

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-148985

(P2012-148985A)

(43) 公開日 平成24年8月9日(2012.8.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 31/4422 (2006.01)	A 6 1 K 31/4422	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-6769 (P2011-6769)	(71) 出願人	000102980
(22) 出願日	平成23年1月17日 (2011.1.17)		リンテック株式会社
			東京都板橋区本町23番23号
		(74) 代理人	100108419
			弁理士 大石 治仁
		(72) 発明者	廣永 麻貴
			東京都板橋区本町23-23 リンテック株式会社内
		(72) 発明者	宮田 壮
			東京都板橋区本町23-23 リンテック株式会社内
		Fターム(参考)	4C076 AA89 BB01 DD38A DD50T DD51T
			DD67T EE30A EE33A EE36A EE38A
			FF33 FF52 FF68
			4C086 AA10 BC26 MA52 NA09
			4C206 AA10 FA05 KA01 MA72 NA09

(54) 【発明の名称】 シート状製剤

(57) 【要約】

【課題】

口溶性に優れ、嚥下が容易であり、かつ塩基性薬物の苦味が抑制されたシート状製剤を提供する。

【解決手段】

塩基性薬物(A)、塩基性基含有化合物(b1)およびアニオン性高分子(b2)を含むマスキング剤(B)、水溶性微粒子(C)、並びに非イオン性水溶性高分子(D)を含有する材料から形成され、内部に水溶性微粒子(C)が分散状態で存在することを特徴とするシート状製剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

塩基性薬物（A）、塩基性基含有化合物（b 1）およびアニオン性高分子（b 2）を含むマスキング剤（B）、水溶性微粒子（C）、並びに非イオン性水溶性高分子（D）を含有する材料から形成され、内部に水溶性微粒子（C）が分散状態で存在することを特徴とするシート状製剤。

【請求項 2】

前記塩基性基含有化合物（b 1）として、アミノ酸および／またはアミノ糖を含有する請求項 1 に記載のシート状製剤。

【請求項 3】

前記アニオン性高分子（b 2）として、カラギーナンおよび／またはアルギン酸を含有する請求項 1 または 2 に記載のシート状製剤。

【請求項 4】

前記マスキング剤（B）として、さらに、高甘味度甘味料（b 3）を含有する請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のシート状製剤。

【請求項 5】

前記水溶性微粒子（C）として、酵素変性デキストリンを含有する請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載のシート状製剤。

【請求項 6】

前記非イオン性水溶性高分子（D）として、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載のシート状製剤。

【請求項 7】

シート状製剤全体に対して、塩基性薬物（A）の含有量が 0.001 ～ 35 質量％、マスキング剤（B）の含有量が 1 ～ 35 質量％、水溶性微粒子（C）の含有量が 5 ～ 70 質量％、非イオン性水溶性高分子（D）の含有量が 25 ～ 60 質量％である請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載のシート状製剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、口溶性に優れ、嚥下が容易であり、かつ塩基性薬物の苦味が抑制されたシート状製剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

近年、食品や医薬品等の包装材や担体等として可食性フィルムが用いられるようになってきている。例えば、香料等を含有させた口中清涼フィルムや消臭成分等を含有させた口臭予防フィルムとして可食性フィルムが使用されている。また、医薬活性成分を含有させたフィルム状製剤についても開発が行われている。

【0003】

従来、可食性フィルムとしてオブラートが知られている。これは、 α 化デンプンを薄膜状にしたものであり、薬を服用する際における補助製品として使用されているものである。また、この α 化デンプンを利用して、袋状の容器として食品や医薬品を包装することが特許文献 1 に開示されている。さらに、セルロース系の高分子物質等を用いた速溶性フィルム状製剤が特許文献 2 に開示されている。

【0004】

しかしながら、従来の可食性フィルムで嚥下物を包みこんだものを服用した場合においては、口腔内において可食性フィルムが崩壊するまでに時間を要し、口腔内が粘ついて不快感を与える場合があった。

【0005】

この問題を解決するフィルムとして、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する水溶性フィルムの内部に、水溶性微粒子が分散状態で存在する可食性フィルムが特許文献 3 に開

10

20

30

40

50

示されている。当該フィルムは、口腔内崩壊時間が短く、良好な口溶性を有するが、特許文献3には、薬物等に起因する苦味を抑制する方法について記載されていない。

【0006】

一般に、口腔内崩壊時間が短い速溶性フィルムを食品や医薬品等の包装材料や担体等として使用する場合、味覚成分が口腔内で溶出しやすくなる。このため、速溶性フィルムを苦味を有する薬物の包装材料や担体として使用すると、当該薬物に起因する苦味を強く感じるがあった。

したがって、速溶性を有し、かつ、薬物の苦味が抑制されたシート状製剤が求められている。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特公平4-12217号公報

【特許文献2】特開2004-43450号公報

【特許文献3】特開2010-158173号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、かかる従来技術の実情に鑑みてなされたものであり、口溶性に優れ、嚥下が容易であり、かつ塩基性薬物の苦味が抑制されたシート状製剤を提供することを目的とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、塩基性薬物(A)、塩基性基含有化合物(b1)およびアニオン性高分子(b2)を含むマスキング剤(B)、水溶性微粒子(C)、並びに非イオン性水溶性高分子(D)を含有する材料から形成され、内部に水溶性微粒子(C)が分散状態で存在するシート状製剤は、口溶性に優れ、嚥下が容易であり、かつ塩基性薬物の苦味が抑制されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

30

かくして本発明によれば、下記〔1〕～〔7〕のシート状製剤が提供される。

〔1〕塩基性薬物(A)、塩基性基含有化合物(b1)およびアニオン性高分子(b2)を含むマスキング剤(B)、水溶性微粒子(C)、並びに非イオン性水溶性高分子(D)を含有する材料から形成され、内部に水溶性微粒子(C)が分散状態で存在することを特徴とするシート状製剤。

〔2〕前記塩基性基含有化合物(b1)として、アミノ酸および/またはアミノ糖を含有する〔1〕に記載のシート状製剤。

〔3〕前記アニオン性高分子(b2)として、カラギーナンおよび/またはアルギン酸を含有する〔1〕または〔2〕に記載のシート状製剤。

〔4〕前記マスキング剤(B)として、さらに、高甘味度甘味料(b3)を含有する〔1〕～〔3〕のいずれかに記載のシート状製剤。

40

〔5〕前記水溶性微粒子(C)として、酵素変性デキストリンを含有する〔1〕～〔4〕のいずれかに記載のシート状製剤。

〔6〕前記非イオン性水溶性高分子(D)として、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する〔1〕～〔5〕のいずれかに記載のシート状製剤。

〔7〕シート状製剤全体に対して、塩基性薬物(A)の含有量が0.001～35質量%、マスキング剤(B)の含有量が1～35質量%、水溶性微粒子(C)の含有量が5～70質量%、非イオン性水溶性高分子(D)の含有量が25～60質量%である〔1〕～〔6〕のいずれかに記載のシート状製剤。

【発明の効果】

50

【 0 0 1 1 】

本発明のシート状製剤は、口溶性に優れ、嚥下が容易であり、服用に際して口腔内が粘ついて不快感を与えることがない。さらに、塩基性薬物の苦味が抑制されるため、快適に服用することができる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 2 】

以下、本発明のシート状製剤について説明する。

本発明のシート状製剤は、塩基性薬物（A）、塩基性基含有化合物（b 1）およびアニオン性高分子（b 2）を含むマスティング剤（B）、水溶性微粒子（C）並びに非イオン性水溶性高分子（D）を含有する材料から形成され、内部に水溶性微粒子（C）が分散状態で存在することを特徴とする。

10

【 0 0 1 3 】

塩基性薬物（A）

本発明のシート状製剤には、塩基性薬物（A）が用いられる。ここで、「塩基性薬物」とは、遊離体が塩基性を示す化合物またはその塩であって、薬効を有するものをいう。したがって、塩基性薬物（A）には、塩を形成した時には塩基性を示さないものも含まれる。

【 0 0 1 4 】

塩基性薬物（A）は、1又は2以上の塩基性基を有する。塩基性基としては、例えば、第一級アミノ基、第二級アミノ基、第三級アミノ基、及び塩基性窒素含有複素環基等が挙げられる。塩基性薬物（A）は、これらの塩基性基を一種又は二種以上含有してもよい。

20

【 0 0 1 5 】

本発明で用いられる塩基性薬物（A）は上記性質を有するものであれば特に限定はなく、従来から用いられている苦味を呈する薬物を使用することができる。

塩基性薬物（A）の具体例としては、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、アムロジピンベシル酸塩、塩酸セフォチアムヘキサチル、塩酸セフキャネルダロキセート、塩酸レナンピシリン、塩酸パカンピシリン、塩酸タランピシリン、塩化ベルベリン、ジギトキシン、スルピリン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、塩酸プロメタジン、塩酸パパベリン、塩酸チクロピジン、アミノフィリン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸ドネベジル、塩酸アミノグアニジン等が挙げられる。

30

塩基性薬物（A）は、薬効を妨げない限り、一種単独で、あるいは二種以上を組み合わせ用いることができる。

塩基性薬物（A）は、シート状製剤全体に対して、0.001～35質量%含有することが好ましい。

【 0 0 1 6 】

マスティング剤（B）

本発明のシート状製剤には、塩基性基含有化合物（b 1）およびアニオン性高分子（b 2）を含むマスティング剤（B）が用いられる。本発明において、マスティング剤（B）は塩基性薬物（A）の苦味を抑制するために添加される。

40

【 0 0 1 7 】

塩基性基含有化合物（b 1）は、薬学的に許容されるものであれば特に制限なく使用でき、好ましくは、1又は2以上の塩基性基を含有する有機化合物、または水に溶解した時に塩基性を呈する無機化合物である。

【 0 0 1 8 】

塩基性基含有化合物（b 1）が有機化合物の場合、通常、分子量が30～400、好ましくは40～300の化合物が用いられる。塩基性基としては、例えば、第一級アミノ基、第二級アミノ基、第三級アミノ基、塩基性窒素含有複素環基等が挙げられ、塩基性基含有化合物（b 1）は、これらの塩基性基を一種又は二種以上含有してもよい。

このような塩基性基含有化合物（b 1）としては、例えば、アミノ酸やアミノ糖が挙げ

50

られる。

【0019】

アミノ酸としては、アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、シスチン、システイン、アセチルシステイン、グルタミン酸、グルタミン酸エチルアミド、グルタミン酸グルコース、グルタミン、グルタチオン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、 ϵ -アミノカプロン酸、 γ -アミノ酪酸、グリシン、グリシルグリシン、メチオニン、カルニチンおよびスレオニン等が挙げられる。

アミノ糖としては、グルコサミン、ガラクトサミン、マンノサミンおよびメグルミン等が挙げられる。

10

【0020】

塩基性基含有化合物 (b1) が無機化合物の場合、分子量は特に制限はなく、例えば、水酸化物イオンや、炭酸水素イオン、炭酸イオン等を含む化合物が挙げられる。

このような塩基性基含有化合物 (b1) としては、水酸化ナトリウムや炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

【0021】

本発明のシート状製剤においては、塩基性基含有化合物 (b1) は、一種単独で、あるいは二種以上を組み合わせる用いることができる。なかでも、塩基性基含有化合物 (b1) として、アミノ酸および/またはアミノ糖を含有することが好ましく、アルギニンおよび/またはメグルミンを含有することがより好ましい。

20

【0022】

本発明においては、塩基性基含有化合物 (b1) を使用することで、口溶性を低下させることなく苦味を抑制することができる。

【0023】

アニオン性高分子 (b2) は、1又は2以上のアニオン性基を含有する高分子であり、5質量%水溶液の37℃における粘度が、1000~100000 mPa・sのものが好ましく、2000~10000 mPa・sがより好ましい。

なお、本明細書において粘度とは、JIS K7117-1の4.1 (ブルックフィールド形回転粘度計) に準拠して測定されたものである。

【0024】

30

アニオン性基とは、酸性基や、酸性基が脱プロトン化した基をいう。酸性基としては、硫酸基、カルボキシル基、リン酸基等が挙げられる。

硫酸基を有するアニオン性高分子としては、例えば、カラギーナン、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸等が挙げられる。

カルボキシル基を有するアニオン性高分子としては、例えば、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、ジェランガム、キサントガム、ヘパリン、ヒアルロン酸、ペクチン酸、ポリアクリル酸等が挙げられる。

【0025】

本発明のシート状製剤においては、アニオン性高分子 (b2) は、一種単独で、あるいは二種以上を組み合わせる用いることができる。なかでも、アニオン性高分子 (b2) として、硫酸基を有するアニオン性高分子および/またはカルボキシル基を有するアニオン性高分子を含有することが好ましく、カラギーナンおよび/またはアルギン酸を含有することがより好ましい。

40

【0026】

本発明において、マス킹剤 (B) は、上記 (b1) と (b2) を併用する。(b1) のみを使用する場合は、口溶性や口腔内崩壊時間の面では優れるものの、十分なマス킹効果が得られにくい。また、(b2) のみを使用する場合は、良好なマス킹効果が得られる場合があるが、口溶性を低下させる原因になる。

これに対して、(b1) と (b2) を併用することで、マス킹効果に優れ、かつ、口溶性においても優れるシート状製剤が得られる。

50

当該観点から、塩基性基含有化合物 (b 1) とアニオン性高分子 (b 2) の質量比は、 $(b 1) / (b 2) = 60 / 40 \sim 90 / 10$ であることが好ましく、 $65 / 35 \sim 85 / 15$ であることがより好ましい。

【0027】

本発明において、マス킹剤 (B) は、上記塩基性基含有化合物 (b 1) やアニオン性高分子 (b 2) 以外に、マス킹効果を有するその他の化合物を含有してもよい。

マス킹効果を有するその他の化合物としては、例えば、矯味剤が挙げられる。矯味剤としては、サッカリン、グリチルリチン酸、白糖、果糖、マンニトール等の甘味料やクエン酸、酒石酸、フマル酸等の酸味料等が挙げられる。

【0028】

これらの中で、本発明のシート状製剤は、高甘味度甘味料 (b 3) を含むことが好ましい。

高甘味度甘味料 (b 3) は、砂糖の 100 倍以上の甘味度を有するものであれば特に限定されない。

高甘味度甘味料 (b 3) としては、例えば、アセスルファムカリウム (甘味度：砂糖の約 200 倍)、サッカリンナトリウム (甘味度：砂糖の約 400 倍)、ステビア抽出物 (甘味度：砂糖の約 300 倍)、アスパルテーム (甘味度：砂糖の約 200 倍)、スクラロース (甘味度：砂糖の約 600 倍)、ネオテーム (甘味度：砂糖の約 7000 ~ 13000 倍) およびタウマチン (甘味度：砂糖の約 3000 ~ 5000 倍) 等が挙げられる。

高甘味度甘味料 (b 3) は、一種単独で、あるいは二種以上を組み合わせる用いることができる。

【0029】

マス킹剤 (B) の合計量は、シート状製剤全体に対して、1 ~ 35 質量%であることが好ましい。また、塩基性薬物 (A) 1 質量部に対して、マス킹剤 (B) の合計量が 0.5 ~ 2 質量部であることが好ましい。

また、塩基性基含有化合物 (b 1) とアニオン性高分子 (b 2) の合計量は、マス킹剤 (B) 全体に対して、70 ~ 100 質量%であることが好ましく、特に、高甘味度甘味料 (b 3) を含有する場合は、(b 1) と (b 2) の合計量は、70 ~ 99.9 質量%であることが好ましく、高甘味度甘味料 (b 3) の含有量は、0.1 ~ 30 質量%であることが好ましい。

【0030】

水溶性微粒子 (C)

本発明のシート状製剤には、水溶性微粒子 (C) が用いられる。水溶性微粒子 (C) はシート状製剤の内部に分散状態で存在する。ここで、「分散状態で存在」とは、シート状製剤の内部に水溶性微粒子 (C) が微粒子状で存在することを意味する。

【0031】

水溶性微粒子 (C) は、常温において固体でかつ体温付近の温度で水に溶解するものであり、シート状製剤の内部に分散状態で存在できるものである。

水溶性微粒子 (C) の平均粒径は、コールカウンター法による測定で、通常 1 ~ 300 μm であり、好ましくは 5 ~ 50 μm である。

水溶性微粒子 (C) は、5 質量%水溶液の 37 における粘度が、10 mPa · s 以下のものが好ましく、5 mPa · s 以下がより好ましい。また、後述する製造方法において容易に分散させることができることから、水溶性微粒子 (C) は、後述する脂肪族アルコール系溶媒に難溶性又は不溶性であるものが好ましい。

【0032】

水溶性微粒子 (C) を構成する材料としては、例えば、酵素変性デキストリン (マルトデキストリン)、D - マンニトール、D - ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、デオキシリトール、スクラロース、シュクロース、マルチトール、ラクトース、ラクチトール等が挙げられる。

これらは一種単独で、あるいは二種以上を組み合わせる用いることができる。これらの

10

20

30

40

50

中でも、口溶性に優れ、後味が良いことから酵素変性デキストリンを含むものが好ましい。

【0033】

水溶性微粒子(C)の含有量は、シート状製剤全体に対して、5～70質量%であることが好ましい。水溶性微粒子(C)の含有量をこの範囲とすることで、口溶性に優れたシート状製剤が得られる。

なお、一般的に、水溶性微粒子(C)の添加量を多くすれば、口腔内におけるシート状製剤の崩壊時間を短くでき、水溶性微粒子(C)の添加量を少なくすれば、口腔内におけるシート状製剤の崩壊時間を長くすることができる。

【0034】

非イオン性水溶性高分子(D)

本発明のシート状製剤には、非イオン性水溶性高分子(D)が用いられる。非イオン性水溶性高分子(D)は、5質量%水溶液の37における粘度が、1,000～100,000 mPa・sであることが好ましい。

また、後述する製造方法において(C)成分を容易に分散させることができることから、非イオン性水溶性高分子(D)は、後述する脂肪族アルコール系溶媒に易溶性であることが好ましい。

【0035】

非イオン性水溶性高分子(D)としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、グアーガム、ローカストビーンガム、アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。

これらは一種単独で、あるいは二種以上を組み合わせる用いることができる。これらの中でも、特にヒドロキシプロピルセルロースを含むことが好ましい。

【0036】

非イオン性水溶性高分子(D)は、シート状製剤全体に対して、25～60質量%含有することが好ましい。非イオン性水溶性高分子(D)の含有量をこのような範囲にすることにより、薄いシート状の製剤であっても取り扱い時に破れたりしない十分な強度を持たせることができる。

【0037】

本発明のシート状製剤は、可塑剤(E)を含有していてもよい。可塑剤(E)を添加することにより、シート状製剤の口溶性及びヒートシール性をさらに向上させることができる。

可塑剤(E)としては、グリセリン、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール、トリアセチレン、ポリソルベート80等が挙げられる。

これらは一種単独で、あるいは二種以上を組み合わせる用いることができる。

【0038】

シート状製剤が可塑剤(E)を含む場合、その含有量は、シート状製剤全体に対して1～20質量%であることが好ましく、3～10質量%であることがより好ましい。

また、シート状製剤は、その他の添加剤(F)として香料、着色剤等を含有していてもよい。その他の添加剤(F)の含有量は、シート状製剤全体に対して、通常0.001～10質量%程度である。

【0039】

本発明のシート状製剤は、例えば、保持基材上に、シート状製剤形成用組成物を塗布し、得られた塗膜を乾燥して成膜することにより得ることができる。

【0040】

シート状製剤形成用組成物は、例えば、炭素数2～4の脂肪族アルコール系溶媒(以下、「脂肪族アルコール系溶媒」という。)に、水溶性微粒子(C)を分散させた液に、塩基性薬物(A)、マスキング剤(B)、非イオン性水溶性高分子(D)、及び、所望によ

10

20

30

40

50

り、可塑剤（E）、他の添加剤（F）を添加し、混合することにより得ることができる。

【0041】

このとき、水溶性微粒子（C）が脂肪族アルコール系溶媒に難溶性又は不溶性であり、非イオン性水溶性高分子（D）が脂肪族アルコール系溶媒に易溶性であることにより、得られるシート状製剤の内部に、容易に前記水溶性微粒子（C）を分散状態で存在させることができる。

【0042】

炭素数2～4の脂肪族アルコール系溶媒としては、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等が挙げられ、エタノールが特に好ましい。これらは一種単独で、あるいは二種以上を組み合わせ用いることができる。

10

【0043】

用いる保持基材としては、本発明のシート状製剤を担持することができるものであれば、特に制限されない。例えば、ポリエチレンテレフタレートフィルム、ポリエチレンナフタレートフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム等のプラスチックフィルム；グラシン紙、クレーコート紙、ポリエチレンラミネート紙等の紙類；等および、これらのプラスチックフィルム等に必要に応じてシリコン系剥離剤等で剥離処理したものが挙げられる。

用いる保持基材の厚みは、通常5～200μm、好ましくは25～100μmである。

【0044】

シート状製剤形成用組成物を保持基材上に塗工する方法としては、ロールコーター、ダイコーター、グラビアコーター、アプリーケーター等の公知の塗工装置を用いて塗布する方法が挙げられる。

20

シート状製剤形成用組成物の塗膜を形成後、溶媒を乾燥除去して、保持基材上にシート状製剤形成用組成物の乾燥塗膜を形成した中間体を作成したのち、保持基材を剥離除去し、次いで、所望の形状に裁断してシート状製剤を形成することができる。なお、保持基材を剥離除去する前に乾燥塗膜を裁断してもよい。また、上記中間体を2枚用意し、乾燥塗膜同士を加熱ラミネートにより接着し、次いで、両側の保持基材を除去したのち、所望の形状に裁断してシート状製剤を形成してもよい。

溶媒を乾燥除去するときの温度は、通常50～100℃、好ましくは60～90℃である。

30

乾燥時間は、通常数十秒から数分間である。

シート状製剤の坪量は、特に限定されないが、通常20～400g/m²、好ましくは30～200g/m²である。

【0045】

本発明のシート状製剤は、内部に水溶性微粒子（C）が分散状態で存在するため、口溶性に優れ、嚥下が容易である。本発明のシート状製剤を服用した場合、口腔内崩壊時間が30秒以内であることが好ましい。

また、本発明のシート状製剤においては、塩基性基含有化合物（b1）およびアニオン性高分子（b2）を含むマスキング剤（B）を使用することで、塩基性薬物（A）の溶出に起因する苦味が抑えられる。このとき塩基性基含有化合物（b1）とアニオン性高分子（b2）を併用することで、口溶性を低下させることなく、優れたマスキング効果が得られる。

40

【実施例】

【0046】

次に実施例及び比較例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

【0047】

（実施例1）

エタノール203質量部に、可塑剤としてグリセリン6質量部と、水溶性微粒子として酵素変性デキストリン（商品名：アミコールNo.19、日澱化学社製、5質量%水溶液

50

の 37 における粘度：1 mPa・s 未満) 11.3 質量部と、塩基性基含有化合物としてアルギニン 19.15 質量部と、アニオン性高分子としてアルギン酸(商品名：スノーアルギンSSL、富士化学工業社製、5 質量%水溶液の 37 における粘度：5000 mPa・s) 8.1 質量部と、塩基性薬物として塩酸ジフェンヒドラミン 27.25 質量部と、非イオン性水溶性高分子としてヒドロキシプロピルセルロース(商品名：HPC、日本曹達社製、5 質量%水溶液の 37 における粘度：5500 mPa・s) 28.2 質量部とを、ネオミキサーを用い攪拌しながら順次添加して分散させシート状製剤形成用組成物を調製した。

【0048】

次に、保持基材のポリエチレンテレフタレートフィルム(SP-PET381031、リンテック社製)上に、前記シート状製剤形成用組成物を、乾燥後の坪量が60 g/m²となるようにギャップを調整したアプリケーターを用いて展延塗布し、80 で5分間乾燥して、シート状製剤中間体を得た。

10

次いで、シート状製剤中間体を2枚用意し、これらを加熱ラミネート(ラミネート条件：温度120、圧力0.5 MPa)により接着し、次いで、両外層の保持基材を除去したのち、縦14.3 mm×横21.4 mmの角Rを有する長方形に裁断してシート状製剤(坪量120 g/m²)を得た。なお、得られたシート状製剤を裁断した断面を電子顕微鏡で観察したところ、配合した水溶性微粒子が元の粒径のままでシート状製剤中に分散状態で存在していた。

【0049】

20

(実施例2～16、比較例1～8)

第1表に記載の配合でシート状製剤形成用組成物を調製したこと以外は実施例1と同様にしてシート状製剤を得た。

なお、カラギーナンは、5 質量%水溶液の 37 における粘度が5000 mPa・sのものを使用した。

【0050】

【表 1】

第 1 表

実施例																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
塩基性薬物 (A)	塩酸ジフェン ヒドラミン	27.25	27.25	27.25	27.25	27.25	27.25	27.25	27.25	27.25	-	-	-	-	-	-	
	ベシル酸 アムロジピン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.46	9.46	9.46	9.46	9.46	9.46	
マスキング剤 (B)	塩基性基 含有化合物 (b1)	アルギニン	19.15	19.15	19.15	-	-	-	9.58	19.15	6.62	-	6.62	-	3.31	-	
		メグルミン	-	-	-	19.15	19.15	19.15	19.15	9.57	-	6.62	-	6.62	3.31	6.62	
	アニオン性 高分子 (b2)	カラギーナン	-	8.10	-	8.10	-	8.10	-	8.10	-	2.84	-	2.84	-	1.42	
		アルギン酸	8.10	-	8.10	-	8.10	-	8.10	-	4.05	-	2.84	-	2.84	-	1.42
高甘味度 甘味料 (b3)	スクラロース	-	-	0.25	0.25	-	-	0.25	0.25	0.25	-	-	0.25	0.25	0.25	0.25	
	水溶性微粒子 (C)	11.30	11.30	11.05	11.05	11.30	11.30	11.05	11.05	11.05	46.88	46.88	46.63	46.63	46.63	46.63	
非イオン性 水溶性高分子 (D)	ヒドロキシ プロピル セルロース	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	
	可塑剤 (E)	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	
合計		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	

単位:質量部

【表 2】

第 1 表 (続き)

		比較例							
		1	2	3	4	5	6	7	8
塩基性薬物 (A)	塩酸ジフェン ヒドラミン	27.25	27.25	27.25	27.25	27.25	27.25	-	
	ベシル酸 アムロジピン	-	-	-	-	-	-	9.46	9.46
マス スキ ング 剤 (B)	塩基性基 含有化合物 (b1)	アルギニン	-	-	27.25	-	-	-	9.46
		メグルミン	-	-	-	27.25	-	-	-
	アニオン性 高分子 (b2)	カラギーナン	-	-	-	-	27.25	-	9.46
		アルギン酸	-	-	-	-	-	27.25	-
	高甘味度 甘味料 (b3)	スクラロース	-	-	-	-	-	-	-
水溶性微粒子 (C)		酵素変性 デキストリン	-	38.55	11.30	11.30	11.30	11.30	46.88
非イオン性 水溶性高分子 (D)		ヒドロキシ プロピル セルロース	66.75	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20	28.20
可塑剤 (E)		グリセリン	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
合計			100	100	100	100	100	100	100

単位:質量部

【0052】

実施例 1 ~ 16 および比較例 1 ~ 8 で得られたシート状製剤につき、以下の試験を行った。

[マスキング効果]

各実施例及び比較例のシート状製剤を水なしで口腔内に含ませ、シート状製剤が口腔内で唾液により崩壊した後、吐き出し、服用感を、下記の 4 段階の基準で評価した。

： 苦くない。

○： やや苦い。

： 苦い。

×： 非常に苦い。

【0053】

[口溶性]

各実施例及び比較例のシート状製剤を水なしで口腔内に含ませ、シート状製剤が口腔内で唾液により崩壊した後、吐き出し、口の中の感覚を、下記の 4 段階の基準で評価した。

： 口腔内がさっぱりとしていた。

○： 口腔内がはじめは粘ついたがすぐにさっぱりとした。

： 口腔内がやや粘つく感じがした。

×： 口腔内が粘ついて感触が悪かった。

【0054】

10

20

30

40

50

[口腔内崩壊時間]

各実施例及び比較例のシート状製剤を、それぞれ水なしで口腔内に含ませ、シート状製剤が口腔内の唾液で崩壊するまでの時間を測定した。試験は3回行い、その平均値を算出した。

【 0 0 5 5 】

[総合評価]

上記すべての試験結果を総合して、下記の4段階の基準で評価した。

- ：すべての評価項目で満足する結果が得られた。
- ：すべての評価項目でほぼ満足する結果が得られた。
- ：いずれか一つ以上の評価項目でやや不十分な結果が得られた。
- ×：いずれか一つ以上の評価項目で不十分な結果が得られた。

10

評価結果を第2表に示す。

【 0 0 5 6 】

【表 3】

第 2 表

	実施例																比較例							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	1	2	3	4	5	6	7	8
マスキング 効果	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	×	△	△	△	◎	△	◎
口溶け性	○	○	◎	◎	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	◎	◎	◎	×	×	◎	×
口腔内 崩壊時間 (sec)	20	20	14	14	20	20	14	14	13	12	14	14	12	12	11	10	52	11	13	14	40	42	12	25
総合評価	○	○	◎	◎	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	×	△	△	×	×	△	×

実施例 1 ~ 16 のシート状製剤は、マス킹効果に優れ、かつ良好な口溶性を有している。

一方、比較例 1 のシート状製剤は、マス킹効果、口溶性の両方に劣る。また、水溶性微粒子 (C) 等を用いることで、比較例 1 に比べて口溶性が改善する例もあるが (比較例 2 ~ 4、7)、これらにおいてはマス킹効果の向上には至っていない。さらに、水溶性微粒子 (C) と共にアニオン性高分子 (b2) を用いることで、マス킹効果が改善される例もあるが、(比較例 6、8)、これらにおいては口溶性が大きく低下している。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

A 6 1 K 31/135 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/135

テーマコード (参考)