クラスIIまたはIVに属する非常に低い溶解度を有する薬物である。実質的に水不溶性であり、メタノール、エタノールおよびアセトンのようないくつかの有機溶媒に、ただ少量が溶解されると報告されている。特に、タダラフィル含有口腔内崩壊フィルム製剤のポリマーベース中で、ポリマーマトリックスとタダラフィルとの結合が原因になって、タダラフィルの溶出率が減少される問題がある。したがって、タダラフィル含有口腔内崩壊フィルム製剤を製造することにおいて、その溶出率を上げるために薬物（有効成分）の溶解度を増加させることが最も重要である。この点について、難溶性活性物質の溶解度を改良するための方法の1つは、物質を粉碎または微細化することによって活性物質の粒子表面積を増加させることである（WO 01/08688）。さらに詳しくは、タダラフィルの粒子サイズは、目指した溶解度または放出性に到達するように40 μm以下に減少させるべきであり、40 μm以下の粒子サイズを有するタダラフィルが市販用錠剤（シアリス錠）に用いられる。

30

【0006】

一方、タダラフィル含有口腔内崩壊フィルム製剤は、市販されている錠剤（すなわち、シアリス錠）と生物学的に同等であることが好ましい。また、口腔内崩壊フィルム製剤の特性（すなわち、迅速な崩壊）によって発生することができる実質的な口腔吸収（buccal absorption）が、ないことが要求される。しかし、口腔内崩壊フィルム製剤のポリマーベースにしたがって、得られる製剤は、全く異なる溶出パターンを示すだけでなく、低い安定性問題も引き起こす。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明者は、口腔吸収（buccal absorption）を示さないながら、タダラフィル含有錠剤と生物学的同等性を示す口腔内崩壊フィルム製剤を開発するために多様な研究を行った。特に、本発明者は、多様なポリマーベース（すなわち、フィルム形成剤）を用いて、タダラフィルの薬物動態学的特性、安定性などを評価した。驚くべきことに、本発明者は、特定のフィルム形成剤の組み合わせ、すなわち、プルランとポリビニルピロリドンとの組み合わせが、フィルム形成剤として用いられる場合、得られる口腔内崩

50

壊フィルム製剤が、口腔吸収 (b u c c a l a b s o r p t i o n) を示さないながら、タダラフィル含有錠剤と生物学的同等性を示すだけではなく、優れた安定性を示すことを見出した。

【 0 0 0 8 】

したがって、本発明の目的は、フィルム形成剤としてプルランとポリビニルピロリドンとの組み合わせを含む、タダラフィル含有口腔内崩壊フィルム製剤を提供することである。

【 0 0 0 9 】

また、本発明の別の目的は、前記タダラフィル含有口腔内崩壊フィルム製剤の製造方法を提供することである。

【 発明を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

本発明の一態様によって、有効成分としてタダラフィルおよびフィルム形成剤としてプルランとポリビニルピロリドンとの組み合わせを含む、口腔内崩壊フィルム製剤が、提供される。

【 0 0 1 1 】

本発明の口腔内崩壊フィルム製剤において、前記タダラフィルは、 $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下の d_{90} 粒子サイズを有してもよく、好ましくは 5 ないし $25\text{ }\mu\text{m}$ の範囲の d_{90} 粒子サイズを有してもよい。また、前記プルランは、 $50,000$ ないし $200,000$ の範囲の重量平均分子量を有してもよく、また前記ポリビニルピロリドンは、 $700,000$ ないし $2,500,000$ の範囲の重量平均分子量を有してもよい。一実施形態において、タダラフィル、プルランおよびポリビニルピロリドンの重量比は、 $1:1.8\sim2.5:0.8\sim1.3$ であってもよく、好ましくは $1:2:1$ であってもよい。

【 0 0 1 2 】

本発明の口腔内崩壊フィルム製剤は、溶解補助剤としてヒドロキシプロピルセルロースをさらに含んでもよい。前記ヒドロキシプロピルセルロースは、口腔内崩壊フィルム製剤の総重量に対して、 $1.5\sim3\%$ (w / w) で存在してもよい。

【 0 0 1 3 】

本発明の口腔内崩壊フィルム製剤は、界面活性剤、可塑剤、甘味剤、着香剤、および着色剤からなる群から選択される1種以上の薬学的に許容可能な添加剤をさらに含んでもよい。一実施形態において、前記界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムであり；前記可塑剤はポリエチレングリコールであり；および前記甘味剤はスクラロースとマンニトールとの混合物であってもよい。

【 0 0 1 4 】

本発明の一実施形態において、単位製剤当たりタダラフィル $15\sim20\%$ (w / w) 、プルラン $30\sim40\%$ (w / w) 、ポリビニルピロリドン $15\sim20\%$ (w / w) 、ヒドロキシプロピルセルロース $1.5\sim3\%$ (w / w) 、界面活性剤 $0.3\sim1.0\%$ (w / w) 、可塑剤 $3\sim7\%$ (w / w) 、甘味剤 $18\sim23\%$ (w / w) 、着香剤 $1.5\sim3\%$ (w / w) 、および着色剤 $1.5\sim3\%$ (w / w) を含む、口腔内崩壊フィルム製剤が提供される。本発明の別の実施形態において、単位製剤当たりタダラフィル 20 mg 、プルラン 40 mg 、ポリビニルピロリドン 20 mg 、ヒドロキシプロピルセルロース 2 mg 、界面活性剤 0.5 mg 、可塑剤 5 mg 、甘味剤 22 mg 、着香剤 2 mg 、および着色剤 2 mg を含む、口腔内崩壊フィルム製剤が提供される。

【 0 0 1 5 】

本発明の別の態様によって、

(a) タダラフィル、プルラン、ポリビニルピロリドン、任意に溶解補助剤、および薬学的に許容可能な添加剤をエタノールまたはエタノールと水との混合物中に溶解または分散させて溶液または分散液を形成する工程；および

(b) 工程 (a) で得られた溶液または分散液を疎水性フィルムの上に塗布した後、その結果物を乾燥する工程

10

20

30

40

50

を含む、口腔内崩壊フィルム製剤の製造方法が提供される。

【0016】

本発明の製造方法において、前記エタノールと水との混合物中でエタノールと水との重量比は1:2.5~5.0であってもよい。また、前記工程(b)は、工程(a)で得られた溶液または分散液を脱気して気泡を除去し、得られる溶液または分散液を疎水性フィルムの上に塗布した後、その結果物を乾燥することによって行われてもよい。

【発明の効果】

【0017】

本発明の口腔内崩壊フィルム製剤は、口腔吸収(buccal absorption)を示さないながら、タダラフィル含有錠剤と生物学的同等性を示すように製剤化されることができ、また、本発明の口腔内崩壊フィルム製剤は、優れた安定性を示す。

10

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】実施例で製造された口腔内崩壊フィルム製剤および比較製剤の比較溶出試験の結果を示すグラフである。

【図2】本発明の口腔内崩壊フィルム製剤および比較製剤を投与することによる血漿中濃度プロファイルを示すグラフである。

【図3】フィルム形成剤としてプルランのみを含む口腔内崩壊フィルム製剤；および比較製剤を投与することによる血漿中濃度プロファイルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

20

【0019】

本発明は、有効成分としてタダラフィルおよびフィルム形成剤としてプルランとポリビニルピロリドンとの組み合わせを含む、口腔内崩壊フィルム製剤を提供する。

【0020】

本発明の口腔内崩壊フィルム製剤において、有効成分として用いられるタダラフィルは、治療上有効な量で、例えば口腔内崩壊フィルム製剤の単位製剤当たり1ないし40mgの範囲量で用いられてもよく、好ましくは約20mgで用いられてもよい。前記タダラフィルは、40μm以下の d_{90} 粒子サイズを有してもよく、好ましくは5ないし25μmの範囲の d_{90} 粒子サイズを有してもよい。

【0021】

30

本発明の口腔内崩壊フィルム製剤は、フィルム形成剤としてプルランとポリビニルピロリドンとの組み合わせを含む。前記プルランとポリビニルピロリドンとの組み合わせが、フィルム形成剤として用いられる場合、得られる口腔内崩壊フィルム製剤が、口腔吸収を示さないながら、タダラフィル含有錠剤と生物学的同等性を示すだけではなく、優れた安定性も示すことが本発明によって見出された。前記プルランは、50,000ないし200,000の範囲の重量平均分子量を有してもよく、好ましくは80,000ないし150,000の範囲の重量平均分子量を有してもよい。また、前記ポリビニルピロリドンは、700,000ないし2,500,000の範囲の重量平均分子量を有してもよく、好ましくは800,000ないし2,000,000の範囲の重量平均分子量を有してもよい。タダラフィル含有錠剤と生物学的同等性を示すように製剤化するために、タダラフィル、プルランおよびポリビニルピロリドンの重量比は、好ましくは1:1.8~2.5:0.8~1.3であり、さらに好ましくは1:2:1である。

40

【0022】

本発明の口腔内崩壊フィルム製剤は、溶解補助剤としてヒドロキシプロピルセルロースをさらに含んでもよい。前記ヒドロキシプロピルセルロースは、タダラフィルとフィルム形成剤との相互作用を最適化させ、製造過程でフィルム形成剤を含有する溶液中のタダラフィルの溶解度を増加させ、その均一性を増加させる。前記ヒドロキシプロピルセルロースは、口腔内崩壊フィルム製剤の総重量に対して、1.5~3%(w/w)で存在してもよい。

【0023】

50

必要に応じて、本発明の口腔内崩壊フィルム製剤は、薬学的に許容可能な添加剤をさらに含んでもよい。例えば、前記薬学的に許容可能な添加剤は、界面活性剤、可塑剤、甘味剤、着香剤、および着色剤からなる群から１種以上選択されてもよい。

【００２４】

前記界面活性剤の例は、ラウリル硫酸ナトリウム、スクロースエステル（例えば、DubSE 11S、DubSE XS、など）を含み、好ましくはラウリル硫酸ナトリウムを含む。前記界面活性剤は、製剤の総重量に対して、０．３ないし１．０％（w/w）の範囲の量で用いられてもよく、好ましくは０．４ないし０．６％（w/w）の範囲の量で用いられてもよいが、これらに限定されない。

【００２５】

前記可塑剤の例は、ポリエチレングリコール、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、グリセリン、プロピレングリコール、澱粉シロップ（starch syrup）、グリセリン、トリアセチン、オレイン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、中鎖脂肪酸などを含み、好ましくはポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール 200）を含む。前記可塑剤は、例えば、製剤の総重量に対して、３ないし７％（w/w）の範囲の量で用いられてもよく、好ましくは３ないし５％（w/w）の範囲の量で用いられてもよいが、これらに限定されない。

【００２６】

前記甘味剤の例は、スクラロース、マンニトール、マルトース、フルクトース、ガラクトオリゴ糖、ガラクトース、フラクトオリゴ糖、デキストリン、ネオヘスペリジン、乳糖、グルコース、ソルビトール、キシリトール、イノシトール、アスパルテム、ステビオシド、アセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム、レモンオイルなどを含み、好ましくはスクラロースとマンニトールとの組み合わせを含む。前記甘味剤は、例えば、製剤の総重量に対して、１８ないし２３％（w/w）の範囲の量で用いられてもよく、好ましくは１９ないし２１％（w/w）の範囲の量で用いられてもよいが、これらに限定されない。

【００２７】

前記着香剤の例は、果実フレーバ、ペパーミントフレーバ、オレンジフレーバなどの経口医薬製剤で通常用いられる成分を制限なしで含む。また、前記着色剤の例は、天然色素、タール色素、青色１号などの経口医薬製剤で通常用いられる成分を制限なしで含む。前記着香剤および着色剤は、適切な量で用いられてもよく、当業者によって適切に決定されることができる。

【００２８】

本発明の一実施形態において、単位製剤当たりタダラフィル１５～２０％（w/w）、プルラン３０～４０％（w/w）、ポリビニルピロリドン１５～２０％（w/w）、ヒドロキシプロピルセルロース１．５～３％（w/w）、界面活性剤０．３～１．０％（w/w）、可塑剤３～７％（w/w）、甘味剤１８～２３％（w/w）、着香剤１．５～３％（w/w）、および着色剤１．５～３％（w/w）を含む、口腔内崩壊フィルム製剤が提供される。本発明の別の一実施形態において、単位製剤当たりタダラフィル２０mg、プルラン４０mg、ポリビニルピロリドン２０mg、ヒドロキシプロピルセルロース２mg、界面活性剤０．５mg、可塑剤５mg、甘味剤２２mg、着香剤２mg、および着色剤２mgを含む、口腔内崩壊フィルム製剤が提供される。

【００２９】

本発明は、また前記口腔内崩壊フィルム製剤の製造方法を提供する。すなわち、本発明は、（a）タダラフィル、プルラン、ポリビニルピロリドン、選択的に溶解補助剤、および薬学的に許容可能な添加剤をエタノールまたはエタノールと水との混合物中に溶解または分散させて溶液または分散液を形成する工程；および（b）工程（a）で得られた溶液または分散液を疎水性フィルムの上に塗布した後、その結果物を乾燥する工程を含む、口腔内崩壊フィルム製剤の製造方法を提供する。

【００３０】

工程 (a) で、前記タダラフィルは、 $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下の d_{90} 粒子サイズを有してもよく、好ましくは 5 ないし $25\text{ }\mu\text{m}$ の範囲の d_{90} 粒子サイズを有してもよい。前記プルランは、 $50,000$ ないし $200,000$ の範囲の重量平均分子量を有してもよく、好ましくは $80,000$ ないし $150,000$ の範囲の重量平均分子量を有してもよい。前記ポリビニルピロリドンは、 $700,000$ ないし $2,500,000$ の範囲の重量平均分子量を有してもよく、好ましくは $800,000$ ないし $2,000,000$ の範囲の重量平均分子量を有してもよい。また、前記タダラフィル、プルランおよびポリビニルピロリドンの重量比は、好ましくは $1:1.8\sim2.5:0.8\sim1.3$ であり、さらに好ましくは $1:2:1$ である。前記溶解補助剤は、ヒドロキシプロピルセルロースであってもよく、口腔内崩壊フィルム製剤の総重量に対して、 $1.5\sim3\%$ (w/w) で用いられてもよい。前記薬学的に許容可能な添加剤は、界面活性剤、可塑剤、甘味剤、着香剤、および着色剤からなる群から 1 種以上選択されてもよい。前記例および含量は、上記した通りである。工程 (a) で用いられる前記エタノールと水との混合物中でエタノールと水との重量比は、 $1:2.5\sim5.0$ であってもよく、好ましくは約 $1:3$ であってもよい。

【0031】

工程 (b) は、工程 (a) で得られた溶液または分散液を脱気して気泡を除去する工程をさらに含んでもよい。すなわち、前記工程 (b) は、工程 (a) で得られた溶液または分散液を脱気して気泡を除去し、得られる溶液または分散液を疎水性フィルムの上に塗布した後、その結果物を乾燥することによって行われてもよい。前記脱気は、例えば真空下で行われてもよい。前記疎水性フィルムは、口腔内崩壊フィルム製剤の分野で通常用いられるプラスチックフィルム、例えばシリコン処理したポリエチレンテレフタレートフィルム (*siliconized PET film*) を含む。前記乾燥は、通常の方法にしたがって行ってもよく、例えば 50 ないし 100 の範囲の温度で行ってもよい。

【0032】

本発明によって得られる前記口腔内崩壊フィルム製剤は、 100 ないし $120\text{ }\mu\text{m}$ の範囲の厚さを有するように製造してもよく、前記厚さは、例えば、分散液の中のフィルム形成剤の含量を調整することによって制御してもよい。また、本発明によって得られる前記口腔内崩壊フィルム製剤は、例えば、アルミニウムフویلを用いて包装してもよい。

【0033】

以下、実施例および実験例により本発明についてさらに詳細に説明する。しかし、これら実施例および実験例は、本発明を例示的に説明するためのものであり、本発明の範囲はこれらによって制限されるものではない。

【実施例】

【0034】

実施例：口腔内崩壊フィルム製剤の製造

表1で示された成分および含量にしたがって、タダラフィルを含有する口腔内崩壊フィルム製剤を製造した。表1の含量は、 7.5 cm^2 のサイズに切断した単位製剤中の含量 (mg) を示す。

【0035】

表1のそれぞれの成分を、エタノールと水との混合物 ($3:1$ の重量比；タダラフィルの約 16 倍含量で) 中に均一に混合させた。約 $15\text{ }\mu\text{m}$ の d_{90} 粒子サイズを有するタダラフィル原料を製造に使用した。それぞれ得られた分散液を、真空下で約 5 時間パドルで攪拌して、気泡を除去した。前記脱気した分散液を、シリコン処理したポリエチレンテレフタレートフィルム (*SKC polyester film Inc.* 社製) の上に一定の厚さで塗布した後、熱風乾燥を行った。得られた製剤を、 7.5 cm^2 サイズに切断して、口腔内崩壊フィルム製剤を製造した (厚さ：約 $120\text{ }\mu\text{m}$) 。

【表 1】

成分	含量 (7.5 cm ² , mg)			
	1-1	1-2	1-3	1-4
タダラフィル	20.00	20.00	20.00	20.00
プルラン	40.00	—	—	60.00
ポリビニルピロリドン (PVP k-90)	20.00	40.00	60.00	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	20.00	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース (Klucel-Exf)	2.00	2.00	2.00	2.00
ラウリル硫酸ナトリウム	0.50	0.50	0.50	0.50
ポリエチレングリコール (PEG 200)	5.00	5.00	5.00	5.00
スクラロース	2.00	2.00	2.00	2.00
マンニトール	20.00	20.00	20.00	20.00
オレンジフレーバ	2.00	2.00	2.00	2.00
青色 1 号 (0.1% 溶液)	2.00	2.00	2.00	2.00
総計	113.50	113.50	113.50	113.50

10

【0036】

実験例 1：口腔吸収試験

20

実施例 1 - 1 で製造された口腔内崩壊フィルム製剤を口腔内で 30 秒間溶解させた後、吐き出した。血液サンプルを 0、2、5、10、20、40 分および 1 時間に採取した後、LC-MS-MS 方法で分析して口腔吸収 (buccal absorption) 試験を行った。その結果を下記表 2 に示す。表 2 の含量は、それぞれのタダラフィルの血中濃度を示す。

【表 2】

時間 (分)	含量 (ng/ml)
0	0.00
2	0.00
5	0.00
10	0.00
20	0.00
40	0.00
60	0.00

30

表 2 に示すように、本発明の口腔内崩壊フィルム製剤において、口腔吸収は観察されなかった。

【0037】

実験例 2：溶出試験

40

実施例 1 - 1 ないし 1 - 3 で製造されたそれぞれの口腔内崩壊フィルム製剤 (n = 6) の溶出試験を、米国薬局方にしたがって、シンカーを使用して行った。比較製剤として、シアリス 20 mg 錠を使用した。溶出溶媒として、0.5% ラウリル硫酸ナトリウムを含有するリン酸緩衝液 1000 ml を使用して、それぞれのパドルを 50 rpm で回転しながら 37 で 45 分間溶出試験を行った。それぞれのタダラフィルの含量は、下記条件下で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した。

- カラム：EnduroSil、C18、250 mm × 4.6 mm、5 μm、120

- カラム温度：40

- 流速：1.0 ml / 分

- 注入量：20 μL

50

- 移動相：アセトニトリルおよび溶液 A（45：55、v/v）

溶液 A は、精製水とトリフルオロ酢酸（1.0 ml）とを混合した後、精製水を加えて最終容積 1000 ml になるように製造した。

- 検出器：UV 検出器
- 波長：285 nm

【0038】

前記溶出試験の結果を図 1 で示した。米国食品医薬品局は、45 分以内に 85 % 以上のタ
ダフィルが溶出されることを勧告している。図 1 の結果は、実施例 1 - 1 の製剤および
比較製剤が、前記要求を満たしていることを示す。比較製剤が、実施例 1 - 1 の製剤より
相対的に低い溶出率を示したが、これは有効期間経過（shelf life elapse）からである
と推定される。これに対して、フィルム形成剤として、ポリビニルピロリドンとヒドロキ
シプロピルメチルセルロースとの組み合わせを使用して製造した実施例 1 - 2 の製剤；お
よびフィルム形成剤として、ポリビニルピロリドンのみを使用して製造した実施例 1 - 3
の製剤は、顕著に低い溶出率を示した。

10

【0039】

実験例 3：安定性試験

実施例 1 - 1 で製造した口腔内崩壊フィルム製剤を 6 ヶ月間 40 °C および 75 % 相対湿
度の条件下で維持しながら、安定性試験を行った。分解産物、総分解産物、崩解時間、お
よび 45 分での溶出率を測定して、安定性を評価した。分解産物および総分解産物は、下
記の条件下で EP 7.4 にしたがって測定した。

20

- カラム：Enduro Sil、C18、250 mm × 4.6 mm、5 μm、1200

- カラム温度：40 °C
- 流速：1.0 ml/min
- 注入量：20 μL
- 移動相：

移動相 A は、精製水とトリフルオロ酢酸（1.0 ml）とを混合した後、精製水を加えて最終容積が 1000 ml になるように製造した。

移動相 B：アセトニトリル

【表 3】

30

時間（分）	移動相 A	移動相 B
0 - 3	85	15
3 - 30	85 → 5	15 → 95
30 - 33	5	95
33 - 35	85	15
35 - 40	85	15

40

- 検出器：UV 検出器
- 波長：285 nm

【0040】

崩解時間は、ディスクを使用せずに、EP 7.4 にしたがって標準アセンブリー（s
tandard assemblies）を用いて、37 °C の精製水（900 ml）で測
定した。45 分での溶出率は、実験例 2 と同一の方法にしたがって測定した。その結果を
下記表 4 に示す。

【表 4】

	0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
分解産物 (NMT 0.1%)	<0.05%	<0.05%	<0.05%
総分解産物 (NMT 0.5%)	<0.05%	<0.05%	<0.05%
崩解時間	20秒	19秒	22秒
4 5 分での溶出率	100.7%	98.5%	97.0%

表 4 に示すように、本発明の口腔内崩壊フィルム製剤は、6 ヶ月間加速条件（40、75% 相対湿度）下で維持した場合、実質的な変化を示さなかった。

【0041】

実験例 4：生物学的同等性試験

実施例 1 - 1 で製造した口腔内崩壊フィルム製剤および比較製剤（すなわち、シアリス 20 mg 錠）を用いて、生物学的同等性試験を行った。詳細には、実施例 1 - 1 の口腔内崩壊フィルム製剤を、絶食させたボランティア（n = 8）に口腔投与した。ボランティアには、口腔で製剤を完全に溶解した後、嚥下させた。血液サンプルを 0 分、5 分、15 分、30 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、7 時間、12 時間、24 時間、および 48 時間に採取した後、その濃度を LC - MS - MS 方法で分析した。血漿中濃度プロファイルを図 2 で示した（ODF：実施例 1 - 1 の製剤、シアリス：比較製剤）。そこから計算された薬物動態パラメータの比率（実施例 1 - 1 の製剤 / 比較製剤）を下記表 5 で示した。

【表 5】

	パラメータ	値	90% CI
実施例 1 - 1 の製剤／ 比較製剤	AUC	0.943	0.8645~1.0294
	Cmax	1.011	0.8451~1.2099

【0042】

また、フィルム形成剤としてプルランのみを用いて製造した実施例 1 - 4 の製剤および比較製剤（すなわち、シアリス 20 mg 錠）を用いて、同一の方法にしたがって生物学的同等性試験を行った。その血漿中濃度プロファイルを表 4 で示した。そこから計算された薬物動態パラメータの比率（実施例 1 - 4 の製剤 / 比較製剤）を下記表 6 で示した。

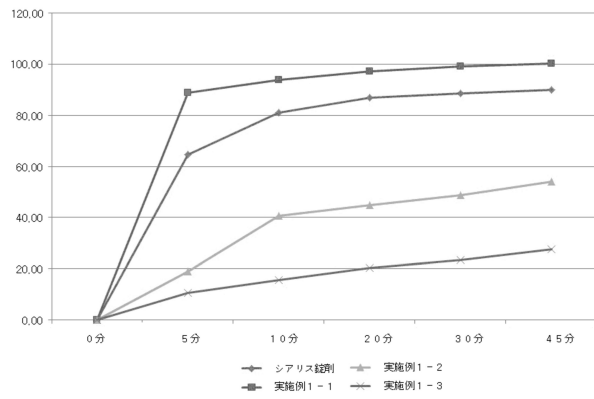
【表 6】

	パラメータ	値	90% CI
実施例 1 - 4 の製剤／ 比較製剤	AUC	1.1511	1.0096~1.3125
	Cmax	1.2554	1.0067~1.5656

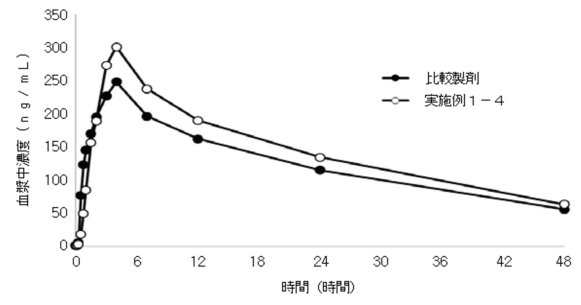
【0043】

前記表 5 および表 6 ならびに図 2 および図 3 に示したように、本発明の口腔内崩壊フィルム製剤は、シアリス 20 mg 錠と生物学的同等性を示した。しかし、フィルム形成剤として、プルランのみを用いて製造した実施例 1 - 4 の製剤は、シアリス 20 mg 錠と生物学的同等性を示さなかった。

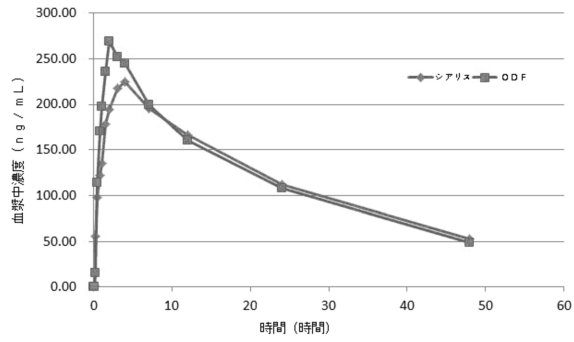
【図 1】



【図 3】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10

(72)発明者 ナム, タクソ
 大韓民国 150-888 ソウル, ヨンドウンポ - グ, グクジェグマイアング - ロ 7 - ギル
 32, A - 1207

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 国際公開第2012/053006(WO, A2)
 特表2010-525082(JP, A)
 特表2013-527164(JP, A)
 国際公開第2013/085276(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 9/70
 A 6 1 K 47/10
 A 6 1 K 47/20
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 47/32
 A 6 1 K 47/36
 A 6 1 K 47/38
 A 6 1 P 15/10
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)