

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6294479号
(P6294479)

(45) 発行日 平成30年3月14日 (2018. 3. 14)

(24) 登録日 平成30年2月23日 (2018. 2. 23)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 47/32 (2006. 01)	A 6 1 K 47/32
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

請求項の数 27 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2016-531580 (P2016-531580)	(73) 特許権者	516030960
(86) (22) 出願日	平成26年7月31日 (2014. 7. 31)		ブルーファーマー - インダストリア ファーマセウティカ, エス. エー.
(65) 公表番号	特表2016-525572 (P2016-525572A)		BLUEPHARMA - INDUST
(43) 公表日	平成28年8月25日 (2016. 8. 25)		RIA FARMACEUTICA, S.
(86) 国際出願番号	PCT/PT2014/000050		A.
(87) 国際公開番号	W02015/016727		ポルトガル共和国 コインブラ ピー-3
(87) 国際公開日	平成27年2月5日 (2015. 2. 5)		O45-O16、エス. エム. ビスポ、ル
審査請求日	平成29年7月28日 (2017. 7. 28)		ア ダ バイエル
(31) 優先権主張番号	61/860, 516		Rua da Bayer, S. M.
(32) 優先日	平成25年7月31日 (2013. 7. 31)		Bispo, P-3045-O16 Co
(33) 優先権主張国	米国 (US)		imbra Portugal
早期審査対象出願		(74) 代理人	100102842
			弁理士 葛和 清司
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口分散性フィルム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) フィルム形成性ポリマー、ここでフィルム形成性ポリマーはポリ酢酸ビニルであり、口内分散性フィルムにおけるポリ酢酸ビニルの濃度は 3 0 ~ 9 5 重量 % である、(i i) 崩壊剤および (i i i) ポリビニルアルコール (P V A) またはヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) を包含する、口内分散性フィルム。

【請求項 2】

口内分散性フィルムにおけるポリ酢酸ビニルの濃度が 3 0 ~ 6 0 重量 % である、請求項 1 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 3】

崩壊剤が、(i) セルロース誘導体、(i i) セルロースエーテル、(i i i) カルボキシメチルセルロースまたはその塩、または、(i v) カルボキシメチルセルロースナトリウムである、請求項 1 または 2 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 4】

崩壊剤がカルボキシメチルセルロースナトリウムである、請求項 3 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 5】

口内分散性フィルムにおける崩壊剤の濃度が 1 ~ 2 2 重量 % である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 6】

10

20

口内分散性フィルムにおける崩壊剤の濃度が 5 ~ 17.5 重量%である、請求項 5 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 7】

口内分散性フィルムにおけるポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が 1 ~ 21 重量%である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 8】

口内分散性フィルムにおけるポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が、5 ~ 17.5 重量%である、請求項 7 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 9】

(1) 口内分散性フィルムにおけるポリ酢酸ビニルの濃度対 (2) 口内分散性フィルムにおけるポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度の重量比が、20 : 1 ~ 1 : 2 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 10】

口内分散性フィルムにおけるポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が 1 ~ 21 重量%であり；および、崩壊剤が、カルボキシメチルセルロースナトリウムであり、ここで口内分散性フィルムにおけるカルボキシメチルセルロースナトリウムの濃度が 1 ~ 22 重量%であり；口内分散性フィルムの全構成要素の総重量百分率が 100%を超えない、請求項 1 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 11】

口内分散性フィルムにおけるポリ酢酸ビニルの濃度が、30 ~ 60 重量%である、請求項 10 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 12】

口内分散性フィルムにおけるポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が、5 ~ 17.5 重量%である、請求項 10 または 11 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 13】

ポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースがポリビニルアルコールである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 14】

ポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースがヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 15】

可塑剤をさらに包含する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 16】

可塑剤が、(i) シトラート誘導体、(ii) クエン酸トリエチル、(iii) グリセロール、(iv) ポリエチレングリコールまたは(v) プロピレングリコールである、請求項 15 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 17】

口内分散性フィルムにおける可塑剤の濃度が 1 ~ 20 重量%である、請求項 15 または 16 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 18】

1 種または 2 種以上の分散剤をさらに包含する、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 19】

1 種または 2 種以上の分散剤が、(i) ラウリル硫酸ナトリウム、(ii) ポビドン、

10

20

30

40

50

(i i i) マクロゴールセトステアリルエーテル、および、(i v) ソルビン酸および水酸化ナトリウムのうち 1 種または 2 種以上を包含する、請求項 1 8 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 2 0】

口内分散性フィルムにおける 1 種または 2 種以上の分散剤の濃度が 0 . 0 0 1 ~ 1 0 重量 % である、請求項 1 8 または 1 9 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 2 1】

(i) 1 種または 2 種以上の甘味料、(i i) 1 種または 2 種以上の着色剤、(i i i) 1 種または 2 種以上の香味剤および (i v) 1 種または 2 種以上の唾液分泌促進薬のうち 1 種または 2 種以上をさらに包含する、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

10

【請求項 2 2】

医薬品、ニュートラシューティカル剤、サプリメントまたは美容用薬剤である活性剤をさらに包含する、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 2 3】

活性剤が医薬品である、請求項 2 2 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 2 4】

口内分散性フィルムにおける活性剤の濃度が、1 ~ 4 0 重量 % である、請求項 2 2 または 2 3 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 2 5】

口腔粘膜に接した口内分散性フィルムの崩壊時間が 9 0 秒未満またはそれと等しい、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

20

【請求項 2 6】

口腔粘膜に接した口内分散性フィルムの崩壊時間が 4 5 秒未満またはそれと等しい、請求項 2 5 に記載の口内分散性フィルム。

【請求項 2 7】

口内分散性フィルムを、崩壊させるのに十分な期間、口腔内に配置することを包含する、口内分散性フィルムを送達する方法において使用するための、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の口内分散性フィルム。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明の背景

患者のコンプライアンスを高めるための、従来の経口投薬形態の代用として、経口分散性フィルム(oral dispersible film)が市場に導入されている。例えば、胃腸管の障壁を迂回するために、粘膜組織を介する医薬品(pharmaceutical agent)の吸収を改善させる粘膜付着性フィルム処方物が記載されている。経口分散性フィルムはまた、カプセルまたは錠剤に関連する嚥下の問題をも克服し得る。これまでに開示された経口分散性フィルムの多くは、特定の医薬品を送達するために設計されている。様々な薬剤、例えば医薬品、ニュートラシューティカル剤(nutraceutical agent)、栄養補助食品(dietary supplement)または美容用薬剤(cosmetic agent)を組み込むのに十分に柔軟なマトリックスを備える経口分散性フィルムを開発することが望ましい。

40

【0 0 0 2】

現在利用可能な経口分散性フィルムは、通常的环境条件に曝露されるとき、最小限の湿度でさえ、時間と共に粘つくようになり得ることで、低い安定性ならびに望ましくない質感および外観がもたらされる。典型的には、経口分散性フィルムはフィルム形成剤として親水性ポリマーを用いており、該ポリマーは、それらの水溶性の性質に起因する安定性の課題を悪化させ得る。これらの課題を克服するために提案された処方物でさえも親水性ポリマーに基づいており、US 2004/0247648およびUS 2011/0293673(それぞれ、加工デンプンおよびポリビニルピロリドンの混合物、ならびに、ヒドロキシプロピルセルロースを開

50

示する)に記載されるとおりである。

【0003】

現在の経口分散性フィルムは、典型的には、相対的に低い重量百分率の活性剤しか運搬および送達することができない。フィルムにおける活性剤の高い充填/loading)は、フィルム形成、フィルムの安定性および所望のフィルム特性を妨害する傾向がある。

【0004】

崩壊時間、質感および外観を損なうことなく、様々な薬剤と共に(特に活性剤の高含有量で)使用するための柔軟性を有し、ならびに、室内条件および環境条件に対して増加された化学安定性および耐化学性を有する、経口分散性フィルム投薬形態の開発に対するニーズがある。

【発明の概要】

【0005】

本発明のある態様の詳細な説明

本開示は、(i)フィルム形成ポリマー、(ii)崩壊剤および(iii)ポリビニルアルコール(PVA)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)のうちの一方または両方である安定剤を含む可食性フィルムに関する。ある態様において、提供されるフィルムは、PVAまたはHPMCの一方のみを包含する。ある態様において、フィルム形成性ポリマーは親水性ではない。ある態様において、フィルム形成ポリマーは疎水性である。ある態様において、提供されるフィルムは、可塑剤をさらに含む。態様において、提供されるフィルムは、1種または2種以上のフィルム形成ポリマー分散剤を包含する。いずれかの態様において、フィルム形成ポリマーは、1種または2種以上の活性薬剤を包含する。

【発明を実施するための形態】

【0006】

ある態様において、本明細書に記載の口内分散性フィルム(orodispersible film)は、防腐作用があるかまたはゲル化用の添加剤のいずれでもない水溶液から調製される。ある態様において、提供される経口分散性フィルムは、1種のフィルム形成剤しか含有しない。前述の態様のいずれかにおいても、提供される経口分散性フィルムは、1種または2種以上の活性剤(例えば医薬品、ニュートラシューティカル剤、美容用薬剤、サプリメント(supplement))を含有してもよい。ある態様において、提供される経口分散性フィルムは、90秒未満などの速崩壊を見せる。ある態様において、提供される経口分散性フィルムは、4分間と8分間との間などの適度な崩壊時間を見せる。

【0007】

いくつかの経口分散性フィルムは現在入手可能であるが、それらは様々な欠点に苦慮している。本発明は、これらの欠点の1つまたは2つ以上を、減少した粘着感覚、強化された水分安定性、容易な取り扱い、さっぱりした食感、活性剤のより高い充填および/または速崩壊のうちの1つまたは2以上を提供することによって、改良することを目的とする。ある態様において、本明細書で提供される組成物は、現在の経口フィルムよりも相対湿度に敏感ではないため、改善された安定性および製造の容易さという利点を有する。

【0008】

ある態様において、提供される経口分散性フィルムは、崩壊剤および疎水性のフィルム形成ポリマーを包含する。ある態様において、所望の崩壊時間は、疎水性のフィルム形成ポリマーの組み込みによって影響されない。ある態様において、提供されるフィルムは、有機溶媒を使用することよりも、むしろ水性の溶液または懸濁液から生み出される。ある態様において、提供されるフィルムは、水/エタノール混合物から生み出される。

【0009】

ある態様において、フィルム形成ポリマーは、提供されるフィルムのためのフィルム形成マトリックスを提供する。ある態様において、提供される経口分散性フィルムのフィルム形成ポリマーは、以下の特質の1または2以上を有する: 毒性はなく、および/または、刺激物ではない; 良好な湿潤および展延性の特性を有する; 好適な力学的特性を有する

10

20

30

40

50

；無味である；手軽に入手可能である；安価である；適度な崩壊時間を提供する；および／または、舌の上または頬側口腔において速やかに溶解する。

【 0 0 1 0 】

既存の経口分散性フィルムに含まれるフィルム形成ポリマーは一般に、優先的に水を引きつけるそれらの構造上の荷電または極性の側基を特徴とし、よって、それらは一般に、親水性、水溶性および／または水膨潤性として分類される。水溶性のフィルム形成ポリマーは、セルロースエーテルなどの親水性基を含有するいくつかのセルロース誘導体（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（Na-CMC））、デンプンおよびその誘導体（例えばマルトデキストリン、ブルラン、ゼラチン、ガム（例えばアカシアゴム、アラビアゴム、キサンタンガム）、ペクチン、キトサン誘導体、デキストラン、カラギーナン、ヒアルロン酸）、ポリ（エチレングリコール）（PEG）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ジビニルエーテル-マレイン酸無水物、ポリホスファゼン、ポリホスファート、ポリホスホナート、ポリ（2-アルキル-2-オキサゾリン）、N-（2-ヒドロキシプロピル）メタクリルアミドならびにポリアクリルアミドを含む。

10

【 0 0 1 1 】

本発明によれば、本明細書で提供されるフィルムは、水不溶性ポリマー、非膨潤性ポリマーおよび／または疎水性ポリマーなどの、親水性でないフィルム形成ポリマーを用いる。例示的な水不溶性ポリマーは、以下に限定されないが、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、セルロースアセタートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アクリルポリマー（例えばメタクリラートコポリマー、例えばメタクリル酸メチル-メタクリル酸ジメチルアミノエチルコポリマー）、ポリ酢酸ビニル、ナトリウムスルホン化ポリエステル(sodium sulphonated polyester)、カルボキシル化アクリル(carboxylated acrylic)およびシェラックを含む。

20

【 0 0 1 2 】

フィルム形成ポリマーは典型的には、活性剤以外で、本発明のフィルムの主構成要素である。ある態様において、提供されるフィルムは、活性物質がないポリマー構成要素において約40重量%～99重量%、および0.01重量%～60重量%の活性物質を含むときは、19重量%～99重量%の範囲で、疎水性のフィルム形成ポリマーを包含する。ある態様において、フィルム形成ポリマーは、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約19%～約95%に相当する。ある態様において、フィルム形成ポリマーは、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約19%～約70%に相当する。ある態様において、フィルム形成ポリマーは、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約19%～約60%に相当する。ある態様において、フィルム形成ポリマーは、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約30%～約50%に相当する。ある態様において、フィルム形成ポリマーは、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約19%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%または約95%に相当する。

30

【 0 0 1 3 】

範囲が本出願に列挙されているとき、範囲の両端は、具体的に列挙されているかのように具体的に開示されていることが理解されるであろう。例えば、19%～99%の範囲は、個別に19%の、および個別に99%の開示を具体的に含む。

40

【 0 0 1 4 】

態様において、本明細書で提供される経口分散性フィルムはまた、崩壊剤をも含む。崩壊剤は、水性媒体中でのフィルム形成マトリックスの分解を容易にする。例示的な崩壊剤は、以下に限定されないが、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリトリトール、ラクチトールおよびマルチトールなどの糖アルコール；アルファ化デンプンおよびヒドロキシプロピルデンプンなどのデンプンおよびデンプン誘導体；カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび微結晶性セ

50

ルローズなどのセルローズ誘導体；ならびに、ポラクリリンカリウム、グリシン、クロス
ポビドンおよびケイ酸アルミニウムマグネシウムなどの他の崩壊剤を含む。ある態様にお
いて、崩壊剤は、カルボキシメチルセルローズまたはその塩である。ある態様において、
崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウムである。ある態様において、提供され
るフィルムに用いられる崩壊剤の量は、ポリマーマトリックスの性質および所望する崩壊
速度に依存する。ある態様において、崩壊剤は、処方物の乾燥重量に基づいて約 0.5 %
～ 約 22 % に相当する。ある態様において、崩壊剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量
に基づいて約 2.5 % ～ 17.5 % に相当する。ある態様において、崩壊剤は、フィルムの
全構成要素の乾燥重量に基づいて約 5 % ～ 17.5 % に相当する。ある態様において、
崩壊剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 5 % ～ 15 % に相当する。

10

【0015】

態様において、提供されるフィルムは、PVAおよびHPMCのうち的一方または両方
である安定剤を包含する。ある態様において、提供されるフィルムは、PVAまたはHP
MCのいずれかを含む。ある態様において、安定剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量
に基づいて約 0.1 % ～ 約 21 % に相当する。ある態様において、安定剤は、フィルムの
全構成要素の乾燥重量に基づいて約 0.5 % ～ 約 21 % に相当する。ある態様において、
安定剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 1 % ～ 約 21 % に相当する。あ
る態様において、安定剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 2.5 % ～ 約
17.5 % に相当する。ある態様において、安定剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量
に基づいて約 5 % ～ 約 17.5 % に相当する。ある態様において、安定剤は、フィルムの
全構成要素の乾燥重量に基づいて約 5 % ～ 約 15 % に相当する。ある態様において、提供
されるフィルムに用いられる安定剤は、205000 g/mol未満の低分子量を有する
。ある態様において、提供されるフィルムに用いられる安定剤は、100000 g/mol
未満などの低分子量を有する。ある態様において、提供されるフィルムに用いられる安
定剤は、37000 g/mol未満などの低分子量を有する。ある態様において、提供され
るフィルムに用いられる安定剤は、11000 g/mol未満などの低分子量を有する
。

20

【0016】

態様において、フィルム形成ポリマー対安定剤の比は、重量に対する重量で、約 20 :
1 ～ 約 1 : 2 である。ある態様において、フィルム形成ポリマー対安定剤の比は、重量に
対する重量で、約 15 : 1 ～ 約 1 : 1 である。ある態様において、フィルム形成ポリマー
対安定剤の比は、重量に対する重量で、約 11 : 1 ～ 約 1 : 1 である。ある態様において
、フィルム形成ポリマー対安定剤の比は、重量に対する重量で、約 1 : 1、2 : 1、3 :
1、4 : 1、5 : 1、6 : 1、7 : 1、8 : 1、9 : 1、10 : 1または11 : 1である
。いくつかの態様において、フィルム形成ポリマーは、フィルムの全構成要素の乾燥重量
に基づいて約 30 % ～ 約 80 % に相当するポリ酢酸ビニルであり、および、安定剤は、ポ
リ酢酸ビニル：ポリビニルアルコールの重量に対する重量で、11 : 1と1 : 1との間の
比で存在するポリビニルアルコールである。いくつかの態様において、フィルム形成ポリ
マーは、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 19 % ～ 約 65 % に相当するメタ
クリレートコポリマーであり、および、安定剤は、メタクリレートコポリマー：ポリビ
ニルアルコールの重量に対する重量で6 : 1と2 : 1との間の比で存在するポリビニルアル
コールである。いくつかの態様において、フィルム形成ポリマーは、フィルムの全構成要
素の乾燥重量に基づいて約 30 % ～ 約 65 % に相当するシェラックであり、および、安定
剤は、シェラック：ヒドロキシプロピルメチルセルロースの重量に対する重量で5 : 1と
1 : 1との間の比で存在するヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

30

40

【0017】

他の成分も、提供されるフィルムへ添加され得、それは、以下に限定されないが、可塑
剤、フィルム形成ポリマー分散剤、界面活性剤、防腐剤、味マスキング剤(taste masking
agent)、甘味料、フレーバーおよび着色剤、消泡剤、浸透促進剤、唾液分泌促進剤(sali
va stimulating agent)、緩衝剤、増粘剤、酵素阻害剤、可溶化剤、充填剤、粘膜付着性

50

物質、抗酸化物質および冷却剤を含む。

【 0 0 1 8 】

ある態様において、提供されるフィルムは、可塑剤を含む。例示的な可塑剤は、以下に限定されないが、フタラート誘導体（例えばフタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル）、シトラート誘導体（例えばクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチル、クエン酸）、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）、グリセロール、グリセロールモノアセタート、グリセロールジアセタート、トリアセタート、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、ソルビトール、ナトリウムジエチルスルホスクシナートおよびヒマシ油を含む。ある態様において、可塑剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて 0 % ~ 約 3 0 % に相当する。ある態様において、可塑剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 1 % ~ 約 2 0 % に相当する。ある態様において、可塑剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 2 . 5 % ~ 約 1 7 . 5 % に相当する。ある態様において、可塑剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 2 . 5 % ~ 約 1 0 % に相当する。

10

【 0 0 1 9 】

ある態様において、提供されるフィルムは、フィルム形成ポリマーの分散剤を包含する。フィルム形成ポリマーは、多くの場合、フィルム形成ポリマーの分散系(dispersion)の安定性を維持するための、分散剤を含有する溶液として供給される。例えば、ポリ酢酸ビニルは、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポビドンなどの分散剤と共に供給され得る。別の例として、メタクリレートコポリマーは、分散剤としての、マクロゴールセトステアリルエーテルおよびラウリル硫酸ナトリウム、または、ソルビン酸および水酸化ナトリウムと共に供給され得る。分散剤（単数または複数）は、典型的には、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて 0 . 0 0 1 % から 1 0 % までの量で存在する。ある態様において、分散剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて 0 . 0 1 % から 8 % までに及ぶ量で存在する。ある態様において、分散剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて 0 . 1 % から 5 % までに及ぶ量で存在する。ある態様において、分散剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 0 . 0 0 1 % ~ 約 1 % に相当する。ある態様において、分散剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 0 . 0 4 % ~ 約 0 . 7 % に相当する。ある態様において、分散剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 0 . 0 1 % ~ 約 7 . 5 % に相当する。

20

30

【 0 0 2 0 】

ある態様において、提供されるフィルムは、甘味料を包含する。甘味料は、おいしさを増すために使用され得、通常、天然または人工の甘味料として分類される。例示的な天然甘味料は、以下に限定されないが、デキストロース、フルクトース、グルコース、液体グルコース、マルトース、レビアナ、グリチルリチン、タウマチン、ソルビトール、マンニトール、イソマルト、マルチトール、キシリトールおよびエリトリトールを含む。例示的な人工甘味料は、以下に限定されないが、サッカリン、シクラマート、アスパルテム、アセスルファム K、スクラロース、アリテムおよびネオテムを含む。ある態様において、グリチルリチン酸モノアンモニウムは、甘味料として使用される。ある態様において、ネオヘスペリジンジヒドロカルコンは甘味料として使用される。ある態様において、甘味料は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 0 % ~ 約 1 0 % に相当する。ある態様において、甘味料は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 0 . 1 % ~ 約 1 0 % に相当する。ある態様において、甘味料は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 1 % ~ 約 1 0 % に相当する。ある態様において、甘味料は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 1 % ~ 約 7 % に相当する。ある態様において、甘味料は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 1 % ~ 約 6 % に相当する。ある態様において、甘味料は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 1 % ~ 約 5 % に相当する。

40

【 0 0 2 1 】

ある態様において、提供されるフィルムは、唾液分泌促進薬(saliva stimulant)を包含

50

する。唾液分泌促進薬は、口内分散性フィルムにより迅速な崩壊を促進するため、唾液産生の速度を増加させるために添加され得る。例示的な唾液分泌促進薬は、以下に限定されないが、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、アスコルビン酸および酒石酸などの酸性化合物を含む。他の態様において、いくつかの甘味料は、以下に限定されないが、グルコース、フルクトース、キシロース、マルトース、ラクトースを含むがこれらに限定されない唾液分泌促進薬として使用され得る。ある態様において、唾液分泌促進薬は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約0%～約10%に相当する。ある態様において、唾液分泌促進薬は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約0%～約7%に相当する。ある態様において、唾液分泌促進薬は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて0%～約6%に相当する。ある態様において、唾液分泌促進薬は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約2%～約6%に相当する。

10

【0022】

ある態様において、提供されるフィルムは、緩衝剤を包含する。緩衝剤は、pHを操作するために添加され得る。pHは、処方物中の構成要素の溶解および安定化に関与するが、経口粘膜を介するそれらの吸収にもまた関する。例示的な緩衝剤は、以下に限定されないが、シトラート緩衝液、ホスファート緩衝液、アセタート緩衝剤、カーボナート緩衝液、アンモニア緩衝液、ボラート緩衝液、ラクタート緩衝液、エタノールアミン緩衝液、グリシン緩衝液、メチオニン緩衝液、グルタマート緩衝液およびスクシナート緩衝剤を含む。ある態様において、pH緩衝剤は、酸/酸塩系である。例示的な酸/酸塩系は、以下に限定されないが、クエン酸/クエン酸塩（例えばクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム）、クエン酸/リン酸塩（例えばリン酸ナトリウムアルミニウム、第1(monobasic)リン酸ナトリウム、第2(dibasic)リン酸ナトリウム、第3(tribasic)リン酸ナトリウム、第3リン酸カリウム、第1リン酸カリウム、第2リン酸カリウム）、クエン酸/酒石酸塩（例えば酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム）、クエン酸/ホウ酸塩（例えばホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム）、クエン酸/リンゴ酸塩（例えばリンゴ酸ナトリウム、リンゴ酸カリウム）、クエン酸/マレイン酸塩（例えばマレイン酸ナトリウム、マレイン酸カリウム）、酒石酸/クエン酸塩（例えばクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム）、酒石酸/リン酸塩（例えばリン酸ナトリウムアルミニウム、第1リン酸ナトリウム、第2リン酸ナトリウム、第3リン酸ナトリウム、第3リン酸カリウム、第1リン酸カリウム、第2リン酸カリウム）、酒石酸/酒石酸塩（例えば酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム）、酒石酸/ホウ酸塩（例えばホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム）、酒石酸/リンゴ酸塩（例えばリンゴ酸ナトリウム、リンゴ酸カリウム）、酒石酸/マレイン酸塩（例えばマレイン酸ナトリウム、マレイン酸カリウム）、ホウ酸/クエン酸塩（例えばクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム）、ホウ酸/リン酸塩（例えばリン酸ナトリウムアルミニウム、第1リン酸ナトリウム、第2リン酸ナトリウム、第3リン酸ナトリウム、第3リン酸カリウム、第1リン酸カリウム、第2リン酸カリウム）、ホウ酸/酒石酸塩（例えば酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム）、ホウ酸/ホウ酸塩（例えばホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム）、ホウ酸/リンゴ酸塩（例えばリンゴ酸ナトリウム、リンゴ酸カリウム）、ホウ酸/マレイン酸塩（例えばマレイン酸ナトリウム、マレイン酸カリウム）、リンゴ酸/クエン酸塩（例えばクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム）、リンゴ酸/リン酸塩（例えばリン酸ナトリウムアルミニウム、第1リン酸ナトリウム、第2リン酸ナトリウム、第3リン酸ナトリウム、第3リン酸カリウム、第1リン酸カリウム、第2リン酸カリウム）、リンゴ酸/酒石酸塩（例えば酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム）、リンゴ酸/ホウ酸塩（例えばホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム）、リンゴ酸/リンゴ酸塩（例えばリンゴ酸ナトリウム、リンゴ酸カリウム）、リンゴ酸/マレイン酸塩（例えばマレイン酸ナトリウム、マレイン酸カリウム）、マレイン酸/クエン酸塩（例えばクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム）、マレイン酸/リン酸塩（例えばリン酸ナトリウムアルミニウム、第1リン酸ナトリウム、第2リン酸ナトリウム、第3リン酸ナトリウム、第3リン酸カリウム、第1リン酸カリウム、第2リン酸カリウム）、マレイン酸/酒石酸塩（例えば酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム）、マレイン酸/ホウ酸塩（例えばホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム）、

20

30

40

50

マレイン酸／リンゴ酸塩（例えばリンゴ酸ナトリウム、リンゴ酸カリウム）、マレイン酸／マレイン酸塩（例えばマレイン酸ナトリウム、マレイン酸カリウム）を含む。ある態様において、緩衝系は、フィルムの約 0 % ~ 約 15 重量 % に相当する。ある態様において、緩衝系は、フィルムの 0 % ~ 約 10 重量 % に相当する。ある態様において、緩衝系は、フィルムの約 0 % ~ 約 7.5 % に相当する。

【 0 0 2 3 】

ある態様において、提供されるフィルムは、味マスキング剤を包含する。味マスキング剤は、口内分散性フィルムの官能特性を改良するために添加され得る。ある態様において、味マスキング剤は、いくつかの構成要素の不快感をマスクするために使用されてもよい。例示的な味マスキング剤は、以下に限定されないが、シクロデキストリン、マルトデキストリン、イオン交換樹脂、アミノ酸、ゼラチン、アルファ化デンプン、リポソーム、レシチンまたはレシチン様物質および塩を含む。ある態様において、味マスキング剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 0 % ~ 約 15 % を包含する。ある態様において、味マスキング剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて 0 % ~ 約 10 % に相当する。ある態様において、味マスキング剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 0 % ~ 約 7.5 % に相当する。ある態様において、味マスキング剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 0 % ~ 約 5 % に相当する。

【 0 0 2 4 】

ある態様において、提供されるフィルムは、香味剤を包含する。ある態様において、香味剤は、葉、果実および花などの植物の様々な部分に由来する天然フレーバーであっても、合成フレーバー油または粉末であってもよい。例示的なフレーバー油は、以下に限定されないが、ハッカ油、シナモン油、スペアミント油、およびナツメグの油を含む。例示的な果実フレーバーは、以下に限定されないが、バニラ、ココア、コーヒー、チョコレートおよび柑橘類を含む。例示的な果物エッセンスフレーバーは、以下に限定されないが、リンゴ、ラズベリー、サクランボおよびパイナップルを含む。フレーバーは、単独でまたは組み合わせで使用され得、その選択は、標的とする集団、および、フィルム上に組み込まれるその他の物質（例えば医薬品）に依存する。フレーバーの知覚は、個体間で、およびまた年齢と共によっても変わる：典型的に、高齢者の集団は、ミントまたはオレンジのフレーバーを好むであろうのに対して、より若い集団は、フルーツポンチ、ラズベリーなどのフレーバーを好む傾向がある。一般に、不快感をマスキングするか、または全面的に味を改善するために必要なフレーバーの量は、フレーバーの種類およびその強さに依存するであろう。ある態様において、香味剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 0 % ~ 約 10 % に相当する。ある態様において、香味剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 1 % ~ 約 10 % に相当する。ある態様において、香味剤は、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約 1 % ~ 約 6 % に相当する。

【 0 0 2 5 】

冷却剤もまた、経口フィルム処方物の後味を改善するために添加されてもよい。例示的な清涼剤は、以下に限定されないが、メントールフレーバーおよびこの目的のために広く使用されるいくつかのポリオール糖類(polyol sugars)を含む。いくつかの態様において、グリチルリチン酸モノアンモニウムは、フレーバーの強さを改善し、甘味を延ばすために添加され得る。クレモフォル(Cremophor)（表面タンパク質受容体を被覆するために使用される）または食塩溶液（例えば、苦味の全面的な知覚を減少させるために、チャネル受容体内で苦み刺激と競合する、塩化ナトリウム）などの、感覚刺激と競合するはずの他の構成要素もまた添加され得る。加えて、冷却剤ネオヘスペリジンジヒドロカルコンもまた、フレーバーおよび／または甘味料として使用され得る。

【 0 0 2 6 】

ある態様において、提供されるフィルムは、着色剤を包含する。着色剤は、処方物成分または薬物が不溶形態または懸濁形態で提示されているときは特に、経口フィルムの美感(aesthetic appeal)を高めるために添加され得る。一般に、例えば二酸化チタン、酸化鉄またはFD & C 顔料などのいずれの着色剤も添加され得る。ある態様において、着色剤は

10

20

30

40

50

、フィルム的全構成要素の乾燥重量に基づいて0%～約1%に相当する。ある態様において、着色剤は、フィルム全構成要素の乾燥重量に基づいて約0.001%～約1%に相当する。ある態様において、着色剤は、フィルム全構成要素の乾燥重量に基づいて約0.1%～約0.5%に相当する。

【0027】

ある態様において、提供されるフィルムは、界面活性剤を含む。例示的な食用界面活性剤は、以下に限定されないが、ソルビタン脂肪酸エステル（例えばモノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリラウリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、トリストアリン酸ソルビタン）、スクロースパルミタート、モノオレイン酸グリセリル、ビタミンEポリエチレングリコールスクシナート、プロピレングリコールモノラウラート、ミリスチルアルコール、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ラウリル硫酸ナトリウムおよびプロピレングリコールジラウラートを含む。ある態様において、界面活性剤は、フィルム全構成要素の乾燥重量に基づいて約0.01%～約5%に相当する。ある態様において、界面活性剤は、フィルム全構成要素の乾燥重量に基づいて約0.4%～約0.7%に相当する。

【0028】

ある態様において、提供されるフィルムは：フィルム形成ポリマーとして、約30～95重量%のポリ酢酸ビニルを；フィルム形成ポリマー分散系として、約0.001～1重量%のラウリル硫酸ナトリウムを；フィルム形成ポリマー分散剤として、約0.01～7.5重量%のポビドン；安定剤として、約1～21重量%のポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースを；および、崩壊剤として、約1～22重量%のカルボキシメチルセルロースナトリウムを包含し、ここで全構成要素の総重量百分率が100%を超えない。これらの割合（およびこの段落に倣うもの）は、処方物に含まれるべき活性物質を考慮に入れていない。ある態様において、ポリ酢酸ビニルは、フィルムの約30～60重量%を包含する。ある態様において、フィルムは、フィルムの約50重量%として、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポビドンを含有するポリ酢酸ビニル分散剤を包含する。ある態様において、ポビドンは、フィルムの約1～6.5重量%を包含する。ある態様において、ラウリル硫酸ナトリウムは、フィルムの約0.04～0.7重量%を包含する。ある態様において、ポリビニルアルコールまたはヒドロキシエチルセルロースは、フィルムの約5～17.5重量%を包含する。ある態様において、ポリビニルアルコールは、フィルムの約15重量%を包含する。ある態様において、フィルムは、崩壊剤を含む。ある態様において、崩壊剤は、フィルムの約5～20重量%の量で存在するナトリウムカルボキシメチルセルロースである。ある態様において、ナトリウムカルボキシメチルセルロースは、フィルムの約15重量%を包含する。ある態様において、フィルムは、クエン酸トリエチルをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、フィルムの約5重量%としてクエン酸トリエチルをさらに包含する。

【0029】

ある態様において、フィルムは、クエン酸をさらに包含する。クエン酸は、可塑剤として、およびまた、緩衝系の構成要素としても、作用し得る。ある態様において、フィルムは、フィルム全構成要素の乾燥重量に基づいて約3.5～7%としてクエン酸をさらに包含する。ある態様において、フィルムは、ネオヘスペリジンジヒドロカルコンをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、フィルム全構成要素の乾燥重量に基づいて約0.5～1%としてネオヘスペリジンジヒドロカルコンをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、フィルム全構成要素の乾燥重量に基づいて約0.5～1%としてグリチルリチン酸モノアンモニウムをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、スクラロースをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、フィルム全構成要素の乾燥重量に基づいて約0.5～5%としてスクラロースを包含する。ある態様において、フィルムは、香味剤をさらに包含する。ある態様において、フィルムは、フィルムの約

2.5～5重量%として香味剤をさらに包含する。ある態様において、フィルムは、着色剤をさらに包含する。ある態様において、フィルムは、フィルムの約0.5～1重量%として着色剤をさらに包含する。

【0030】

ある態様において、提供されるフィルムは：フィルム形成ポリマーとして、約30～95重量%のシェラックを；安定剤として、約1～21重量%のポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースを；および、崩壊剤として、約1～22重量%のカルボキシメチルセルロースナトリウムを、包含し、ここで全構成要素の総重量百分率は100%を超えない。これらの割合（およびこの段落に倣うもの）は、処方物に含まれるべき活性物質を考慮に入れていない。ある態様において、シェラックは、フィルムの約30～60重量%を包含する。ある態様において、シェラックは、フィルムの約50重量%を包含する。ある態様において、ポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースは、フィルムの約5～17.5重量%を包含する。ある態様において、ポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースは、フィルムの約10～20重量%を包含する。ある態様において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、フィルムの約20重量%を包含する。ある態様において、ナトリウムカルボキシメチルセルロースは、フィルムの約5～20重量%を包含する。ある態様において、ナトリウムカルボキシメチルセルロースは、フィルムの約17.5重量%を包含する。ある態様において、フィルムは、プロピレングリコールをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、フィルムの約9.5重量%としてプロピレングリコールをさらに含む。ある態様において、フィルムは、ネオヘスperiジンジヒドロカルコンをさらに含む。ある態様において、フィルムは、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて約0.5～1%としてグリチルリチン酸モノアンモニウムをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、スクラロースをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、香味剤をさらに包含する。ある態様において、フィルムは、着色剤をさらに包含する。

【0031】

ある態様において、提供されるフィルムは：フィルム形成ポリマーとして、約19～95重量%のメタクリレートコポリマーを；フィルム形成ポリマー分散剤として、約0.001～5重量%のマクロゴールセトステアリルエーテルおよびラウリル硫酸ナトリウム、または、ソルビン酸および水酸化ナトリウムを；安定剤として、約1～21重量%のポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースを；および、崩壊剤として、約1～22重量%のナトリウムカルボキシメチルセルロースを、包含し、ここで全構成要素の総重量百分率が100%を超えない。これらの割合（およびこの段落に倣うもの）は、処方物に含まれるべき活性物質を考慮に入れていない。ある態様において、メタクリレートコポリマーは、フィルムの約19～60重量%を包含する。ある態様において、フィルムは、フィルムの約50重量%～60重量%、または約55重量%として、マクロゴールセトステアリルエーテルおよびラウリル硫酸ナトリウム、または、ソルビン酸および水酸化ナトリウムを含有する、メタクリレートコポリマー分散液を包含する。ある態様において、ポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースは、フィルムの約5～17.5重量%を包含する。ある態様において、ポリビニルアルコールは、フィルムの約15重量%を包含する。ある態様において、ナトリウムカルボキシメチルセルロースは、フィルムの約5～20重量%を包含する。ある態様において、ナトリウムカルボキシメチルセルロースは、フィルムの約20重量%を包含する。ある態様において、フィルムは、グリセロールをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、フィルムの約10重量%としてグリセロールをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、ネオヘスperiジンジヒドロカルコンをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、フィルムの全構成要素の乾燥重量に基づいて、約0.5～1%でグリチルリチン酸モノアンモニウムをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、スクラロースをさらに包含する。ある態様において、フィルムは、香味剤をさらに包含する。

【0032】

前述の態様のいずれかにおいて、提供される経口分散性フィルムは、例えば医薬品、ニュートラシューティカル剤、美容用薬剤、サプリメントなどの1種または2種以上の活性剤を含有してもよい。態様において、活性剤は、フィルムの全構成要素の重量に基づいて約0.001%から60%までの量で含まれる。態様において、活性剤は、フィルムの全構成要素の重量に基づいて約0.1%から45%までの量で含まれる。態様において、活性剤は、フィルムの全構成要素の重量に基づいて約1%から40%までの量で含まれる。

【0033】

ある態様において、医薬品は、本明細書に記載の経口分散性フィルムに含まれる。ある態様において、経口分散性フィルムは、その中に含まれる医薬品が局所的な効果を有するように、設計され得る。ある態様において、経口分散性フィルムは、その中に含まれる医薬品が口腔粘膜によって吸収されるように、設計され得る。ある態様において、経口分散性フィルムは、その中に含まれる医薬品が、カプセルまたは錠剤などの市販の投薬形態などの既存の投薬形態（例えば経口投薬形態）の薬物動態を模倣するように、設計され得る。本明細書に記載の経口分散性フィルムに含まれてもよい医薬品の非限定例は、5HT₃拮抗薬、Ace阻害剤、アルコール、アルカロイド麻薬(alkaloid narcotic)、アルカロイド、アルファ-1アドレナリン受容体拮抗薬、アミド、アミノ酸調製物、同化調製物、バルビツラート酸誘導体(barbiturate acid derivative)、ベンゾジアゼピンおよび誘導体、臭化物、ベータ-アドレナリン拮抗薬、ドーパミンD₁/D₂拮抗薬、H₂拮抗薬、ミネラルコルチコイド、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、にきび薬、悪性の癌のための薬剤、アルツハイマー病医薬、気付け薬、鎮痛薬、麻酔薬、制酸薬、CGRP受容体拮抗薬、抗アレルギー薬品、抗狭心症薬、抗不安剤、抗不整脈薬、抗喘息薬、抗生物質、抗コレステロール血症薬(anti-cholesterolemia)、抗凝固剤、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗下痢調製物、制吐剤、抗てんかん薬、抗真菌薬、抗ヒスタミン薬、抗高血圧薬、抗炎症薬、抗炎症鎮痛薬、抗炎症性酵素、抗炎症性ステロイド、抗脂質剤、抗マラリア薬、抗躁薬、抗偏頭痛薬、抗嘔吐薬、抗新生物薬、抗肥満薬、抗寄生虫剤、抗パーキンソン剤、抗歯周炎剤、抗痛風薬、抗精神病薬、鎮痛解熱薬を含めた解熱薬、抗リウマチ剤、鎮痙剤、抗卒中剤、抗血栓剤、抗甲状腺調製物、抗腫瘍薬、鎮咳薬、抗潰瘍剤、抗尿酸血症薬、抗ウイルス薬、食欲増進薬、食欲抑制薬、覚醒剤、生物学的応答調節物質、血液凝固阻害剤、血液調整剤、血圧降下剤、血液静脈拡張剤(blood vein dilating agent)、血管保護剤、骨代謝調節剤、気管支拡張薬、カルバマート、心臓強化剤、強心薬、心血管作動剤、中枢神経系興奮薬、脳循環剤、脳血管拡張薬、化学治療剤、化学療法薬、麻薬、クロラル誘導体、利胆薬、コリンエステラーゼ阻害剤、避妊薬、冠動脈拡張薬、咳治療薬、咳抑制薬、充血除去薬、皮膚病剤、糖尿病性狭心症剤、消化器官治療薬、利尿薬、DNAおよび遺伝子を改変する薬物(DNA and genetic modifying drug)、腎不全のための薬物、胃障害を処置するための薬物、CNS機能を選択的に改変する薬物、ホルモン補充治療剤、催吐剤、子宮内膜症を管理する薬剤(management agent)、酵素、勃起不全治療剤、エリスロポエチン薬、去痰薬、不妊治療剤、胃腸剤、グルココルチコイド、ステロイド、硬化剤、止血剤、ホメオパシー治療薬、ホルモン薬、ホルモン、血糖上昇剤、血糖降下剤、高カルシウム血症および低カルシウム血症を管理する薬剤、睡眠薬、脂質低下薬、血圧降下薬、免疫調節薬、免疫抑制薬、整腸薬、イオン交換樹脂、下剤、局所麻酔剤、局所麻薬剤、エリテマトーデス剤、代謝改善薬、片頭痛の処置薬、縮瞳薬、乗り物酔いの処置薬、粘液溶解剤、筋弛緩薬、麻薬性鎮痛薬、麻薬拮抗薬、神経筋ブロック剤、神経筋薬、神経保護剤、非環状ウレイド、向知性薬、肥満を管理する薬剤、眼科用剤、骨粗しょう症薬、卵巣ホルモン、子宮収縮剤、分娩誘発剤、副交感神経遮断薬、副交感神経作動薬、ペプシン阻害剤、末梢血管拡張薬、蠕動促進薬、ピペリジンジオン、プロゲステゲン、プロラクチン阻害剤、プロスタグランジン、プロテアーゼ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、精神神経症剤、精神薬理学に関する薬物、心理療法剤、向精神薬、キナゾリン誘導体、呼吸器剤、呼吸促進薬、鼻炎薬、鎮静剤、催眠薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、性ホルモン、骨格筋弛緩薬、禁煙剤、咽喉頭および口内の痛みの処置薬、歯周病の処置薬、スタチン、健胃薬、止血剤、交感神経遮断薬、全身性抗感染剤、非全身性抗感染剤、子宮弛緩薬、血栓

10

20

30

40

50

溶解剤、甲状腺調製物、抗甲状腺調製物、甲状腺ホルモン、精神安定薬、抗精神病鎮静薬、急性放射線被曝に対する処置薬、注意欠陥多動性障害に対する処置薬、緑内障に対する処置薬、痛風に対する処置薬、シェーグレン症候群に対する処置薬、振戦の調製物、潰瘍の処置薬、尿酸排泄剤、尿路剤、ワクチン、血管収縮薬、血管拡張薬、昇圧薬および獣医用の薬物を含む。例えば、いくつかの態様において、本明細書で記載される経口分散性フィルムに含まれる医薬品は、2'-デオキシシチジン5'-モノホスファート、2':3'-環状モノホスファート、2'-デオキシアデノシン5'5'-トリホスファート、2'-デオキシアデノシン5'-モノホスファート、2'-デオキシグアノシン-5'-モノホスファート、3',5'-環状モノホスファート、5'-モノホスファート、8B/9A置換されたエストラ-L3,5(10)-トリエン、アセトアミノフェン、アシクログアノシン、アデノシン3',5'-環状モノホスファート、アラプロクラート、アレキシジン、アルファカルシドール、アルモトリプタン、アルプラゾラム、アンブリセタン、アンブロキシソール、アンブロキシソール塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、アムロジピン、アモバルピタル、アムホテリシンB、アポモルヒネ、アプレピタント、アリピプラゾール、アスコルビン酸、アセナピン、アスピリン、アテノロール、アトモキセチン、ATP、アビトリプタン、アザセトロン、アザチオプリン、パタノプリド、塩化ベンザルコニウム、ベンゾカイン、ベンゾナタート、ベータ-ヒスチン、ベタメタゾン、ベタキソロール、ビス-ピグアニド、プレタゼニル、プロマゼパム、マレイン酸プロムフェニラミン、ブプレノルフィン、ブプレノルフィン塩酸塩、カフェイン、エジシル酸カラミフェン、カルバマゼピン、マレイン酸カルビノキサミン、セチリジン、セチリジン塩酸塩、塩化セチルピリジウム(cetyl pyridium chloride)、塩化セチルピリジニウム(cetylpyridinium chloride)、クロフェジアノール塩酸塩、クロルジアゼポキシド、クロルヘキシジン、クロルヘキシジンジグルコナートおよびテトラカインの組み合わせ、クロルフェニラミン、クロルプロマジン、シメチジン、シプロフロキサシン、シタロプラム、クレボプリド、フマル酸クレマスチン、クロナゼパム、クロニキシン、クロザピン、コバマミド、コデイン、シクロベンザプリン、シクロホスファミド、シチジン5'-モノホスファート、ダルファムプリジン、ダサチニブ、ダゾプリド、D-マレイン酸クロルフェニラミン、ダボキセチン、ダボキセチンおよびタダラフィル、デフェリブロン、デルモピノール、デスロラタジン、マレイン酸デクスクロルフェニラミン、デクスエトプロフェン、デキストロメトर्फアン、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩、ジアゼパム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、ジサイクロミン塩酸塩、ジフルニサル、ジメンヒドリナート、クエン酸ジフェンヒドラミン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ジフェニルピラリン塩酸塩、ドラセトロン、臭化ドミフェン、ドンペリドン、ドネベジル塩酸塩、コハク酸ドキシラミン、ドロナピノール、デュタステリド、EDTA、エトリプタン、エナラプリル、エンザルタミド、エノキサシン、エルロチニブ、エスタゾラム、エストラジオール、エトリコキシブ、エベロリムス、エキセメスタン、エゼチミブ、エスゾピクロン、ファモチジン、フェノプロフェンカルシウム、フェンタニル、フィナステリド、フィンゴリモド、フルマゼニル、フルラゼパム、フッ化物、フルオキセチン、フルボキサミン、フロバトリプタン、ガランタミン、酢酸グラチラマー、成長ホルモン放出ペプチド2、グリメピリド、グラニセトロン、グレパフロキサシン、グアイフェネシン、グアノシン2':3'-環状モノホスファート、グアノシン2'-モノホスファート、グアノシン3',5'-環状モノホスファート、グアノシン3'-モノホスファート、グアノシン5'-モノホスファート、ハロペリドール、ヘキセチジン、ヒドロコドン、ヒドロコルチゾン、ヒドロモルフォン、イブプロフェン、イマチニブ、イミプラミン塩酸塩、インドメタシン、イノシン5'-モノホスファート、ヨウ素、トコン、イソプロピルアンチピリン、イタセトロン、ケトプロフェン、ケトチフェン、フマル酸ケトチフェン、ランソプラゾール、レナリドマイド、L-アルギニン、レボベタキソロール塩酸塩、レボドパ、レボフロキサシン、レボルファノール、レボスルピリド、レボチロキシン、リナクロチド、リシノプリル、リオチロニン、L-リシン、ロメフロキサシン、ロペラミド、ロペラミド塩酸塩、ロラチジン、ロラゼパム、ロルメタゼパム、L-バリン、メクリジン、メコバラミン、メフェナ

10

20

30

40

50

ム酸、メラトニン、メラトニンの類似体、メロキシカム、メマンチン、メキタジン、メタドン、メチルフェニデート、メトクロプラミド、メトポン、メトピマジン、モンテルカストナトリウム、モルヒネ、硫酸モルヒネ、アデノシン5' - モノホスファート、ナビロン、ナリジクス酸、ナロルフィン、ナロキソン、ナロキソン塩酸塩二水和物、ナルトレキソン、ナブロキセン、ナラトリブタン、ネラメキサン、ニコチン、ニコチンの類似体、ニコチン酸、ニフェジピン、ニルバジピン、ニメスリド、ナイシン処方物、ニトラゼパム、ニトログリセリン、N - テトラデシル - 4 - エチルピリジニウムクロリド、ナイスタチン、オクタピノール、オクテニジン、オランザピン、オメプラゾール、オndanセトロン、Ondanセトロンベース、オルピフロキサシン、カルボン酸オセルタミビル、オキサゾラム、オキシブチニン、オキシコドン、オキシモルホン、パロノセトロン、パンコプリド、パラセタモール、パロキセチン、ペントバルビタール、フェノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピコスルファートナトリウム、ピロキシカム、ヨウ化カリウム、プラミペキソール、プレドニゾロン、プレラデナント、プロクロルペラジン、プロゲステロン、プロゲスチン、プロメタジン塩酸塩、プロナーゼ、プロプラノロール、プロピベリン、プロボキシフェン、ブソイドエフェドリン塩酸塩、マレイン酸ピリラミン、第四級アンモニウム塩、ラモセトロン、ラニチジン、ラサギリン、レマセミド、レパグリニド、リスベリドン、リバロキサバン、リバスチグミン、酒石酸リバスチグミン、リザトリブタン、ロフルミラスト、ロピニロール、ロスバスタチン、ロキシスロマイシン、サルブタモール、サリチルアニリド、唾液腺ホルモン、サンギナリン、スコボラミン、セレギリン、セラベプターゼ、セルトラリン、シルデナフィル、クエン酸シルデナフィル、シメチコン、シンバスタチン、ソリフェナシン、ストレプトドルナーゼ、ストレプトキナーゼ、アデノシン5' - モノホスファートの構造的ホモログ、スルホンアミド、スルピリド、スマトリブタン、スニチニブ、タダラフィル、タベンタドール、テクフィデラ、テガフル、テリフルノミド、テルピン水和物、テトラデシルピリジニウムクロリド、テトラヒドロリブスタチン、サリドマイド、チアマゾール、チオコルヒチン誘導体、チニダゾール、ニコチン酸トコフェロール、トルメチンナトリウム、トピラマート、トラマドール塩酸塩、トリアゾラム、トリクロサン、トリヘキシフェニジル、トリメタジジン、トリメトベンザミド、クエン酸トリペレナミン、トリポリホスファートナトリウム、トリプロリジン塩酸塩、トロピセトロン、スマトリブタン、ウリジン5' - モノホスファート、バルプロ酸、バルデナフィル、バルデナフィル塩酸塩、バレニクリン、ピンボセチン、キサントン、オキシコドン、ザトセトロン、亜鉛化合物、亜鉛ヒスチジン、ゾルミトリブタンまたはゾルピデムである。医薬品（例えば本明細書に記載のもの）の組み合わせはまた、単一の経口分散性フィルム調製物においても使用されてもよい。

【0034】

ある態様において、ニュートラシューティカル剤またはサプリメントは、本明細書に記載の経口分散性フィルムに含まれる。ある態様において、経口分散性フィルムは、その中に含まれるニュートラシューティカル剤またはサプリメントが局所効果を有するように、設計され得る。ある態様において、経口分散性フィルムは、その中に含まれるニュートラシューティカル剤またはサプリメントが口腔粘膜によって吸収されるように、設計され得る。ある態様において、経口分散性フィルムは、その中に含まれるニュートラシューティカル剤またはサプリメントが、カプセルまたは錠剤などの市販の投薬形態などの既存の投薬剤形（例えば経口投薬形態）の薬物動態を模倣するように、設計され得る。本明細書に記載の経口分散性フィルムに含まれてもよいニュートラシューティカル剤およびサプリメントの非限定例は、麻酔薬、抗菌薬、ステロイド、抗腐蝕剤、虫歯予防の成分、抗歯肉炎剤、抗炎症剤、抗酸化薬、制汗薬、抗歯垢剤、鎮咳薬、風邪の予防剤、風邪およびアレルギーの処置薬、咳の処置薬、皮膚外用剤、下痢の処置薬、酵素、勃起不全の処置薬、女性の性的機能不全の処置薬、胸焼けおよび消化不良の薬剤、止血薬、薬草、水和剤、口腔衛生の処置薬、歯周の活性成分(periodontal active)、歯周病薬、pH調整剤、歯垢染色剤、化学兵器への被曝のための前処置薬および処置薬、プロビタミン、呼吸器障害の処置薬、睡眠補助薬、禁煙薬、咽喉頭の痛みの薬剤、刺激薬、口内炎治療薬、歯石制御剤、ワク

チン、ビタミン誘導体、ビタミン抽出物およびビタミンを含む。例えば、いくつかの態様において、本明細書で記載の経口分散性フィルムに含まれるニュートラシューティカル剤またはサプリメントは、アセロラ、電解質、アロエ、アルミニウム、アミノ酸、アニス、抗生物質、抗菌精油、リンゴ抽出物、ヒ素、ニガウリ、亜塩素酸バリウム、ベンゾカイン、ベータ - カロチン、ベータ - グルカン、バイカーボナート、バイオフィラポノイド、バイオティン(biotene) (グルコースオキシダーゼラクトースペルオキシダーゼおよびリゾチーム)、ピオチン、ブルーベリー、ホウ素、呼気清涼剤、臭素、ソバ、カドミウム、カルシウム、亜塩素酸カルシウム、過酸化カルシウム、炭水化物、カーボナート、カルバクロール、カテコール、セビメリン、キトサン、塩化物、塩素、二酸化塩素、コリン、クロム、シナモン、シトラール、コバルト、コエンザイム Q10、銅、DHA、可食性有機酸、EPA、エリトリール、精油、ユーカリプトール、月見草、フッ素、葉酸、ニンニク、セラニオール、発芽玄米、イチョウ葉、グルコース耐性因子クロム、グルタチオン、グリセリン、グレープフルーツ抽出物、緑茶、緑茶抽出物、グアバゴマ、ハーブ抽出物、ハーブ、ヒノキチオール、ヒューベルジンA、過酸化水素、過硫酸カルボジイミドの過酸化水素付加物、ヒドロペルオキシド、イノシトール、ヨウ素、鉄、イソマルツロース、カバカバ抽出物 (例えば30%カバラクトン(kavalactones)に標準化された)、ラクチトール、乳酸菌、リチウム、亜塩素酸リチウム、マグネシウム、亜塩素酸マグネシウム、マルチトールの粉末状の水素化グルコースシロップ(maltitol powdered hydrogenated glucose syrup)、マンガン、マンニトール、マンノース、クコ (例えばLycium chinense)、メラトニン、メントール、ミスワーク(miswak)抽出物、亜塩素酸金属、サリチル酸メチル、ミネラル、モリブデン、モリブデンニッケル、羅漢果、ヨモギ、クワの葉、ナイアシン(ビタミンB3)、ナイアシンアミド、油、有機過酸化物、PABA、パンテチン、パントテン酸、パパイン、煎られた豆粉、ペパーミント、過ホウ酸塩、過ホウ酸、過炭酸塩、シソ、過酸化物を発生する化合物、ペルオキシ酸、ペルオキシカルバマート、過硫酸塩、ペルスルファート、フェノール、ホスファートイオン、リン、ピロカルピン、多価アルコール、カリウム、亜塩素酸カリウム、タンパク質、PVP - 過酸化水素複合体、ピリドキシン(ビタミンB6)、コウジン抽出物、リボフラビン、ローズヒップ、海藻抽出物、セレン、ケイ素、ナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、ソルビトール、大豆イソフラボン、スペアミント、ストロンチウム、砂糖、スーパーオキシドジスムターゼ、甜茶、チャノキ油、チアミン、タイム油、チモール、錫、木および植物の構成要素/抽出物、ターメリック、ユーカリプトール、バナジウム、バナジウムグルタチオン、ビタミンA、ビタミンB複合体、ビタミンB1、ビタミンB12、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンD3、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンP、ビタミン群、ウィンターグリーンまたは亜鉛である。

【0035】

本明細書で記載の経口分散性フィルムに含まれてもよい他の薬剤は、解毒剤、抗原またはアレルゲン、組換えアレルゲン、変性アレルゲン(allergoid)、抗菌剤、制汗剤、防腐剤、禁煙処方薬(anti-smoking formula)、芳香剤、植物性のもの、呼気消臭剤、呼気清涼剤、呼気マスキング剤、漢方薬、心地良くする薬剤(comfort agent)、品質改良剤、美容用薬剤、消臭の活性成分、ダイエット処方薬(diet formula)、染料、皮膚軟化剤、フレーバーマスキング剤(flavor masking agent)、フレーバー、食品、香料、加熱剤、保水剤、昆虫、悪臭制御剤、ミネラル、保湿剤、マウスウォッシュの構成要素、経口バンド(oral band)、経口の爽やかさのための処方薬(oral freshness formula)、タンパク質、リフレッシュ剤、唾液分泌促進剤、性的増強処方薬、糖類、獣医用の薬剤、ホワイトニング剤、創傷 - 熱傷の保護剤、創傷治癒薬およびホメオパシーの医薬を含む。

【0036】

提供される経口分散性フィルムに含まれる薬剤 (例えば医薬品、ニュートラシューティカル剤、サプリメントまたは美容用薬剤) またはそれらの組み合わせの量は、標的とする集団の兆候に依存するであろう。いくつかの態様において、提供される経口分散性フィルムは、薬剤の有効量を含有する。本明細書で使用される用語「有効量」は、所望の結果を

10

20

30

40

50

生み出すための薬剤の十分な量を指す。必要とされる正確な量は、対象の生物種、年齢および全身状態、兆候、特定の薬剤などに依存して、対象ごとに変化するであろう。いくつかの態様において、薬剤が医薬品またはニュートラシューティカル剤であるとき、経口分散性フィルムは、薬剤の治療有効量を含む。本明細書で使用される用語「治療有効量」は、例えば疾患の症状の軽減を生じさせるためなどの、本来の目的を達成するための医薬品またはニュートラシューティカル剤の十分な量を指す。

【0037】

本明細書に記載されたフィルムの1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されてもよいことが理解されるであろう。特定の患者または生命体のいずれかに対する具体的な治療有効用量レベルは、処置される障害および障害の重症度；用いられる具体的な化合物の活性；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；用いられる具体的な化合物の投与時間、投与経路および排出速度；処置の期間；用いられる具体的な化合物と組み合わせ、または同時に使用される薬物；ならびに、医学の技術分野において周知である同種の因子を含む様々な因子に依存するであろう（例えばGoodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001を参照）。

【0038】

ある態様において、提供されるフィルムは、それらが唾液および/または粘膜表面上の他の水性材料によって速やかに崩壊される口腔粘膜または他の粘膜へ投与されてもよい。ある態様において、提供されるフィルムは、それらが、口腔粘膜による原体の吸着に有利に働き得る適度な速度で崩壊する、口腔粘膜または他の粘膜へ投与されてもよい。ある態様において、崩壊の際、提供されるフィルムは、1種または2種以上の薬剤（例えば医薬品、ニュートラシューティカル剤、サプリメントまたは美容用薬剤）を粘膜へ放出する。提供されるフィルムは、薬剤の有効量を送達するようにかかる方式で投与されてもよい。

【0039】

親水性ポリマーは、周囲の水分を容易に吸収する傾向があることで、力学的および物理的な特性に関するポリマーマトリックスの構造変化がもたらされる。親水性ポリマーを基にした経口分散性フィルムは、時間の経過とともに粘つくようになり、延性が小さくなる傾向がある。実際、既存の経口分散性フィルムの製造の間、相対湿度を厳密に制御する必要がある。ある態様において、本明細書で提供される経口分散性フィルムは、湿度に対する感度を低減させるために、より疎水性である。

【0040】

膜表面の相対的な疎水性/親水性は、一般的に、接触角測定値によって決定される。この特性は、水平な固体/液体の平面上に置かれている小さな液滴を特徴とする。親水性材料において、液体が固体表面に強く引き付けられるので、液滴は固体表面上に完全に広がり、接触角が0°になる傾向がある。材料の親水性が小さくなるにつれ、順に、90°に最も近い、より高い接触角を提示する。一般に、親水性の高い表面が0°~30°の接触角を有するのに対して、より疎水性の高い表面は、150°と同程度に高いかまたはまさにほぼ180°の水接触角を有する。これらの表面に関して、水滴は、経口分散性フィルムの崩壊を損なうことになるかなりの程度で、表面を実際に濡らすことがない。ある態様において、本明細書で提供される所望の経口分散性フィルムは、これらの特性、上昇された接触角と、所望の崩壊時間での十分な湿潤性との間のバランスに委ねられている。

【0041】

ある態様において、本明細書に記載の口内分散性フィルムは、速崩壊時間を有する。ある態様において、本明細書に記載の口内分散性フィルムは、90秒未満かまたはそれと等しい崩壊時間を有する。ある態様において、本明細書に記載の口内分散性フィルムは、60秒未満かまたはそれと等しい崩壊時間を有する。ある態様において、本明細書に記載の口内分散性フィルムは、45秒未満かまたはそれと等しい崩壊時間を有する。ある態様において、本明細書に記載の口内分散性フィルムは、30秒未満かまたはそれと等しい崩壊

時間を有する。ある態様において、本明細書に記載の口内分散性フィルムは、20秒未満かまたはそれと等しい崩壊時間を有する。ある態様において、本明細書に記載の口内分散性フィルムは、15秒未満かまたはそれと等しい崩壊時間を有する。ある態様において、本明細書に記載の経口分散性フィルムは、10秒未満かまたはそれと等しい崩壊時間を有する。ある態様において、本明細書に記載の経口分散性フィルムは、8秒未満かまたはそれと等しい崩壊時間を有する。ある態様において、本明細書に記載の口内分散性フィルムは、5秒未満かまたはそれと等しい崩壊時間を有する。ある態様において、本明細書に記載の口内分散性フィルムは、4分と8分との間などの適度な崩壊時間を有する。

【0042】

ある態様において、提供されるフィルムは、約20 μm ～約3000 μm の範囲の厚さを有する。ある態様において、提供されるフィルムは、約20 μm ～約2000 μm の範囲の厚さを有する。ある態様において、提供されるフィルムは、約20 μm ～約1200 μm の範囲の厚さを有する。ある態様において、提供されるフィルムは、約20 μm 、約50 μm 、約75 μm 、約100 μm 、約125 μm 、約150 μm 、約175 μm 、約200 μm 、約225 μm 、約250 μm 、約300 μm 、約400 μm 、約500 μm 、約600 μm 、約700 μm 、約800 μm 、約900 μm 、約1000 μm 、約1500 μm 、約2000 μm または約2500 μm の厚さを有する。前述の態様のいずれかにおいて、フィルムは、単層であってもよい。

【0043】

以下の代表的な例は、本発明を解説する助けになることを意図したものであって、本発明の範囲を限定することを意図したものでもなく、それらがそのように解釈されるべきでもない。実際、本明細書に示され、記載されたものに加えて、本発明の様々の改変およびそれらの多くのさらなる態様は、以下の例ならびに本明細書に引用される科学文献および特許文献への参照を含めて、本文書の全内容から当業者に明らかとなるであろう。別段の指示がない限り、本明細書に引用される各々の参考文献の全体の内容は、先端技術を解説する助けになるように、参照によって本明細書に組み込まれることを、さらに理解すべきである。以下の例は、本発明の様々な態様およびその均等物におけるその実施に適合され得る、重要な追加情報、例示およびガイダンスを含む。

【0044】

本発明のこれらのおよび他の側面は、以下の例を考慮して、さらに理解されるであろうが、クレームに定義されているとおり、該例は、本発明のある特定の態様を解説することを意図したものであって、その範囲を限定するものではない。

【0045】

例

例示的な調製物を下で説明する。

【0046】

ある態様において、溶液を、超純水にまたは水とエタノールとの混合物に崩壊剤および安定剤を溶解させることによって調製する。完全に溶解させた後、可塑剤を添加し、溶液を、磁気攪拌下、高剪断速度で、例えば少なくとも1時間、保持する。フィルム形成ポリマー溶液を添加し、高剪断速度のかき混ぜを、例えば2時間、維持する。最終溶液を、完全に均一になるまで維持する。ある態様において、着色剤、フレーバーまたは甘味料などの添加物が処方物に含まれるとき、それらを、フィルム形成ポリマーの添加に先立って添加する。ある態様において、手順を室温で行う。

【0047】

ある態様において、フィルム溶液を、フィルムアプリーケーターを用いて剥離ライナー（基材）にキャストする。種々の高さを調整するために、垂直方向に調整可能なドクターナイフを使用してもよく、フィルム溶液を、例えば18mm/sの速さでキャストする。ある態様において、提供されるフィルムを、250～500 μm のギャップでキャストする。ある態様において、キャストフィルムを、乾燥するまで、例えば40℃で、適切な装置の中で乾燥させる。乾燥の継続時間は、処方物およびポリマーの特性に依存する。

【 0 0 4 8 】

例 1

崩壊剤 (NaCMC) および安定剤 (HPMC または PVA) を、超純水にまたは水とエタノールとの混合物に溶解する。溶液は、PVA の迅速な溶解のために、加熱することができる。それらが完全に溶解した後、可塑剤を添加し、溶液を、磁気攪拌下、高剪断速度で、少なくとも 1 時間、保持する。最後に、PVAc 分散系を添加し、高剪断速度のかき混ぜを、もう 2 時間維持する。フィルム溶液を、フィルムアプリーケーターを用いて剥離ライナー (基材) にキャストする。種々の高さに対し調整するために、垂直方向に調整可能なドクターナイフを使用して、フィルム溶液を、18 mm/s の最大速さでキャストする。フィルムを、250 ~ 500 μm のギャップで、しかし優先的には 300 μm で、キャストする。キャストフィルムを 40 で乾燥させる。乾燥の継続時間は、各ポリマーの特性に依存する。

【表 1】

表 1—PVAc 分散系、安定剤 (PVA)、崩壊剤 (NaCMC) および可塑剤 (クエン酸トリエチル) を含有する、高接触角を持つ速崩壊フィルム; 実験用調製物。

	フィルム			
	1	2	1	2
	混合物 (g)		%w/w フィルム	
PVAc 分散系 (Kollicoat SR 30D)	2.39	3.11	43.46%	55.16%
PVA (Mowiol 4-88)	0.30	0.26	19.54%	17.09%
クエン酸トリエチル	0.26	0.15	17.43%	10.68%
NaCMC (Blanose)	0.30	0.26	19.57%	17.07%
水	9.78	7.37		
ヤング率 (MPa)	577.3	678.5		
伸び (%)	9.53	45.82		
引張強さ	7.04	9.80		
含水量 (%)	6.875	5.470		
崩壊時間 (秒)	5	7		
接触角 (°)	89.18	72.69		

【 0 0 4 9 】

例 2

崩壊剤 (NaCMC) および安定剤 (HPMC または PVA) を、攪拌下で、超純水の量の 80 % まで添加する。溶液は、PVA の迅速な溶解のために、加熱することができる。それらを完全に溶解させ、冷却した後、添加剤 (クエン酸、マンニトール、スクラロース、グリチルリチン酸モノアンモニウム) およびその他 20 % の水を、少なくとも 1 時間または完全に溶解するまで、攪拌下で添加する。PVAc 分散系を、より高い剪断速度で添加し、少なくとも 2 時間維持する。フィルム溶液を、フィルムアプリーケーターを用いて、優先的に 300 μm でキャストする。キャストフィルムを 40 で乾燥させる。乾燥の継続時間は、各ポリマーの特性に依存する。

【表 2 a】

表2aー主フィルム形成構成要素、フレーバー、甘味料、着色剤、他の添加剤の混合物を含有する、高接触角を持つ速崩壊経口フィルム；実験室の調製物（グラムで与えられる量）。

	フィルム								
	3	4	5	6	7	8	9	10	
	混合物(g)								
PVAc 分散系 (Kollicoat SR 30D)	2.94	3.27	2.52	3.33	3.32	2.5	2.74	2.85	10
PVA (Mowiol 4-88)	0.26	0.11	0.23	0.23	0.11	0.32	0.31	0.29	
クエン酸トリエチル	0.09	0.16		0.15	0.02				
PEG 6000						0.21	0.15	0.12	
NaCMC (Blanose)	0.26	0.22	0.23	0.10	0.22	0.31	0.30	0.29	
クエン酸	0.09		0.14	0.08		0.02	0.03	0.04	20
マンニトール		0.08	0.15		0.08				
グリチルリチン酸 モノアンモニウム		0.01	0.07						
スクラロース			0.06		0.06				
マルトデキストリン		0.05		0.05	0.05				
イチゴフレーバー 弁柄		0.01	0.01		0.08				
水	1.86	1.26	4.84	0.81	1.91	2.03	2.66	2.12	
ヤング率(Mpa)	457.4	330.2	585.9	292.4	901.4	1294	1089	1023.0	30
伸び(%)	25.68	38.65	1.115	81.94	6.795	12.41	7.11	8.085	
引張強さ	10.07	2.44	9.44	3.54	23.39	0.79	0.52	0.65	
含水量(%)	4.66	3.73	5.445	3.095	4.255	6.310	4.655	4.715	
崩壊時間(秒)	13.50	17.06	28.50	17.30	46.22	16.00	10.50	11.00	
接触角(°)	58.8	64.2	79.8	57.5	74.4	53.5	73.8	73.6	

【表 2 b】

表2bー主フィルム形成構成要素、フレーバー、甘味料、着色剤、他の添加剤の混合物を含有する、高接触角を持つ速崩壊経口フィルム；実験用調製物(%w/w で与えられる量)。

	フィルム							
	3	4	5	6	7	8	9	10
	%w/w フィルム							
PVAc 分散系 (Kollicoat SR 30D)	52.8%	58.9%	43.2%	59.9%	59.9%	43.1%	44.3%	48.1%
PVA (Mowiol 4-88)	16.8%	7.0%	14.6%	15.2%	7.2%	19.5%	20.9%	20.4%
クエン酸トリエチル	6.9%	10.6%		10.0%	1.3%			
PEG 6000						15.8%	13.8%	9.8%
NaCMC (Blanose)	17.4%	14.5%	14.5%	6.9%	14.5%	20.5%	20.0%	19.7%
クエン酸	6.0%		9.1%	5.0%		1.2%	1.0%	2.0%
マンニトール		5.0%	9.5%		5.1%			
グリチルリチン酸 モノアンモニウム		0.5%	4.7%					
スクラロース			3.9%		4.0%			
マルトデキストリン		3.0%		3.0%	3.0%			
イチゴフレーバー					5.0%			
弁柄		0.4%	0.5%					

10

20

【 0 0 5 0 】

例 3

崩壊剤 (NaCMC) および安定剤 (HPMC または PVA) を、超純水にまたは水とエタノールとの混合物に溶解する。溶液は、PVA の迅速な溶解のために、加熱することができる。それらの完全な溶解後、可塑剤を添加し、溶液を、磁気攪拌下、高剪断速度で、少なくとも 1 時間、維持する。シェラック水溶液を添加し、高剪断速度のかき混ぜをもう 2 時間維持する。フィルム溶液を、優先的に 300 μ m で、フィルムアプリーケーターを用いて剥離ライナー (基材) にキャストする。キャストフィルムを、乾燥するまで 40 で乾燥させる。乾燥の継続時間は、各ポリマーの特性に依存する。

30

【表 3】

表3ーシェラック水溶液、安定剤(HPMC)、崩壊剤(NaCMC)および可塑剤(PEG 6000、PEG 1000、または1, 2-プロパンジオール)を含有する、高接触角を持つ速崩壊フィルム;実験用調製物。

	フィルム							
	11	12	13	14	11	12	13	14
	混合物(g)				%w/w フィルム			
シェラック (Aquagold)	3.15	3.58	3.57	3.79	51.4%	57.4%	57.9%	59.8%
HPMC E5	0.30	0.26	0.30	0.30	19.6%	17.0%	19.7%	18.9%
1,2-プロパンジオール	0.17	0.24	0.02		11.4%	15.5%	1.1%	
PEG 6000								
PEG 1000				0.01				0.8%
NaCMC (Blanose)	0.27	0.16	0.33	0.32	17.6%	10.1%	21.2%	20.5%
水	5.44	3.40	7.69	7.62				
ヤング率(MPA)	306.46	106.75	997.1	773.7				
伸び(%)	1.01	2.69	0.475	0.48				
引張強さ	4.31	4.00	5.39	3.81				
含水量(%)	5.15	4.69	4.64	5.26				
崩壊時間(秒)	4.0	18.0	7.0	6.5				

【 0 0 5 1 】

例 4

崩壊剤(NaCMC)および安定剤(PVA)を、超純水にまたは水とエタノールとの混合物に溶解する。溶液は、PVAの迅速な溶解のために、加熱することができる。それらの完全な溶解後、可塑剤を添加し、溶液を、磁気攪拌下、高剪断速度で、少なくとも1時間、保持する。最終的に、メタクリレートコポリマー分散系を添加し、高剪断速度のかき混ぜをもう2時間維持する。フィルム溶液を、フィルムアプリーケーターを用いて剥離ライナー(基材)にキャストする。種々の高さに対し調整するために、垂直方向に調整可能なドクターナイフを使用して、フィルム溶液を、18mm/sの速さでキャストする。フィルムを、250~500μmのギャップで、しかし優先的には400μmで、キャストする。キャストフィルムを40で乾燥させる。乾燥の継続時間は、各ポリマーの特性に依存する。

【表 4】

表4ーメタクリレートコポリマー、安定剤(PVA)、崩壊剤(NaCMC)および可塑剤(グリセロール)を含有する、高接触角を持つ速崩壊フィルム;実験用調製物。

	フィルム											
	15	16	17	18	19	20	15	16	17	18	19	2
	混合物(g)						%w/w フィルム					
Eudragit RL 30D	2.760	2.510	2.490	3.030	2.748	2.420	58.1%	51.6%	52.6%	59.8%	54.71%	48.3
グリセロール	0.150	0.300	0.220	0.160	0.155	0.140	10.5%	20.6%	15.5%	10.5%	10.31%	9.3
Blanose	0.147	0.098	0.151	0.301	0.298	0.261	10.3%	6.7%	10.6%	19.8%	19.80%	17.3
Mowiol 4-88	0.300	0.307	0.302	0.149	0.228	0.199	21.0%	21.1%	21.3%	9.8%	15.17%	13.3
クエン酸						0.030						1.9
レモンフレーバー						0.077						5.1
スクラロース						0.057						3.7
NHDC						0.015						1.0
鉄黄						0.001						0.0
二酸化チタン						0.001						0.0
水	2.593	2.055	2.647	6.150	6.341	5.236						
ヤング率(Mpa)	450.70	161.20	219.50	488.20	596.01							
伸び(%)	11.67	6.98	7.49	4.03	7.01							
引張強さ(Mpa)	2.99	31.58	7.25	0.63	17.18							
含水量(%)	5.98	5.95	5.29	6.45	7.75							
崩壊時間(秒)	19.00	19.00	44.50	33.00	27	57						
接触角(°)	61.12	61.24	63.54	69.61								

10

20

【 0 0 5 2 】

例 5

崩壊剤(NaCMC)および安定剤(PVA)を攪拌下で、超純水の量の80%まで添加する。溶液は、PVAの迅速な溶解のために、加熱することができる。それらを完全に溶解させ、冷却した後、添加剤(マンニトール、スクラロース、フレーバー、NHDC、クエン酸、クエン酸トリナトリウム)、原体およびその他20%の水を攪拌下で、少なくとも1時間または完全に溶解するまで、添加する。PVA分散系をより高い剪断速度で添加し、少なくとも2時間維持する。フィルム溶液を、フィルムアプリーケーターを用いてキャストする。キャストフィルムを40℃で乾燥させる。乾燥の継続時間は、各ポリマーの特性に依存する。

30

【表 5】

表5ー原体を含有する速崩壊フィルム;実験用調製物。

	フィルム					
	21	22	23	24	25	26
	混合物 (g)					
Kollicoat SR 30D	2.96	3.22	2.86	2.86	2.22	1.95
Mowiol 4-88	0.20	0.23	0.23	0.23	0.18	0.16
Blanose	0.20	0.21	0.15	0.23	0.17	0.15
クエン酸トリエチル	0.09	0.07	0.05	0.07	0.06	0.06
クエン酸	0.07	0.08	0.08	0.07	0.03	0.03
マンニトール	0.10	0.05	0.08	0.07	0.05	0.04
クエン酸三ナトリウム					0.03	0.02
レモンフレーバー					0.04	0.03
スクラロース					0.04	0.03
NHDC					0.01	0.01
プラミペキソール	0.05	0.02	0.17	0.08	0.30	0.45
水	9.22	3.71	3.86	4.28	3.54	3.23
ヤング率 (Mpa)	89.42	211.4	89.98	67.41	27.32	99.95
伸び (%)	42.61	34.83	41.89	26.19	65.12	19.89
引張強さ (Mpa)	10.05	10.81	8.425	7.330	2.09	1.46
含水量 (%)	4.745	4.035	5.000	5.430	6.98	7.56
崩壊時間 (秒)	12.50	15.00	12.50	8	20.5	15
	フィルム					
	21	22	23	24	25	26
	%w/w フィルム					
Kollicoat SR 30D	53.1%	57.4%	51.1%	51.4%	40.0%	34.9%
Mowiol 4-88	13.1%	14.9%	14.9%	15.0%	12.0%	10.4%
Blanose	13.5%	14.1%	10.0%	15.1%	11.3%	9.9%
クエン酸トリエチル	6.3%	4.5%	3.0%	4.4%	4.0%	3.8%
クエン酸	4.5%	5.0%	5.0%	4.5%	2.2%	1.9%
マンニトール	6.5%	3.0%	5.0%	4.5%	3.2%	2.8%
クエン酸三ナトリウム					1.8%	1.6%
レモンフレーバー					2.4%	2.1%
スクラロース					2.4%	2.1%
NHDC					0.7%	0.6%
プラミペキソール	3.1%	1.0%	11.0%	5.0%	20.0%	29.9%

例 6

崩壊剤（NaCMC）および安定剤（PVA）を攪拌下で、超純水の量の80%まで添加する。溶液は、PVAの迅速な溶解のために、加熱することができる。それらを完全に溶解させ、冷却した後、添加物（スクラロース、フレーバー、NHDC、クエン酸、クエン酸トリナトリウム）、原体およびその他20%の水を、少なくとも1時間または完全に溶解するまで、攪拌下で添加する。メタクリレートコポリマー分散系をより高い剪断速度で添加し、少なくとも2時間維持する。フィルム溶液を、フィルムアプリーケーターを用いてキャストする。キャストフィルムを40℃で乾燥させる。乾燥の継続時間は、各ポリマーの特性に依存する。

【表 6】

表6ー原体を含有するメタクリレートコポリマーを持つ口内分散性フィルム;実験用調製物。

	フィルム							
	27	28	29	30	27	28	29	30
	混合物(g)				%w/w フィルム			
Eudragit RL 30D	2.734	2.720	2.679	1.923	54.40%	54.12%	53.62%	38.62%
グリセロール	0.160	0.159	0.151	0.107	10.60%	10.55%	10.04%	7.14%
Blanose	0.295	0.293	0.290	0.208	19.57%	19.44%	19.34%	13.89%
Mowiol 4-88	0.225	0.225	0.217	0.155	14.93%	14.91%	14.49%	10.33%
プラミペキソール	0.008	0.015	0.038	0.450	0.51%	0.99%	2.51%	30.02%
水	5.800	5.793	5.730	4.716				
ヤング率(Mpa)	395.22	577.62	457.63	110.85				
伸び(%)	5.62	7.73	4.1	21.80				
引張強さ(Mpa)	11.39	16.85	13.3	7.11				
含水量(%)	6.46	6.88	6.5	7.82				
崩壊時間(秒)	25	45.5	38.6	75.5				

【表 7】

表7ー原体および添加剤を含有する、メタクリレートコポリマーを持つ口内分散性フィルム;実験用調製物。

	フィルム							
	31	32	33	34	31	32	33	34
	混合物(g)				%w/w フィルム			
Eudragit RL 30D	1.710	1.460	1.230	0.970	33.70%	29.11%	24.36%	19.35%
グリセロール	0.098	0.081	0.074	0.054	6.42%	5.41%	4.88%	3.61%
Blanose	0.188	0.157	0.131	0.105	12.38%	10.47%	8.65%	6.95%
Mowiol 4-88	0.143	0.118	0.097	0.082	9.39%	7.87%	6.43%	5.48%
クエン酸	0.021	0.018	0.016	0.013	1.40%	1.20%	1.02%	0.84%
レモンフレーバー	0.055	0.046	0.039	0.031	3.64%	3.08%	2.54%	2.04%
スクラロース	0.041	0.034	0.029	0.023	2.71%	2.29%	1.89%	1.52%
NHDC	0.011	0.009	0.008	0.006	0.71%	0.60%	0.50%	0.40%
鉄黄	0.001	0.001	0.000	0.000	0.05%	0.04%	0.03%	0.03%
二酸化チタン	0.001	0.001	0.000	0.000	0.05%	0.04%	0.03%	0.03%
プラミペキソール	0.450	0.600	0.752	0.899	29.56%	39.89%	49.66%	59.76%
水	4.610	4.189	3.805	3.604				
崩壊時間(秒)	80.5	57.7	60.5	28.5				

【 0 0 5 4 】

例 7

例 7 に例示的な処方物を記載する。

【 表 8 】

処方物A

カテゴリー		構成要素	重量%	例示的な 範囲
フィルム形成 ポリマー	現有	ポリ酢酸ビニル (PVAc)分散系	30～95%	30～60%
安定剤	現有	ポリビニルアルコール(PVA) または ヒドロキシプロピルメチル セルロース(HPMC)	1～21%	5～17.5%
崩壊剤	現有	カルボキシメチルセルロース ナトリウム	1～22%	6～22%
可塑剤	任意 [§]	クエン酸トリエチル(または他の シトラート誘導体)または グリセロールまたはプロピレン グリコールまたはポリエチレン グリコール	0～30%	0～17%
甘味料	任意 [§]	スクラロースまたはアセスルファ ム K またはマンニトール	0～10%	0～10%
	任意 [§]	グリチルリチン酸モノアンモニウ ムまたはネオヘスペリジンジヒド ロカルコン(NHDC)	0～5%	0～5%
着色剤	任意 [¥]	...	0～1%	0～1%
フレーバー	任意 [¥]	...	0～10%	0～5%
唾液分泌促進薬	任意 [¥]	...	0～10%	0～7%
味マスキング	任意 [¥]	...	0～60%	0～10%
緩衝系	任意 [¥]	...	0～15%	0～10%
原体	任意 [¥]	...	0.001～60%	0～60%

[§] 広い範囲の構成要素を本明細書に記載のとおり選択することができる;例示的なもののみを載せる。

[¥] 広い範囲の構成要素を本明細書に記載のとおり選択することができる。

10

20

30

【表 9】

処方物A1

PVAc分散系	50%
NaCMC	15%
PVA4-88	15%
クエン酸トリエチル	5%
クエン酸	7%
NHDC	1%
スクラロース	1%
フレーバー	5%
着色剤	1%

10

【表 10】

処方物B

カテゴリー		構成要素	重量%	例示的な範囲
フィルム形成ポリマー	現有	シェラック	30～95%	50～60%
安定剤	現有	ポリビニルアルコール(PVA) またはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)	1～21%	5～17.5%
崩壊剤	現有	カルボキシメチルセルロースナトリウム	1～22%	10～22%
可塑剤	任意 [§]	クエン酸トリエチル(または他のシトラート誘導体)またはグリセロールまたはプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール	0～30%	0～15.5%
甘味料	任意 [§]	スクラロースまたはアセスルファム K またはマンニトール	0～10%	0%
	任意 [§]	グリチルリチン酸モノアンモニウムまたはネオヘスペリジンジヒドロカルコン(NHDC)	0～5%	0%
着色剤	任意 [¥]	...	0～1%	0%
フレーバー	任意 [¥]	...	0～10%	0%
唾液分泌促進薬	任意 [¥]	...	0～10%	0%
味マスキング	任意 [¥]	...	0～60%	0%
緩衝系	任意 [¥]	...	0～15%	0%
原体	任意 [¥]	...	0.001～60%	0%

20

30

40

[§] 広い範囲の構成要素を本明細書に記載のとおり選択することができる; 例示的なもののみを載せる。

[¥] 広い範囲の構成要素を本明細書に記載のとおり選択することができる。

【表 1 1】

処方物B1

シェラック	53%
NaCMC	17.5%
HPMC	20%
プロピレングリコール	9.5%
NHDC	0%
スクラロース	0%
フレーバー	0%
着色剤	0%

10

【表 1 2】

処方物C

カテゴリー		構成要素	重量%	例示的な 範囲
フィルム形成 ポリマー	現有	メタクリレートコポリマー 分散系	19～95%	19-60%
安定剤	現有	ポリビニルアルコール(PVA) またはヒドロキシプロピルメチル セルロース(HPMC)	1～21%	5-17.5%
崩壊剤	現有	カルボキシメチルセルロース ナトリウム	1～22%	6～20%
可塑剤	任意 [§]	クエン酸トリエチル(または他の シトレート誘導体)または グリセロールまたはプロピレン グリコールまたはポリエチレン グリコール	0～30%	3～21%
甘味料	任意 [§]	スクラロースまたはアセスルファ ム K またはマンニトール	0～10%	0～4%
	任意 [§]	グリチルリチン酸モノアンモニウ ムまたはネオヘスペリジンジヒド ロカルコン(NHDC)	0～5%	0～1%
着色剤	任意 [¥]	...	0～1%	0～0.12%
フレーバー	任意 [¥]	...	0～10%	0～5%
唾液分泌促進薬	任意 [¥]	...	0～10%	0～2%
味マスキング	任意 [¥]	...	0～60%	0%
緩衝系	任意 [¥]	...	0～15%	0～2%
原体	任意 [¥]	...	0.001～60%	0～60%

20

30

40

[§] 広い範囲の構成要素を本明細書に記載のとおり選択することができる;例示的なもののみを載せる。

[¥] 広い範囲の構成要素を本明細書に記載のとおり選択することができる。

【表 1 3】

処方物C1

メタクリラートコポリマー分散系	57. 5%
NaCMC	9. 9%
PVA4－88	18. 5%
グリセロール	14%
NHDC	0%
スクラロース	0%
フレーバー	0%

フロントページの続き

- (72)発明者 シルバ ボージェス, アナ フィリパ
ポルトガル共和国 コインブラ ピー - 3 0 4 5 - 0 1 6、ルア ダ バイエル
- (72)発明者 アルメイダ シルバ, ブランカ マルガリーダ
ポルトガル共和国 コインブラ ピー - 3 0 4 5 - 0 1 6、ルア ダ バイエル
- (72)発明者 ジョルダン コエルホ, ジョージ フェルナンド
ポルトガル共和国 コインブラ ピー - 3 0 4 5 - 0 1 6、ルア ダ バイエル
- (72)発明者 ソウサ シルバ, クラウディア
ポルトガル共和国 コインブラ ピー - 3 0 4 5 - 0 1 6、ルア ダ バイエル
- (72)発明者 シモンエス, セルジオ パウロ
ポルトガル共和国 コインブラ ピー - 3 0 4 5 - 0 1 6、ルア ダ バイエル

審査官 今村 明子

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 8 / 1 4 9 4 4 0 (W O , A 1)
特開平0 2 - 2 0 2 8 1 4 (J P , A)
特開2 0 0 1 - 1 7 2 2 0 1 (J P , A)
特表2 0 0 5 - 5 1 1 5 2 2 (J P , A)
国際公開第2 0 1 2 / 0 8 7 3 2 8 (W O , A 1)
Asian Journal of Chemistry, 2 0 1 1 年, Vol.23, No.9, p.4148-4150
International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2 0 1 2 年, Vol.4, Suppl
.1, p.337-341
International Journal of ChemTech Research, 2 0 1 0 年, Vol.2, No.1, p.576-583
Current Drug Delivery, 2 0 1 1 年, Vol.8, p.373-380

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
A 2 3 L 3 3 / 0 0 - 3 3 / 2 9
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)