

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6050031号
(P6050031)

(45) 発行日 平成28年12月21日 (2016.12.21)

(24) 登録日 平成28年12月2日 (2016.12.2)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4174 (2006.01)

A 6 1 K 31/4174

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 4 O 1

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/22

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/02

請求項の数 7 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2012-125965 (P2012-125965)
 (22) 出願日 平成24年6月1日 (2012.6.1)
 (65) 公開番号 特開2013-249283 (P2013-249283A)
 (43) 公開日 平成25年12月12日 (2013.12.12)
 審査請求日 平成27年5月25日 (2015.5.25)

(73) 特許権者 000191755
 森下仁丹株式会社
 大阪府大阪市中央区玉造一丁目2番40号
 (74) 代理人 100163647
 弁理士 進藤 卓也
 (74) 代理人 100182084
 弁理士 中道 佳博
 (74) 代理人 100123489
 弁理士 大平 和幸
 (72) 発明者 村田 慶史
 石川県金沢市金川町ホ3番地 学校法人北
 陸大学内
 (72) 発明者 西田 典永
 大阪府大阪市中央区玉造一丁目2番40号
 森下仁丹株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フィルム製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ミコナゾール、界面活性剤およびフィルム形成材料を含有するフィルム製剤であって、
 該界面活性剤が、ポリオキシアルキレン糖脂肪酸エステル、ポリオキシアルキレンアル
 キルエーテルおよびポリオキシアルキレンエーテルからなる群から選択される少なくとも
 1種の化合物であり、そして該フィルム形成材料が、アルギン酸およびその薬学的に許容
 し得る塩、ヒアルロン酸およびその薬学的に許容し得る塩、プルラン、ペクチン、デキス
 トラン、ゼラチン、ならびにコンドロイチン硫酸およびその薬学的に許容し得る塩からな
 る群から選択される少なくとも1種の天然多糖類である、ミコナゾール溶解性を向上させ
 たフィルム製剤。

【請求項 2】

前記フィルム形成材料が、フィルム製剤に対し、70質量%から95質量%の割合で含
 有されている、請求項1に記載のフィルム製剤。

【請求項 3】

前記界面活性剤がポリオキシアルキレン糖脂肪酸エステルである、請求項1または2に
 記載のフィルム製剤。

【請求項 4】

前記ポリオキシアルキレン糖脂肪酸エステルが、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸
 エステルである、請求項3に記載のフィルム製剤。

【請求項 5】

口腔内適用のために用いられる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のフィルム製剤。

【請求項 6】

皮膚外用のために用いられる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のフィルム製剤。

【請求項 7】

フィルム形成材料と界面活性剤を含む基剤溶液を調製する工程と、
該基剤溶液にミコナゾールを分散させキャストリング溶液を得る工程と、
該キャストリング溶液を剥離フィルム上にキャストする工程と、
乾燥後、剥離フィルムとともに所定の大きさに切断する工程、

とを有し、

該界面活性剤が、ポリオキシアルキレン糖脂肪酸エステル、ポリオキシアルキレンアルキルエーテルおよびポリオキシアルキレンエーテルからなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物であり、

該フィルム形成材料が、アルギン酸およびその薬学的に許容し得る塩、ヒアルロン酸およびその薬学的に許容し得る塩、プルラン、ペクチン、デキストラン、ゼラチン、ならびにコンドロイチン硫酸およびその薬学的に許容し得る塩からなる群から選択される少なくとも 1 種の天然多糖類である、

ミコナゾール溶解性を向上させたフィルム製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フィルム製剤に関し、より詳細には従来難溶解性を示す薬剤の溶解性を高めてこれを含むフィルム製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

難溶性成分は、その溶解の速さが体内吸収の律速となることが多く、溶解性の差が薬物のバイオアベイラビリティに著しく影響を及ぼすと言われている。このような点を解決するために、難溶性成分を水溶性高分子および生分解性高分子化合物と一緒に配合することにより、当該難溶性成分の溶解性を向上させた徐放製剤が知られている（特許文献 1）。

【0003】

一方、例えば、高齢化や薬物治療の副作用として唾液分泌量の低下に伴う口腔乾燥症（DM）が増加し、DM 時における摂食・嚥下障害および口腔内感染症が問題とされている。このような疾患の治療にはミコナゾールなどの抗真菌薬が有効である。しかし、ミコナゾールは水に対して典型的な難溶性成分である。そのため、従来、ミコナゾールは軟膏として処方され、看護師または介護者等の第三者の手で直接患者の口腔内に塗布することが多かった。この塗布に起因する衛生面や他の感染症の問題が懸念されている。

【0004】

このような問題を解決するための製剤面からの 1 つのアプローチとしてフィルム製剤がある。このフィルム製剤によって、第三者を介することなく口腔内に目的薬剤を適用する手法が考えられている。

【0005】

従来、難溶性成分を含むフィルム製剤としては、特許文献 2 に記載されるような、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびメチルセルロースと、水または含水エタノールとの混合物から溶媒留去により得られ、かつ難溶性薬物を含む口腔内貼付剤がある。しかし、特許文献 2 に記載されるような貼付剤であっても、広範な難溶性成分、特に上記ミコナゾールのような難溶性成分の処方はずしも十分に達成し得るものではない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

10

20

30

40

50

【特許文献 1】特開平 5 - 4 9 2 4 号公報

【特許文献 2】特開 2 0 0 6 - 3 1 6 0 0 9 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 7 】

本発明は、上記問題の解決を課題とするものであり、その目的とするところは、難溶性成分の溶解性を向上させ、かつ例えば口腔乾燥症の患者のような摂食・嚥下障害を煩う者であっても自ら容易に服用することができるフィルム製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

本発明は、難溶性成分、界面活性剤およびフィルム形成材料を含有するフィルム製剤であって、

該界面活性剤が、ポリオキシアルキレン糖脂肪酸エステル、ポリオキシアルキレンアルキルエーテルおよびポリオキシアルキレンエーテルからなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物であり、そして該フィルム形成材料が、アルギン酸およびその薬学的に許容し得る塩、ヒアルロン酸およびその薬学的に許容し得る塩、プルラン、ペクチン、デキストラン、ゼラチン、ならびにコンドロイチン硫酸およびその薬学的に許容し得る塩からなる群から選択される少なくとも 1 種の天然多糖類である、フィルム製剤である。

【 0 0 0 9 】

1 つの実施態様では、上記フィルム形成材料は、フィルム製剤に対し、70 質量%から 95 質量%の割合で含有されている。

【 0 0 1 0 】

1 つの実施態様では、上記難溶性成分は、抗真菌薬、植物抽出物、コエンザイム Q10、フィトステロール、リボ酸、テルペン類、フラボノイド、およびフェノール類からなる群から選択される少なくとも 1 種の薬学成分である。

【 0 0 1 1 】

さらなる実施態様では、上記界面活性剤はポリオキシアルキレン糖脂肪酸エステルである。

【 0 0 1 2 】

さらに別の実施態様では、上記ポリオキシアルキレン糖脂肪酸エステルは、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである。

【 0 0 1 3 】

1 つの実施態様では、本発明のフィルム製剤は口腔内適用のために用いられる。

【 0 0 1 4 】

1 つの実施態様では、本発明のフィルム製剤は皮膚外用のために用いられる。

【発明の効果】

【 0 0 1 5 】

本発明によれば、抗真菌薬ミコナゾールのような難溶性成分であっても、その溶解性を向上させたフィルム製剤を提供することができる。この製剤は、例えば、経口フィルム製剤として用いる場合、摂食・嚥下障害を煩う者であっても自らが容易に服用することができる。その結果、看護師および介護者などの第三者の負担を低減することができ、従来の第三者の手による薬剤塗布から生じていた衛生面その他感染症の問題も回避することができる。さらに、本発明のフィルム製剤はこのような経口用途のみに限定されず、貼付剤（例えば、傷あて材）および化粧用シート（例えば、化粧水パックシート）などの経皮用途（すなわち、皮膚外用用途）のための経皮フィルム製剤として使用することもできる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 6 】

【図 1】実施例 1 で作製したフィルムと、比較例 1 および 2 で作製したフィルムをそれぞれ溶出試験に供した際の、各フィルムから溶出したミコナゾールの量の経時的变化を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図2】実施例2および3で作製したフィルムと、比較例1で作製したフィルムをそれぞれ溶出試験に供した際の、各フィルムから溶出したミコナゾールの量の経時的変化を示すグラフである

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明のフィルム製剤は、難溶性成分、界面活性剤およびフィルム形成材料を含有する。

【0018】

難溶性成分は、水または水溶液、あるいは体内における溶解性に乏しい薬剤を包含して言い、例えば、日本局法または日本局法外医薬品規格において「やや溶けにくい」、「溶けにくい」、「極めて溶けにくい」、「ほとんど溶けない」のいずれかに該当するか、言い換えれば、この難溶性成分1gまたは1mLを溶解するために要求される溶媒（例えば水）の量が、例えば、30mL以上100mL未満、100mL以上1000mL未満、1000mL以上のいずれかに該当するような薬剤である。このような難溶性成分としては、例えば、抗真菌薬、植物抽出物、コエンザイムQ10、フィトステロール、リポ酸、テルペン類、フラボノイド、およびフェノール類が挙げられる。

【0019】

また、抗真菌薬の例としてはアゾール系抗真菌薬が挙げられ、より具体的な例としては、ミコナゾール（MCZ）、ケトコナゾール（KCZ）、クロトリマゾール、エコナゾール、イソコナゾール、スルコナゾール、オキシコナゾール、クロコナゾール、ビホナゾール、ネチコナゾール、ラノコナゾール、フルコナゾール（FLCZ）、イトラコナゾール（ITCZ）、およびボリコナゾールが挙げられる。これらの抗真菌薬は薬学的に許容し得る適切な塩（例えば、硝酸塩）の形態であり得る。植物抽出物の具体的な例としては、各種植物の有機溶剤抽出物もしくは超臨界抽出物が挙げられる。テルペン類は、テルペンおよびテルペノイドの両方を包含し、具体的な例としては、ゲラニオール、ネロール、リナロール、シトラール、シトロネロール、メントール、ミント、ミルセン、ピネン、リモネン、テレピネロール、カルボン、ヨノン、カンファー（樟脳）、ボルネオール、エレメン、カジノール、カジネン、ファルネソール、ネロリドール、フムレン、サントニン、フィトール、アピエチン酸、ゲラニルファルネソール、ロスマノール、カルノシン酸、カフェオール、カフェストール、スクアレン、リモニン、カメリアゲニン、ラノステロール、オレアノール酸、ウルソール酸、スクアレン、ホバン、ベツリン酸、カロテノイド類、リコピンが挙げられる。フィトステロールの具体的な例としては、 α -シトステロール、ステイグマステロール、ブラシカステロール、カンベステロールなどの環状アルコールが挙げられる。フラボノイドの具体的な例としては、チリロサイド、ケルセチン、ケンフェロール、ルチン、ルテオリン、イソフラボン類等が挙げられる。フェノール類の具体的な例としては、カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸、クマル酸、ロスマリン酸、セサミン、セサミノール、セサモール、クルクミン、エラグ酸、クマリン等が挙げられる。

【0020】

本発明において、上記難溶性成分は1種またはそれ以上が組み合わされたものでもよい。複数種の難溶性成分が組み合わされる場合、その成分比は特に限定されず、当業者によって適宜選択され得る。

【0021】

本発明のフィルム製剤における上記難溶性成分の含有量は、特に限定されないが、フィルム製剤に対し、例えば、0.05質量%～20質量%、好ましくは0.1質量%～10質量%である。難溶性成分の含有量が、0.05質量%を下回ると、フィルム製剤として当該難溶性成分の薬効が十分に発揮されないおそれがある。また、難溶性成分の含有量が20質量%を超えると、フィルム製剤中に難溶性成分が均質に分散せず（例えば、部分的に凝集するなどして）製品としての品質安定性に影響を与えるおそれがある。

【0022】

本発明のフィルム製剤において、界面活性剤は非イオン性であり、その例としては、ポ

10

20

30

40

50

リオキシアルキレン糖脂肪酸エステル、ポリオキシアルキレンアルキルエーテルおよびポリオキシアルキレンエーテル、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。このような界面活性剤の具体的な例としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタントリイソステアレート、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、オキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンミリステルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルドデシルエーテルなどの好適なHLB（親水性・疎水性バランス；Hydrophilic-Lipophilic balance）を示す化合物が挙げられる。本発明においては界面活性剤として、ポリオキシアルキレン糖脂肪酸エステルが好ましく、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートが特に好ましい。

10

【0023】

本発明のフィルム製剤における上記界面活性剤の含有量は、特に限定されないが、フィルム製剤に対し、例えば、0.05質量%～0.5質量%、好ましくは0.1質量%～0.5質量%である。界面活性剤の含有量が、0.05質量%を下回ると、フィルム製剤中で、上記難溶性成分が十分に溶解せず、フィルム中で難溶性成分が部分的に凝集するなどして、製品としての品質安定性に影響を与えるおそれがある。また、界面活性剤の含有量が0.5質量%を超えると、フィルム製造中に起泡が生じやすくなり、フィルムの外観および品質安定性を損なう一方、難溶性成分自体の溶解性をそれ以上向上させないおそれがある。

20

【0024】

本発明のフィルム製剤において、フィルム形成材料は天然多糖類である。天然多糖類の例としては、アルギン酸およびその薬学的に許容し得る塩、ヒアルロン酸およびその薬学的に許容し得る塩、プルラン、ペクチン、デキストラン、ゼラチン、ならびにコンドロイチン硫酸およびその薬学的に許容し得る塩、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。アルギン酸およびその薬学的に許容し得る塩が好ましく、アルギン酸ナトリウムが特に好ましい。

30

【0025】

本発明のフィルム製剤における上記フィルム形成材料の含有量は、特に限定されないが、フィルム製剤に対し、例えば、70質量%～95質量%である。フィルム形成材料の含有量が、70質量%を下回ると、フィルム製剤としての外観を保持できなくなる場合があるだけでなく、上記難溶性成分が十分に溶解せず、フィルム中で難溶性成分が部分的に凝集するなどして、製品としての品質安定性に影響を与えるおそれがある。また、フィルム形成材料の含有量が95質量%を超えると、製品としての品質安定性に影響を与えるおそれがある。

【0026】

本発明のフィルム製剤は、本発明の効果を損なわない範囲において、上記難溶性成分、界面活性剤およびフィルム形成材料以外にその他の成分を含有していてもよい。このような他の成分の例としては、水溶性高分子化合物、可塑剤、香料、甘味料などが挙げられる。

40

【0027】

水溶性高分子の例としては、特に限定されないが、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、カラヤガム、キサントガム、ジェランガム、大豆多糖類、トラガントガム、ペクチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩（Na、K等の一価塩）、カードラン、寒天、グアーガム、グルコマンナン、タマリンドシードガム、タラガム、澱粉、ローカストビーンガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、水溶性ヒドロキシエチルセル

50

ロース（H E C）、ポリビニルアルコール、およびデキストリン、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる

【 0 0 2 8 】

可塑剤の例としては、特に限定されないが、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリグリセリン、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、ペンチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、およびアセチルエタノールアミン、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 0 2 9 】

香料の例としては、特に限定されないが、マスティック油、パセリ油、ペパーミント油、スベアミント油、アニス油、ユーカリ油、ウィンターグリーン油、カシア油、レモン油、オレンジ油、ハッカ油、カルダモン油、コリアンダー油、マンダリン油、ライム油、ラベンダー油、ローレル油、カモミル油、キャラウェイ油、ベイ油、レモングラス油、パインニードル油、ネロリ油、ローズ油、ジャスミン油、イリスコンクリート、アブソリュートペパーミント、アブソリュートローズ、オレンジフラワーなどの天然香料、ならびに1-メントール、d l-メントール、メントール誘導体、d l-カンフル、カルボン、アネトール、サリチル酸メチル、シンナミックアルデヒド、リナロール、リナリールアセテート、リモネン、メントン、メンチルアセテート、ピネン、オクチルアルデヒド、シトラール、プレゴン、カルピールアセテート、アニスアルデヒド、エチルアセテート、エチルブチレート、アリルシクロヘキサンプロピオネート、メチルアンスラニレート、エチルメチルアンスラニレート、パニリン、ウンデカラクトン、ヘキサナール、エチノンアルコール、プロピルアルコール、ブタノール、イソアミルアルコール、ヘキセノール、ジメチルサルファイド、シクロテン、フルフラールトリメチルピラジン、エチルラクテート、エチルチオアセテートなどの単品香料が挙げられる。

【 0 0 3 0 】

甘味料の例としては、特に限定されないが、ショ糖、果糖、ブドウ糖、乳糖、還元麦芽糖水アメ、粉末還元麦芽糖水アメ、ブドウ糖果糖液糖、果糖ブドウ糖液糖、ハチミツ、ソルビトール、マルチトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース、サッカリン、およびサッカリンナトリウム、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 0 3 1 】

本発明のフィルム製剤において、上記他の成分の含有量は当業者によって適宜選択され得る。

【 0 0 3 2 】

本発明のフィルム製剤は、例えば、 $20\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ 、好ましくは $50\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$ の厚みを有する。このような厚みを有することにより、例えば、口腔内適用のためのフィルム製剤として使用する場合であっても、その柔軟性が保持されて口腔内の違和感を生じさせることを回避できる。本発明のフィルム製剤は、例えば、 $0.5\ \text{cm} \times 0.5\ \text{cm} \sim 10\ \text{cm} \times 10\ \text{cm}$ の矩形、あるいは直径 $1\ \text{cm} \sim 10\ \text{cm}$ の円形を有する。

【 0 0 3 3 】

本発明のフィルム製剤は、例えば、以下のようにして製造され得る。

【 0 0 3 4 】

まず、所定量のフィルム形成材料および上記その他の成分が、溶媒である水またはエタノール水溶液と混合され、それに界面活性剤が仕込まれることにより基剤水溶液が調製される。次いで、この基剤水溶液に、所定量の難溶性成分を添加し、充分攪拌することにより、難溶性成分が均質に分散したキャストイング溶液を得ることができる。

【 0 0 3 5 】

このキャストイング溶液を、ポリエチレンテレフタレートまたはポリプロピレン等である剥離フィルム上に所定量にキャストし、乾燥することによって溶媒が留去される。

【 0 0 3 6 】

乾燥後、剥離フィルムとともに所定の大きさに切断することにより、本発明のフィルム製剤を得ることができる。

【0037】

このようにして、本発明のフィルム製剤を製造することができる。

【0038】

本発明のフィルム製剤は、例えば、口腔内適用のためのフィルム製剤（経口フィルム製剤）、ならびに貼付剤（例えば、傷あて材）、化粧用シート（例えば、化粧水パックシート）などの経皮用途（すなわち、皮膚外用用途）のための経皮フィルム製剤として使用することもできる。このため、本発明のフィルム製剤は、口腔内の他、顔、足、腕、腹部、胸部などの体表面にも適用することができる。

10

【実施例】

【0039】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

【0040】

（実施例1）

粘度300 c p s（1%水溶液）のアルギン酸ナトリウム（ナカライテスク株式会社製）粉末をイオン交換水に溶解させ、1.5%の濃度に調製した。この水溶液に、界面活性剤として、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（日光ケミカルズ株式会社製TO-10MV）をその濃度が0.5%となるように添加し、均一に攪拌することにより、基剤水溶液を得た。

20

【0041】

この基剤水溶液10gに、10mgのミコナゾールの硝酸塩（生化学用試薬グレード、和光純薬工業株式会社製）を添加し、約10分間攪拌して均一に分散させ、その後、約5分間超音波洗浄器中で攪拌して、この溶液3gを、内径54mmのディスコ・プラスチックシャーレに滴下して均一に広げた。このシャーレを37℃に保たれた恒温槽中で1日乾燥させた。

【0042】

乾燥後、シャーレから形成したフィルムを剥がし、五酸化二リンを乾燥剤としたデシケータ内において常圧で1日以上保存した。

30

【0043】

得られたフィルムについて、フィルムの厚みをマイクロメーター（株式会社ミットヨ製CLM1-150QM、測定力0.5N）により測定した。得られたフィルムの厚みは125μmであった。

【0044】

（実施例2）

粘度300 c p s（1%水溶液）のアルギン酸ナトリウム（ナカライテスク株式会社製）粉末をイオン交換水に溶解させ、1.5%の濃度に調製した。この水溶液に、界面活性剤として、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン（日光ケミカルズ株式会社製TS-10MV）をその濃度を0.15%となるように添加し、均一に攪拌することにより、基剤水溶液を得た。

40

【0045】

この基剤溶液を用いたこと以外は実施例1と同様にして、フィルムを作製した。得られたフィルムの厚みは116μmであった。

【0046】

（実施例3）

粘度300 c p s（1%水溶液）のアルギン酸ナトリウム（ナカライテスク株式会社製）粉末をイオン交換水に溶解させ、1.5%の濃度に調製した。この水溶液に、界面活性剤として、ポリオキシエチレン라우リルエーテル（日光ケミカルズ株式会社製BL-4.2）をその濃度を0.5%となるように添加し、均一に攪拌することにより、基剤水溶液

50

を得た。

【0047】

この基剤溶液を用いたこと以外は実施例1と同様にして、フィルムを作製した。得られたフィルムの厚みは125 μm であった。

【0048】

(比較例1：コントロール)

300 cpsのアルギン酸ナトリウム(ナカライテスク株式会社製)粉末をイオン交換水に溶解させ、1.5%の濃度に調製した。この水溶液に、界面活性剤を添加することなく、基剤水溶液を得た。

【0049】

この基剤溶液を用いたこと以外は実施例1と同様にして、フィルムを作製した。得られたフィルムの厚みは130 μm であった。

【0050】

(比較例2)

粘度300 cps(1%水溶液)のアルギン酸ナトリウム(ナカライテスク株式会社製)粉末をイオン交換水に溶解させ、1.5%の濃度に調製した。この水溶液に、界面活性剤として、モノステアリン酸ソルビタン(日光ケミカルズ株式会社製SS-10MV)を添加し、その濃度を0.5%となるように調製し、均一に攪拌することにより、基剤水溶液を得た。

【0051】

この基剤溶液を用いたこと以外は実施例1と同様にして、フィルムを作製した。得られたフィルムの厚みは111 μm であった。

【0052】

(フィルムからの難溶性成分の溶出試験(1))

実施例1～3ならびに比較例1および2で作製したフィルム1枚を予め37℃に加温したプラスチックシャーレのそれぞれの上に置き、10 mLの生理食塩水を37℃にて添加し、シェーキングインキュベーターにて300 rpmで振盪した。

【0053】

振盪開始から経時的に試料として0.3 mLをそれぞれ採取し、0.45 μm のフィルターを通過させた後、その80 μL を分取した。これにメタノール720 μL を添加し、攪拌し、そして遠心分離(10,000 rpm、5分間)に供し、上澄み溶液中に含まれるミコナゾールの含有量(mg)をHPLC(株式会社島津製作所製：LC-10AD)にて定量した。このHPLCに採用した条件等は以下の通りであった。

【0054】

コスモシルパックドカラム(150 mm x 4.6 mm、ナカライテスク株式会社製)を用い、10 mMのリン酸二水素カリウム/アセトニトリル(容量比1:4)を溶離液として、室温、流速0.8 mL/分にて分離後、UV検出(230 nm)にて測定し、約7分の保持時間を得た。

【0055】

得られた結果を図1および図2に示す。

【0056】

図1に示されるように、実施例1で作製されたフィルムは、比較例1のフィルムと比較してミコナゾールを経時的に溶出したことがわかる。特にこの溶出は開始から直ちに起きており、界面活性剤としてモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンを用いると、従来難溶性であったミコナゾールを効果的にフィルムから溶出させることができた。これに対し、本発明における界面活性剤と異なるものを使用した比較例2のフィルムでは、界面活性剤を使用しない比較例1の結果とほぼ同等のミコナゾールの乏しい溶出性を示していた。

【0057】

また、図2に示されるように、実施例2および3で用いた界面活性剤(モノステアリン

10

20

30

40

50

酸ポリオキシエチレンソルビタンおよびポリオキシエチレンラウリルエーテル)においても、比較例1のフィルムと比較してミコナゾールを経時的に溶出したことがわかる。特にこれらの溶出も開始から直ちに起きており、従来難溶性であったミコナゾールを効果的にフィルムから溶出させることができた。

【0058】

このように実施例1～3で作製されたフィルムは、難溶性成分の溶解性を向上させた経口フィルム製剤として有用であることがわかる。

【0059】

(実施例4～10および比較例3～9：各種難溶性成分を用いたフィルム製剤の作製および評価)

10

実施例4～10については、アルギン酸ナトリウム粉末の代わりに表1に記載の各フィルム形成材料を用い、かつモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンの代わりに表1に記載の各界面活性剤を用いて基剤水溶液を調製し、そしてミコナゾールの代わりに表1に記載の各難溶性成分を所定含有量となるように添加かつ分散させたこと以外は実施例1と同様にして、それぞれ表1に示すフィルムを作製した。

【0060】

比較例3～9については、アルギン酸ナトリウム粉末の代わりに表1に記載の各フィルム形成材料を用い、かつモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンの代わりに界面活性剤を用いることなく基剤水溶液を調製し、そしてミコナゾールの代わりに表1に記載の各難溶性成分を所定含有量となるように添加かつ分散させたこと以外は実施例1と同様に

20

【0061】

【表 1】

	フィルム形成材料	界面活性剤	難溶性成分(% ^{*1})	厚さ(μm)
実施例4	2%ヒアルロン酸 ナトリウム	モノオレイン酸ポリオキ シエチレンソルビタン	紫根超臨界抽出物 ^{*2} (5.2%)	105
比較例3	2%ヒアルロン酸 ナトリウム	添加せず	紫根超臨界抽出物 ^{*2} (5.2%)	95
実施例5	10%プルラン	モノステアリル酸ポリオキ シエチレンソルビタン	βカロテン(6.3%)	125
比較例4	10%プルラン	添加せず	βカロテン(6.3%)	100
実施例6	3%LMペクチン	モノパルミチル酸ポリオキ シエチレンソルビタン	エピガロカテキン(4.1%)	115
比較例5	3%LMペクチン	添加せず	エピガロカテキン(4.1%)	135
実施例7	4%デキストラン	モノオレイン酸ポリオキ シエチレンソルビタン	カフェ酸(5.1%)	120
比較例6	4%デキストラン	添加せず	カフェ酸(5.1%)	110
実施例8	10%ゼラチン	モノステアリル酸ポリオキ シエチレンソルビタン	コエンザイムQ10 (5.2%)	125
比較例7	10%ゼラチン	添加せず	コエンザイムQ10 (5.2%)	135
実施例9	3%コンドロイチン 硫酸ナトリウム	モノパルミチル酸ポリオキ シエチレンソルビタン	βシトステロール (5.7%)	135
比較例8	3%コンドロイチン 硫酸ナトリウム	添加せず	βシトステロール (5.7%)	120
実施例10	3%LMペクチン	モノオレイン酸ポリオキ シエチレンソルビタン	リポ酸(5.3%)	140
比較例9	3%LMペクチン	添加せず	リポ酸(5.3%)	130

*1 作製したフィルムに含まれる難溶性成分の含有量(%)を表す。

*2 Yakugaku Zasshi, 1987, 107(7)1, 506に記載の方法により得られた抽出物

【0062】

(フィルムからの難溶性成分の溶出試験(2))

実施例4～10ならびに比較例3～9で作製したフィルム各1枚を予め37℃に加温したプラスチックシャーレのそれぞれの上に置き、10mLの生理食塩水を37℃にて添加し、シェーキングインキュベーターにて300rpmで振盪した。

【0063】

振盪開始から経時的に試料として0.3mLをそれぞれ採取し、0.45μmのフィルターを通過させた後、その80μLを分取した。これにメタノール720μLを添加し、攪拌し、そして遠心分離(10,000rpm、5分間)に供し、上澄み溶液中に含まれる各難溶性成分の含有量(mg)をHPLC(株式会社島津製作所製:LC-10AD)にて定量した。各HPLCに採用した条件等を表2に示す。

【0064】

10

20

30

40

【表 2】

	使用したカラム	溶離液・流量	カラム温度	検出
実施例4 比較例3	Inertsil ODS-3 ^{*1} (4 μ m, 150 x 4.6 mm I.D.)	(溶離液) MeCN / 1.3M AcOH水溶液 = 47/53(v/v) (流速) 1.0mL/分	40 °C	UV 280nm
実施例5 比較例4	Inertsil ODS-P ^{*1} (5 μ m, 250 x 4.6 mm I.D.)	(溶離液) MeOH / EtOH=90/10(v/v) (流速) 1.0mL/分	40 °C	Vis 455nm
実施例6 比較例5	Inertsil ODS-3 ^{*1} (4 μ m, 150 x 4.6 mm I.D.)	(溶離液) MeOH / 10mM NaH ₂ PO ₄ 水溶液=10/90(v/v)から、30分かけて50/50(v/v) (流速) 1.0mL/分	40°C	UV 280nm
実施例7 比較例6	Inertsil ODS-SP ^{*1} (5 μ m, 150 x 3.0 mm I.D.)	(溶離液) MeOH / 5 mM KH ₂ PO ₄ (pH 2.5) 水溶液=30/70(v/v) (流速) 0.4mL/分	40 °C	UV 280nm
実施例8 比較例7	Inertsil ODS-3 ^{*1} (3 μ m, 50 x 4.6 mm I.D.)	(溶離液) MeOH / EtOH=65/35(v/v) (流速) 1.0 mL/分	40 °C	UV 280nm
実施例9 比較例8	Mightysil RP-18 GP aqua ^{*2} (4.6 mm x 150 mm I.D.)	(溶離液) <A> 5%MeCN-0.05%リン酸溶液水溶液, 50%MeCN-0.05%リン酸溶液, A/B=80/20(v/v)(0分)から5分間一定。その後60分かけてA/B=20/80(v/v)。さらに10分かけてA/B=10/90(v/v)とし、5分間一定。 (流速) 0.8mL/分	40 °C	UV 235 nm
実施例10 比較例9	Inertsil ODS-3 ^{*1} (4 μ m, 150 x 4.6 mm I.D.)	(溶離液) MeOH / 20mM KH ₂ PO ₄ (pH 2.5)水溶液=60/40(v/v) (流速) 1.0mL/分	40 °C	UV 333nm

*1 ジーエルサイエンス株式会社製

*2 関東化学株式会社製

【0065】

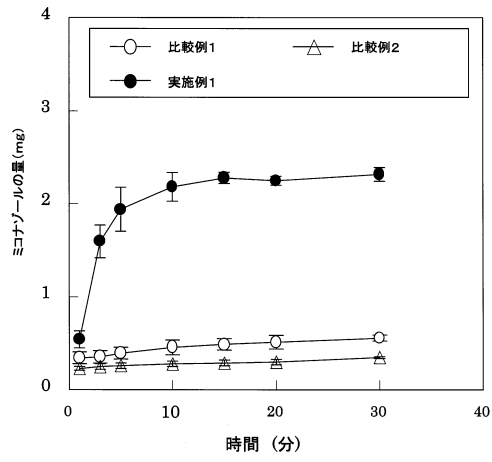
実施例4～10で得られたフィルムは、それぞれ対応する比較例3～9のものと比較して、いずれも溶出開始後約10分で、約5倍量(mg)以上の難溶性成分を溶出することを確認した。このように、本発明のフィルム製剤は、種々の難溶性成分に対して応用することができる。

【産業上の利用可能性】

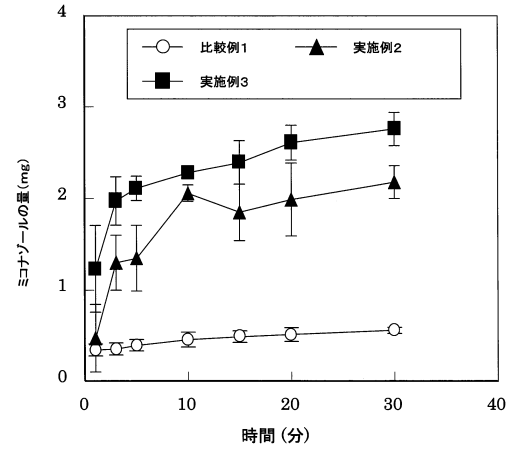
【0066】

本発明によれば、難溶性成分の溶解性を向上させたフィルム製剤を提供することができる。このことにより、例えば、口腔内適用を目的とした経口フィルム製剤として使用することができ、摂食・嚥下障害を煩う者であっても自らが容易に服用することができる。その結果、例えば、看護師および介護者などの第三者の負担を低減する口腔適用剤としても有用である。さらに、本発明のフィルム製剤はこのような経口用途のみに限定されず、貼付剤(例えば、傷あて材)および化粧用シート(例えば、化粧水パックシート)などの経皮用途(すなわち、皮膚外用用途)のための経皮フィルム製剤として使用することもできる。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(72)発明者 釜口 良誠

大阪府大阪市中央区玉造一丁目2番40号 森下仁丹株式会社内

審査官 今村 明子

- (56)参考文献 特表2006-503003(JP,A)
特開2008-063269(JP,A)
特表2001-504106(JP,A)
特開平06-065048(JP,A)
国際公開第2010/062688(WO,A1)
特表2003-527410(JP,A)
特表2002-525306(JP,A)
特表2006-524674(JP,A)
特開2007-077142(JP,A)
特開平03-223213(JP,A)
特開平06-321733(JP,A)
特開2009-221391(JP,A)
特開昭63-109865(JP,A)
特開平09-235220(JP,A)
特開平07-309755(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72
A61K 31/00 - 31/80
A61K 33/00 - 33/44
A61K 47/00 - 47/48
A61P 1/00 - 43/00
A61K 8/00 - 8/99
A61Q 1/00 - 90/00
A61F 13/00 - 13/14
A61F 15/00 - 17/00