

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7419263号
(P7419263)

(45)発行日 令和6年1月22日(2024.1.22)

(24)登録日 令和6年1月12日(2024.1.12)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12

請求項の数 22 (全57頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-565473(P2020-565473)	(73)特許権者	519171608 クラリア ファーマ ホールディング エービー
(86)(22)出願日	令和1年5月23日(2019.5.23)		スウェーデン国、75450 ウプサラ、ヴィルディングス アレ 2
(65)公表番号	特表2021-526519(P2021-526519A)	(74)代理人	100080791 弁理士 高島 一
(43)公表日	令和3年10月7日(2021.10.7)	(74)代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/063376	(74)代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(87)国際公開番号	WO2019/224323	(74)代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(87)国際公開日	令和1年11月28日(2019.11.28)	(74)代理人	100174296 弁理士 當麻 博文
審査請求日	令和4年5月17日(2022.5.17)		
(31)優先権主張番号	1808462.4		
(32)優先日	平成30年5月23日(2018.5.23)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- (i) 1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物；
- (ii) アドレナリンまたはその医薬的に許容される塩である医薬的な有効成分(API)；および
- (iii) 抗酸化剤；

を含み、さらに、1価のカチオンのアルギン酸塩が(a)25～35重量%の -D-マンヌロン酸塩および65～75重量%の -L-グルロン酸塩を含み、そして(b)30,000 g/mol～90,000 g/molの平均分子量を有する、口腔への投与のためのフィルム。

【請求項 2】

APIが(-)-アドレナリンまたはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載のフィルム。

【請求項 3】

APIがアドレナリンの酒石酸塩であり、必要に応じてAPIが(-)-アドレナリンの酒石酸塩である、請求項1または2に記載のフィルム。

【請求項 4】

1価のカチオンのアルギン酸塩がアルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウムおよびアルギン酸アンモニウムから選ばれる、請求項1～3のいずれか1項に記載のフィルム。

【請求項 5】

1価のカチオンのアルギン酸塩がアルギン酸ナトリウムである、請求項1～4のいずれ

か 1 項に記載のフィルム。

【請求項 6】

フィルムが、25重量%～99重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、0重量%～20重量%の水、および0.001重量%～75重量%のAPIを含む、請求項1～5のいずれか1項に記載のフィルム。

【請求項 7】

フィルムが、29重量%～93重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、5重量%～15重量%の水、および0.15重量%～50重量%のAPIを含む、請求項1～6のいずれか1項に記載のフィルム。

10

【請求項 8】

抗酸化剤がアスコルビン酸、クエン酸、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシトルエン、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)およびそれらの組み合わせから選ばれる、請求項1～7のいずれか1項に記載のフィルム。

【請求項 9】

フィルムが0.01～10重量%の抗酸化剤を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載のフィルム。

【請求項 10】

フィルムが少なくとも2種の抗酸化剤、および好ましくは少なくとも3種の抗酸化剤を含み、およびさらに好ましくは抗酸化剤がそれぞれ独立してアスコルビン酸、クエン酸、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシトルエンおよびEDTAから選ばれる、請求項1～9のいずれか1項に記載のフィルム。

20

【請求項 11】

フィルム中に存在する合計APIに対するフィルム中に存在する合計抗酸化剤の重量比が0.01:1～10:1、必要に応じて0.5:1～10:1である、請求項1～10のいずれか1項に記載のフィルム。

【請求項 12】

フィルムが(i)アスコルビン酸および(ii)重亜硫酸ナトリウムまたはメタ重亜硫酸ナトリウムを含み、好ましくはアスコルビン酸のモル量が合計APIのモル量に対して0.01以下であり、およびさらに好ましくは重亜硫酸ナトリウムまたはメタ重亜硫酸ナトリウムのモル量が合計APIのモル量に対して0.025以上である、請求項10または11に記載のフィルム。

30

【請求項 13】

フィルムが、好ましくは0.03 wt%以上の量で、EDTAを含む、請求項1～12のいずれか1項に記載のフィルム。

【請求項 14】

フィルムが：

ソルビトール、グリセロール、およびそれらの組み合わせから選ばれる少なくとも1種の可塑剤、好ましくはソルビトールおよびグリセロールの両方；および

40

必要に応じて水性水酸化ナトリウムである塩基性化剤をさらに含む、請求項1～13のいずれか1項に記載のフィルム。

【請求項 15】

フィルムが0重量%～40重量%のソルビトール、および0重量%～40重量%のグリセロールをさらに含む、請求項14に記載のフィルム。

【請求項 16】

ヒトの患者の治療における使用のための、請求項1～15のいずれか1項に記載のフィルム。

【請求項 17】

アナフィラキシー、表在性出血、および心停止から選ばれる状態の治療における使用の

50

ための、活性薬剤としてアドレナリンまたはその医薬的に許容される塩を含む、請求項 1 ~ 1.5 のいずれか 1 項に記載のフィルム。

【請求項 1 8】

治療される状態がアナフィラキシーである、請求項 1.7 に記載の使用のためのフィルム。

【請求項 1 9】

フィルムがヒトの患者の口腔に投与される、請求項 1.6 ~ 1.8 のいずれか 1 項に記載の使用のためのフィルム。

【請求項 2 0】

ヒトの患者における請求項 1.7 または請求項 1.8 で定義した状態または疾患の治療のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 1.5 のいずれか 1 項に記載のフィルムの使用。

10

【請求項 2 1】

(a)以下の工程のいずれか：

(i)少なくとも 1 種の抗酸化剤を水中に混合する工程；

(ii)アドレナリンまたはその医薬的に許容される塩を水中、または工程(i)で得られた溶液中に混合し、そして必要に応じて、続いて適切な酸または塩基、典型的には希釈した水性の酸またはアルカリ、より典型的には希釈した水性のアルカリの添加によって溶液の pH を所望のレベルに調整し、および好ましくは溶液の pH を 3.8 ~ 5.5 に調整する工程；

(iii)必要に応じて、1 種以上の賦形剤を工程(ii)で得られた溶液中に混合する工程；および

(iv)適切な条件下、1 価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも 1 種の 1 価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物を加え、粘性のあるキャストの形成をもたらす工程、ここで該アルギン酸塩またはその混合物が(a)25 ~ 35 重量%の -D-マンヌロン酸塩および 65 ~ 75 重量%の -L-グルロン酸塩を含み、そして(b)30,000 g/mol ~ 90,000 g/mol の平均分子量を有し；

20

あるいは：

(i)少なくとも 1 種の抗酸化剤を水中に混合する工程；

(ii)別個に、1 種以上の抗酸化剤を含む水溶液中にアドレナリンまたはその医薬的に許容される塩を溶解し、そして必要に応じて、適切な酸または塩基、典型的には希釈した水性の酸またはアルカリ、より典型的には希釈した水性のアルカリの添加によって溶液の pH を所望のレベルに調整し、および好ましくは、溶液の pH を 3.8 ~ 5.5 に調整する工程；

30

(iii)工程(i)で得られた溶液を 1 価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも 1 種の 1 価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物と混合する工程、ここで該アルギン酸塩またはその混合物が(a)25 ~ 35 重量%の -D-マンヌロン酸塩および 65 ~ 75 重量%の -L-グルロン酸塩を含み、そして(b)30,000 g/mol ~ 90,000 g/mol の平均分子量を有し；および

(iv)適切な条件下、工程(ii)で得られた溶液を工程(iii)で得られた溶液に加え、粘性のあるキャストの形成をもたらす工程；

(b)必要に応じて、キャストを放置して脱気する工程；

(c)キャストを表面上に注ぎ、そしてキャストを所望の厚さに拡げる工程；

(d)フィルムの残存水分量が 0 ~ 20 重量%であるまで、典型的には 30 ~ 60 の温度で、キャスト層を乾燥し、そして固体フィルムを形成する工程；および

40

(e)必要に応じて、固体フィルムを所望のサイズの一片に切断し、さらに必要に応じてこれらの一片を小袋に入れ、好ましくはここで、小袋を PET-裏打ちしたアルミニウムから製造し、小袋を封止し、そしてさらに必要に応じてそれらにラベルを貼る工程を含む、請求項 1 ~ 1.5 のいずれか一項に記載のフィルムの製造方法。

【請求項 2 2】

粘性のあるキャストを表面上に注いだ後、まず、約 2 mm のスリット高の塗布器によって、約 2 mm の厚さに拡げ、次いで、続いて約 1 mm のスリット高の塗布器によって、約 1 mm の厚さに拡げる、請求項 2.1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、およびアドレナリンなどの式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含むフィルムに関する。本発明はさらに、このようなフィルムの製造方法、および疾患、特にアナフィラキシー、表在性出血および心停止の治療におけるこのようなフィルムの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

アドレナリンは、ヒト身体において副腎およびあるニューロンによって通常産生されるホルモンおよび神経伝達物質である。それは、(例えば)筋肉への血流、心拍数、心拍出量、呼吸数、気管支拡張、瞳孔拡張、および血糖値を増加させることによって「闘争逃走」反応において重要な役割を果たす。分子レベルでは、アドレナリンは α -および β -アドレナリン受容体に対して作用する。

【0003】

アドレナリンはまた、多数の状態の治療における医薬として有用である。特に、それは、アナフィラキシー、表在性出血および心停止を含む状態を治療するために使用される。重篤な生命を脅かす全身性反応であるアナフィラキシーにおいて、アドレナリンは、針、造影剤、医薬に対するアナフィラキシーを含むアレルギー反応の応急処置において、または公知の誘因に対するアナフィラキシー反応の病歴を有する人々において必要とされる。アドレナリンは、(a)末梢血管抵抗を増大させ、それゆえ血圧および冠かん流を改善し、末梢血管拡張を反転し、そして血管性浮腫を減少させる α -アドレナリン受容体の刺激、(b)陽性変力作用および変時心臓作用を与える β_1 アドレナリン受容体の刺激、および(c)気管支拡張を引き起こし、そして肥満細胞および好塩基球における細胞内環状アデノシンリン酸の産生を増加させ、炎症性メディエータの放出を減少させる β_2 アドレナリン受容体の刺激によって、アナフィラキシーの効果に作用すると考えられる[1]。アナフィラキシーの治療におけるアドレナリンの推奨用量は、成人において約0.3-1.0 mg、および幼児および子供において0.01 mg/kgである[1]。アドレナリンはまた、擦り傷および鼻血を含む表在性出血の治療において有用である。アドレナリンは、微小血管の収縮によって皮膚への血流を減少させ、そしてそれゆえアドレナリンの局所または全身適用は、血流を損傷部位から離れるようにそらせ、そしてそれゆえ外傷からの出血を減少させるために使用され得る。アドレナリンはまた、血管を収縮させ、そしてそれによって痔核を縮小させる座薬として使用されている。関連した使用において、アドレナリンはまた、局所麻酔薬(例えば、リグノカイン)と混合されて、麻酔薬が作用部位から離れて拡散するのを防止し、その麻酔効果を延長し、そして毒性を減少させ、そして微小血管を収縮させることによって出血を阻止し得る[2]。

【0004】

例えばアナフィラキシーの治療のためのアドレナリンの唯一の現在利用可能な製剤は、注射製剤である；特に、筋肉内注射が推奨される。しかし、筋肉内注射は、侵襲性であり、そして最初の応答者および介護者において針刺し損傷の危険を有する。さらに、筋肉内注射は、患者間で皮下脂肪の深さが変化するので困難であり得、そして代わりに皮下または静脈内注射につながり得る。皮下注射は、筋肉内注射と比較してアドレナリンのピーク血漿濃度の顕著に遅延した時間に関連すると考えられる[3]。一方、アドレナリンの静脈内投薬は、多くの患者において時には重度または致死でさえある望ましくない副作用に関連し得、そして無反応アナフィラキシーを有する患者のためにのみ確保されるべきである[1]。

【0005】

さらに、アドレナリンの溶液製剤は、低い安定性を有することが知られており、製剤の

10

20

30

40

50

低い保存期間をもたらす。特に、酸化は水溶液中のアドレナリンの分解の主要な経路である。このプロセスは、光、酸素、中性またはアルカリ性pH、または上昇した温度への曝露によって加速される。pHの影響は、アドレナリン安定性の主要な決定因子であると考えられる。アドレナリンの安定性は、約pH 3-4で最適であり、そしてpH 5.5より下で許容可能である[4]。

【0006】

要約すると、非侵襲性様式で投与され得、無針であり、そして患者間で低い変動を有するアドレナリンの許容可能なバイオアベイラビリティおよび血漿濃度を生じ、そして医薬品として許容可能な保存期間を有するのに十分に安定であるアドレナリンの製剤は現在利用可能でない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の要旨

本発明は、口腔への投与に適切なフィルムにおけるアドレナリンなどの式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の製剤が特性の有利なバランスを提供し得るという予想できない知見に基づく。この特性のバランスは、アナフィラキシー、表在性出血および心停止などの状態の治療における使用にとって望ましい。特に、フィルム製剤がアドレナリンまたはその医薬的に許容される塩を含む場合、フィルムの特性は、筋肉内アドレナリン含有製剤のそれらと比べて遜色がない。アドレナリンのフィルム製剤は、患者間の低い変動で患者に送達されるアドレナリンの許容可能な血漿レベルを可能にしながら、筋肉内製剤に対する無針代替物を潜在的に提供し得る。さらに、アドレナリンのフィルム製剤は、室温で83日間本質的に安定であったことが見い出された。

【0008】

従って、本発明は、アドレナリンなどの式(I)の化合物を含む口腔への投与に適切なフィルム、アナフィラキシー、表在性出血および心停止などの状態を患う患者の治療におけるその使用、およびその製造方法を初めて提供する。

【0009】

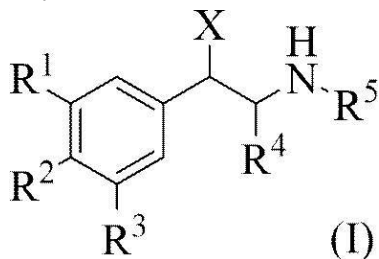
1つの局面において、本発明は、

(i) 1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物；および

(ii) 式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩である医薬的な有効成分(API)

【0010】

【化1】



【0011】

式中：

Xは水素およびOHから選ばれ；

R¹は水素、OHおよびCH₂OHから選ばれ；

R²およびR³は独立して水素およびOHから選ばれ；

R⁴は水素およびメチルから選ばれ；および

R⁵は水素およびC₁₋₄アルキルから選ばれる；

を含み、さらに、1価のカチオンのアルギン酸塩が(a)25～35重量%の-D-マンヌロン

10

20

30

40

50

酸塩および/または65~75重量%の-L-グルロン酸塩を含み、そして(b)30,000 g/mol~90,000 g/molの平均分子量を有する、口腔への投与に適切なフィルムを提供する。

【0012】

別の局面において、本発明は、ヒトの患者の治療における使用のための本発明によるフィルムを提供する。

【0013】

別の局面において、本発明は、ヒトの患者におけるアナフィラキシー、表在性出血または心停止の治療における使用のための本発明によるフィルムを提供する。

【0014】

さらなる局面において、本発明は、ヒトの患者におけるアナフィラキシー、表在性出血または心停止の治療方法を提供し、ここで、当該方法は、本発明による少なくとも1種のフィルムをヒトの患者に投与することを含む。

10

【0015】

別の局面において、本発明は、ヒトの患者におけるアナフィラキシー、表在性出血または心停止の治療のための医薬の製造のための本発明によるフィルムの使用を提供する。

【0016】

別の局面において、本発明は、本発明によるフィルムの製造方法を提供し、当該方法は、以下の工程：

(a)以下の工程のいずれか：

(i)必要に応じて、少なくとも1種の抗酸化剤を水中に混合する工程；

20

(ii)APIを水中、または工程(i)で得られた溶液中に混合し、そして必要に応じて、続いて適切な酸または塩基、典型的には希釈した水性の酸またはアルカリ、より典型的には希釈した水性のアルカリの添加によって溶液のpHを所望のレベルに調整し、および好ましくは溶液のpHを3.8~5.5に調整する工程；

(iii)必要に応じて、1種以上の賦形剤を工程(ii)で得られた溶液中に混合する工程；および

(iv)適切な条件下、1価のカチオンのアルギン酸塩を加え、粘性のあるキャストの形成をもたらす工程；

あるいは：

(i)少なくとも1種の抗酸化剤を水中に混合する工程；

30

(ii)別個に、水中、または1種以上の抗酸化剤を含む水溶液中にAPIを溶解し、そして必要に応じて、適切な酸または塩基、典型的には希釈した水性の酸またはアルカリ、より典型的には希釈した水性のアルカリの添加によって溶液のpHを所望のレベルに調整し、および好ましくは、溶液のpHを3.8~5.5に調整する工程；

(iii)工程(i)で得られた溶液を1価のカチオンのアルギン酸塩と混合する工程；および

(iv)適切な条件下、工程(ii)で得られた溶液を工程(iii)で得られた溶液に加え、粘性のあるキャストの形成をもたらす工程；

(b)必要に応じて、キャストを放置して脱気する工程；

(c)キャストを表面上に注ぎ、そしてキャストを所望の厚さに拡げる工程；

(d)フィルムの残存水分量が0~20重量%であるまで、典型的には30~60の温度で、キャスト層を乾燥し、そして固体フィルムを形成する工程；および

40

(e)必要に応じて、固体フィルムを所望のサイズの一片に切断し、さらに必要に応じてこれらの一片を小袋に入れ、好ましくはここで、小袋をPET-裏打ちしたアルミニウムから製造し、小袋を封止し、そしてさらに必要に応じてそれらにラベルを貼る工程を含む。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、室温(25；各対の左手側の棒)または40(各対の右手側の棒)のいずれかで83日の期間にわたって保存した場合の種々の時間点での、アスコルビン酸もまた含むフィルム製剤中に存在するアドレナリンの量(mg/用量として)を示す。

50

【図2】図2は、アドレナリンのモル比に対するアスコルビン酸の増加するモル比を有する製剤#50、#51、#52および#53についての0.89、1.14、1.68、2.32、2.86および3.16の相対保持時間(RRT)を有する不純物の相対物質面積(%)を示す。フィルムは40 /75% R.H.で8週間保存した。

【図3】図3は、アドレナリンのモル比に対する重亜硫酸ナトリウムの増加するモル比を有する製剤#54、#55、#56および#57についての0.89、1.14、1.68、2.32、2.86および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)を示す。フィルムは40 /75% R.H.で8週間保存した。

【図4】図4は、アドレナリンのモル比に対するアスコルビン酸の増加するモル比を有する製剤#50、#51、#52および#53についての0.89、1.14、1.68、2.32、2.86および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)を示す。フィルムは40 /75% R.H.で12週間保存した。

10

【図5】図5は、アドレナリンのモル比に対する重亜硫酸ナトリウムの増加するモル比を有する製剤#54、#55、#56および#57についての0.89、1.14、1.68、2.32、2.86および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)を示す。フィルムは40 /75% R.H.で12週間保存した。

【図6】図6は、アドレナリンのモル比に対するアスコルビン酸の増加するモル比を有する製剤#81、#82、#83および#84についての1.14、1.68、2.32、2.86および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)を示す。フィルムは40 /75% R.H.で4週間保存した。

20

【図7】図7は、(A)40 /75% R.H.で4週間保存後のEDTAの増加する含有量を有する製剤#83、#88および#90についての0.89、1.14、1.68、2.32、2.86および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)、および(B)40 /75% R.H.で4週間保存後のEDTAの増加する含有量を有する製剤#87、#89および#91についての1.14、1.68、2.32、2.86および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)を示す。

【図8】図8は、アドレナリンのモル比に対するアスコルビン酸の増加するモル比を有する製剤#81、#82、#83および#84についての1.14、1.68、2.32、2.86および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)を示す。フィルムは40 /75% R.H.で8週間保存した。

【図9】図9は、(A)40 /75% R.H.で8週間保存後のEDTAの増加する含有量を有する製剤#83、#88および#90についての0.89、1.14、1.68および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)、および(B)40 /75% R.H.で8週間保存後のEDTAの増加する含有量を有する製剤#87、#89および#91についての1.14、1.68および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)を示す。

30

【図10】図10は、製剤#81、#82、#83および#84におけるアドレナリンのモル比に対するアスコルビン酸の増加するモル比を有する1.14、1.68、2.86、3.16および3.9のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)を示す。フィルムは40 /75% R.H.で12週間保存した。

【図11】図11は、(A)40 /75% R.H.で12週間保存後のEDTAの増加する含有量を有する製剤#83、#88および#90についての1.14、1.68および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)、および(B)40 /75% R.H.で12週間保存後のEDTAの増加する含有量を有する製剤#87、#89および#91についての1.14、1.68および3.16のRRTを有する不純物の相対物質面積(%)を示す。

40

【図12】図12は、アスコルビン酸の増加する含有量(エピネフリンに対するモル比で)を有する(A)不純物C(RRT 1.15)の含有量；0.01~0.05の間にx軸の中断があることに留意する、およびEDTA(%)の増加する濃度を有する(B)不純物C(RRT 1.15)の含有量を示す。AA = アスコルビン酸；BS = メタ重亜硫酸ナトリウム。

【図13】図13は、アスコルビン酸の増加する含有量(エピネフリンに対するモル比で)を有する(A)RRT 1.11の不純物、(B)不純物C(RRT 1.15)、(C)RRT 1.28の不純物、(D)RRT 1.31の不純物、(E)RRT 1.33の不純物、および(F)RRT 1.56の不純物の含有量；0.0

50

1 ~ 0.05の間にx軸の中断があることに留意する、を示す。AA = アスコルビン酸 ; BS = メタ重亜硫酸ナトリウム。

【図14】図14は、EDTA(%)の増加する濃度を有する(A)RRT 1.11の不純物、(B)不純物C(RRT 1.15)、および(C)RRT 1.31の不純物の含有量を示す。AA = アスコルビン酸 ; BS = メタ重亜硫酸ナトリウム。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

本発明は、口腔への投与に適切なフィルムに関し、これは、アドレナリンなどの式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩のヒトの患者への送達のために使用され得る。このようなフィルムはまた、口腔溶解性フィルム(ODF)および/または口腔粘膜フィルム(OTF)と呼ばれ得る。フィルムは、典型的には、患者自身または別の人、例えば、医師、看護婦、介護人、ソーシャルワーカー、患者の同僚または患者の家族によって口腔の粘膜に適用されるアルギン酸塩フィルムである。フィルムは、生体接着性であり、そして適用時に口腔の表面に接着する。適用後、アルギン酸塩フィルムは溶解し始め、医薬的な有効成分を放出する。本発明は、特に、アナフィラキシー、表在性出血および心停止の治療において有用である。

【0019】

誤解を避けるために、フィルムに関する全ての代替および好適な特徴は、それ自体ヒトの患者の治療における当該フィルムの使用に等しく適用される。

【0020】

定義

本明細書中で定義される用語「アルキル」は、接頭辞に示された炭素原子の数を有する線状または分岐の飽和の1価の炭化水素基をいう。従って、用語「C₁₋₄アルキル」は、1 ~ 4個の炭素原子の線状の飽和の1価の炭化水素基または3 ~ 4個の炭素原子の分岐の飽和の1価の炭化水素基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチルおよびtert-ブチルをいう。

【0021】

本明細書中で定義される用語「アシル」は、-COR基をいい、ここでRは、それぞれ本明細書中で定義した通りのアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキル、またはポリ(エチレングリコール)であり、およびここでRは、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、-OH、-NH₂、アルキルアミノ、-COOH、またはアルコキシカルボニルから独立して選ばれる1個、2個、3個、4個以上の置換基でさらに置換されていてもよい。

【0022】

本明細書中で定義される用語「アルコキシ」は、-OR基をいい、ここでRは、上記で定義した通りのアルキルであり、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチルなどである。

【0023】

本明細書中で定義される用語「アルコキシカルボニル」は、-C(O)OR基をいい、ここでRは、それぞれ本明細書中で定義した通りのアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキル、またはポリ(エチレングリコール)であり、およびここでRは、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、-OH、-NH₂、アルキルアミノ、-COOH、またはアルコキシカルボニルから独立して選ばれる1個、2個、3個、4個以上の置換基でさらに置換されていてもよい。

【0024】

本明細書中で定義される用語「アルキルアミノ」は、-NHR基をいい、ここでRは、上記で定義した通りのアルキルであり、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルア

ミノ、iso-プロピルアミノなどである。

【0025】

本明細書中で定義される用語「アリール」は、6～10個の環原子の1価の単環式または二環式芳香族炭化水素基、例えば、フェニルまたはナフチルなどをいう。

【0026】

本明細書中で定義される用語「アラルキル」は、-(アルキレン)-R基をいい、ここでRは上記で定義した通りのアリールである。

【0027】

本明細書中で定義される用語「カルバメート」は、-C(O)NR^xR^y基をいい、ここでR^xおよびR^yは独立して水素、それぞれ本明細書中で定義した通りのアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキル、またはポリ(エチレングリコール)であり、およびここでR^xおよびR^yは、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、-OH、-NH₂、アルキルアミノ、-COOH、またはアルコキシカルボニルから独立して選ばれる1個、2個、3個、4個以上の置換基でさらに置換されていてもよい。

【0028】

本明細書中で定義される用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子の環状の飽和の1価の炭化水素基をいい、ここで1個または2個の炭素原子はオキシ基によって置き換えられ得、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルなどである。

【0029】

本明細書中で定義される用語「シクロアルキルアルキル」は、-(アルキレン)-R基をいい、ここでRは、上記で定義した通りのシクロアルキルであり、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルエチルまたはシクロヘキシルメチルなどである。

【0030】

本明細書中で定義される用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードをいい、好ましくはフルオロまたはクロロである。

【0031】

本明細書中で定義される用語「ハロアルキル」は、1個以上のハロゲン原子、好ましくは1～5個のハロゲン原子、好ましくはフッ素または塩素で置換された、上記で定義した通りのアルキルをいい、異なるハロゲンで置換されたものを含み、例えば、-CH₂Cl、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF(CH₃)₂などである。

【0032】

本明細書中で定義される用語「ハロアルコキシ」は、Rが上記で定義した通りのハロアルキルである-OR基、例えば、-OCF₃、-OCHF₂などをいう。

【0033】

本明細書中で定義される用語「ヘテロアリール」は、1個以上、好ましくは1個、2個、または3個の環原子がN、O、またはSから選ばれるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である、5～10個の環原子の1価の単環式または二環式芳香族基をいう。代表的な例は、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリルなどを含むが、これらに限定されない。

【0034】

本明細書中で定義される用語「ヘテロアラルキル」は、Rが上記で定義した通りのヘテロアリールである-(アルキレン)-R基をいう。

【0035】

本明細書中で定義される用語「ヘテロシクリル」は、1個または2個の環原子がN、O、またはnが0～2の整数であるS(O)_nから選ばれるヘテロ原子であり、残りの環原子がCであ

10

20

30

40

50

る、4～8個の環原子の飽和または不飽和の1価の単環式基をいう。ヘテロシクリル環は、本明細書中で定義した通りの(1個の)アリールまたはヘテロアリール環に縮合されていてもよく、但しアリールおよびヘテロアリールは単環式である。さらに、ヘテロシクリル環中の1個または2個の環炭素原子は、必要に応じて-CO-基によって置き換えられ得る。より特定すると、用語ヘテロシクリルは、ピロジノ、ピペリジノ、ホモピペリジノ、2-オキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、モルホリノ、ピペラジノ、テトラヒドロピラニル、チオモルホリノなどを含むが、これらに限定されない。ヘテロシクリル環が不飽和である場合、それは1個または2個の環二重結合を含み得、但し環は芳香族ではない。

【0036】

本明細書中で定義される用語「ヘテロシクロアルキル」は、Rが上記で定義した通りのヘテロシクリル環である-(アルキレン)-R基、例えば、テトラヒドロフラニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルエチルなどをいう。

10

【0037】

本明細書中で定義される「室温」は、25 の温度をいう。

【0038】

本明細書中で定義される用語「口腔」は、口の空洞を意味することが理解され、そして内部上唇および下唇、頬の内側の全ての部分、舌の下の舌下領域、舌自体、ならびに上側および下側の歯茎および硬口蓋および軟口蓋を含む。

【0039】

本明細書中で定義される用語「口腔粘膜」は、口の内側を覆う粘膜を意味することが理解され、そして頬、陰唇、舌下、歯肉または唇の領域、軟口蓋および硬口蓋の粘膜を含む(がこれらに独占的に言及しない)。

20

【0040】

本発明のフィルム

本発明は：

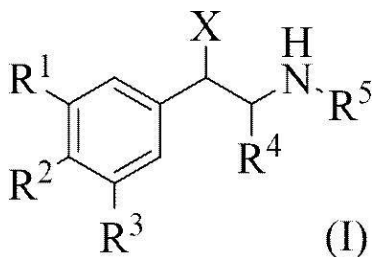
(i) 1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物；および

(ii) 式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩である医薬的な有効成分(API)

【0041】

【化2】

30



【0042】

式中：

40

Xは水素およびOHから選ばれ；

R¹は水素、OHおよびCH₂OHから選ばれ；

R²およびR³は独立して水素およびOHから選ばれ；

R⁴は水素およびメチルから選ばれ；および

R⁵は水素およびC₁₋₄アルキルから選ばれる；

を含む口腔への投与に適切なフィルムを提供する。

【0043】

好ましくは、式(I)の化合物はアドレナリンである。より好ましくは、式(I)の化合物は(-)-アドレナリンである。あるいは、式(I)の化合物は(-)-アドレナリンおよび(+)-アドレナリンのラセミ混合物である。

50

【 0 0 4 4 】

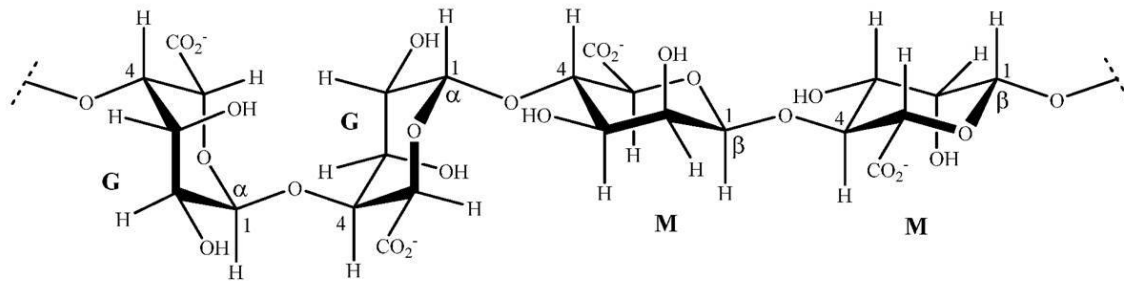
フィルム内の該 1 価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも 1 種の 1 価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物の機能は、フィルム形成剤として作用することである。本明細書中で使用される用語「フィルム形成剤」は、表面に適用された場合、柔軟で、粘着性でかつ連続した被覆を形成する、化学物質または一群の化学物質をいう。

【 0 0 4 5 】

アルギン酸の塩であるアルギン酸塩は、褐色の海藻（褐藻綱（Phaeophyceae）、主に昆布属（Laminaria））によって天然で産生される直鎖状の多糖である。典型的には、本発明において使用されるアルギン酸塩は、可撓性の鎖に連結され一体化した 100 ~ 3000 個のモノマー残基を含む。これらの残基は、2 種類、即ち、-(1,4)-結合 D-マンヌロン酸（M）残基および -(1,4)-結合 L-グルロン酸（G）残基である。典型的には、生理的な pH で、ポリマー中の各残基のカルボン酸基は、イオン化する。2 種類の残基は互いのエピマーであり、C5 位で立体化学的に異なっているのみであり、ポリマー化後に D-マンヌロン酸残基が L-グルロン酸残基に酵素学的に変換される。しかしながら、ポリマー鎖中では、2 種類の残基は、非常に異なる構造を形成する：以下の式(II)で説明される通り、隣接している任意の 2 個の D-マンヌロン酸残基は、⁴C₁-ジエクアトリアルで（diequatorially）結合している一方で、隣接している任意の 2 個の L-グルロン酸残基は、⁴C₁-ジアキシャルで（diaxially）結合している。

【 0 0 4 6 】

【 化 3 】



式(II)

【 0 0 4 7 】

典型的には、アルギン酸塩のポリマー中においては、残基は、同一かまたは厳密に交互の残基のブロック、例、MMMMM...、GGGGG...またはGMGMGM...に編成されている。様々な 1 価および多価のカチオンが、アルギン酸塩のポリマーの D-マンヌロン酸および L-グルロン酸残基の負の電荷を有するカルボキシレート基に対する対イオンとして存在しても良い。典型的には、フィルムは、アルギン酸塩を含み、アルギン酸塩のポリマーの対イオンが 1 価のカチオンである。単一のアルギン酸塩のポリマーの分子の対イオンであるカチオンは、互いに全て同じものであっても良く、互いに異なっても良い。好ましくは、アルギン酸塩のポリマーの対イオンは、Na⁺、K⁺および NH₄⁺ からなる群から選択される。より好ましくは、アルギン酸塩のポリマーの対イオンは Na⁺ である。代替的には、フィルムは、少なくとも 1 種の 1 価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物を含んでも良い。アルギン酸塩の混合物は、Na⁺、K⁺および NH₄⁺ からなる群から選択されるカチオンのアルギン酸塩を含んでも良い。

【 0 0 4 8 】

典型的には、フィルムは、Brookfield LVF 粘度計（Brookfield Engineering Laboratories 社から入手した）を用いて、スピンドル No. 2 を使用し、20 rpm のせん断速度で、20 の温度で、その 10% 水溶液 (w/w) で測定した、100 ~ 1000 mPa.s、または 200 ~ 800 mPa.s、または 300 ~ 700 mPa.s の動粘度を有する、アルギン酸塩の組成物を含む。

【 0 0 4 9 】

好ましくは、フィルムは、50 ~ 85 重量%、より好ましくは、60 ~ 80 重量%、最も好ま

しくは、65~75重量%の平均グルロン酸塩(G)含有量を有する、アルギン酸塩の組成物を含む。好ましくは、フィルムは、15~50重量%、より好ましくは、20~40重量%、最も好ましくは、25~35重量%の平均マンヌロン酸塩(M)含有量を有する、アルギン酸塩の組成物を含む。好ましくは、フィルムは、例えば35,000 g/モル~85,000 g/モル、または40,000 g/モル~70,000 g/モル、または40,000 g/モル~50,000 g/モル等の30,000 g/モル~90,000 g/モルの範囲の平均分子量を有するアルギン酸塩の組成物を含む。好ましくは、フィルムは、50~85%の平均グルロン酸塩(G)含有量、15~50%の平均マンヌロン酸塩(M)含有量、および30,000 g/モル~90,000 g/モルの範囲の平均分子量を有するアルギン酸塩の組成物を含む。より好ましくは、フィルムは、60~80%の平均グルロン酸塩(G)含有量、20~40%の平均マンヌロン酸塩(M)含有量、および30,000 g/モル~90,000 g/モルの範囲の平均分子量を有するアルギン酸塩の組成物を含む。最も好ましくは、フィルムは、65~75%の平均グルロン酸塩(G)含有量、25~35%の平均マンヌロン酸塩(M)含有量、および30,000 g/モル~90,000 g/モルの範囲の平均分子量を有するアルギン酸塩の組成物を含む。いかなる特定の理論にも拘束されることを希望するものではないが、所望の生体接着性を有するフィルムを与えるのは、(a)アルギン酸塩組成物におけるマンヌロン酸塩(maluronate)およびグルロン酸塩の特定の平均相対割合および(b)アルギン酸塩組成物の特定の平均分子量の両方の組み合わせであると考えられる。

10

【0050】

1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物は、フィルム中に存在する唯一のフィルム形成剤であっても良い。代替的には、フィルムは、1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物に加えて、1種以上のさらなるフィルム形成剤を含んでも良い。

20

【0051】

フィルムは、アルギン酸塩として、Protanal(登録商標)LFR 5/60またはProtanal(登録商標)LF 10/60(共にFMC BioPolymerから市販されているアルギン酸ナトリウム製品)を含むことが好ましい。Protanal(登録商標)LFR 5/60は、ラミナリア・ハイパーボレアン(Laminaria hyperborean)の茎から抽出された、低分子量で、低粘度のアルギン酸ナトリウムである。Protanal(登録商標)LF 10/60は、65~75/25~35のG/M%比、およびBrookfield LVF粘度計を用いて、スピンドルNo. 2を使用し、20 rpmのせん断速度で、20 の温度で、その1%水溶液で測定した、20~70 mPaの粘度を有する、アルギン酸ナトリウムである。Protanal(登録商標)LF 10/60は、Protanal(登録商標)LFR 5/60より大きい平均分子量およびより高い粘度の両方を有する。

30

【0052】

いかなる特定の理論にも拘束されることを希望するものではないが、より高粘度のアルギン酸塩を含むフィルムは、同様の厚さのより低粘度のアルギン酸塩を含むフィルムよりも、接着によって、口腔に、前記腔の粘膜を介して、適用した後、より長い滞留時間(即ち、溶解時間)を有すると考えられる。フィルム内のアルギン酸塩の組成物の粘度は、異なる粘度を有する任意の数のアルギン酸塩を混合することにより、調整し得ると考えられる。典型的には、唯一のアルギン酸塩の成分として、Protanal(登録商標)LFR 5/60を含む、約1 mmの厚さのフィルムは、口腔の粘膜に接着後、約3~10分の滞留時間を有する。それに対して、唯一のアルギン酸塩の成分として、Protanal(登録商標)LF 10/60を含む、約1 mmの厚さのフィルムは、口腔の粘膜に接着後、約30分の滞留時間を有する。

40

【0053】

それゆえ、口腔内でのフィルムの長い滞留時間が望まれる場合、一般的には、フィルムはアルギン酸塩としてProtanal(登録商標)LF 10/60を含むことが好ましい。しかしながら、アルギン酸塩として、Protanal(登録商標)LFR 5/60を含むフィルムと比較して、アルギン酸塩としてProtanal(登録商標)LF 10/60を含むフィルムは、典型的には、口腔の粘膜に適用した場合、より劣った接着特性を示す。より一般的には、より長い平均

50

鎖長を有するフィルム形成剤は、より短い平均鎖長を有するフィルム形成剤よりも、粘膜に対してより劣った接着を示すと考えられる。いかなる特定の理論にも拘束されることを希望するものではないが、口腔の粘膜に対するフィルムのより良好な粘膜接着によって、フィルム内に含まれる任意の有効成分の、それらの作用部位へのより効率的な送達が可能になると考えられる。それゆえ、口腔内でのフィルムの長い滞留時間が特に必要でない場合、アルギン酸塩として、Protanal (登録商標) LFR 5/60を使用することが好ましい場合がある。

【0054】

フィルムは、アルギン酸塩として、Protanal (登録商標) LFR 5/60を含むことが特に好ましい。

10

【0055】

フィルムはまた、1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物以外の、フィルム形成剤を含んでも良い。そのような他のフィルム形成剤としては、例えば、ポリ(ビニルピロリドン)(PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、プルラン等の剤が挙げられる。しかしながら、1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物に加えて、任意の他のフィルム形成剤が、フィルム中に存在する場合、典型的には、1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物は、存在する任意の他のフィルム形成剤に比べて過剰に、フィルム中に存在するであろう。好ましくは、フィルム中に存在する1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物の、フィルム中に存在する全ての他のフィルム形成剤(例えばPVP、HPMCおよび/またはプルラン)を組み合わせた合計に対する(重量)比は、1:1以上、または2:1以上、または3:1以上、または4:1以上、または5:1以上、または10:1以上、または20:1以上、または50:1以上、または100:1以上、または500:1以上、または1000:1以上、または10000:1以上である。好ましくは、1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物は、フィルム中に存在するフィルム形成剤の合計の少なくとも50重量%、より好ましくは、フィルム中に存在するフィルム形成剤の合計の少なくとも60重量%、少なくとも70重量%、少なくとも80重量%、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、

20

30

【0056】

好ましくは、1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物は、実質的には、フィルム中に存在する唯一のフィルム形成剤である。より好ましくは、1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物は、フィルム中に存在する唯一のフィルム形成剤である。代替的には、フィルムは、好ましくは、ポリ(ビニルピロリドン)を全く含まないか、または実質的に全く含まない。代替的には、フィルムは、好ましくは、プルランを全く含まないか、または実質的に全く含まない。あるいは、フィルムは、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを全く含まないか、または実質的に全く含まない。

40

【0057】

本明細書中で使用される、特定の成分を「実質的に全く」含まないフィルムへの言及は、特定の成分がフィルムの本質的な性質に著しい影響を与えないという条件で、微量の特定の成分を含んでも良いフィルムを指す。典型的には、それゆえ、いずれの特定の成分も実質的に含まないフィルムは、5 wt%未満の特定の成分、好ましくは、1 wt%未満の特定の成分、最も好ましくは、0.1 wt%未満の特定の成分を含む。

【0058】

フィルム形成剤としての1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価の

50

カチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物の使用は、例えばPVP、HPMCおよび/またはプルランなどの代替的なフィルム形成剤の使用を上回る利益を有するということが本発明の発見である。特に、主要なフィルム形成剤としてのアルギン酸塩の使用によって、本発明のフィルムが、例えばPVP、HPMCまたはプルランなどの他の主要なフィルム形成剤を含むフィルムを上回って、より優れた接着特性を有することが確実なものとなる。本発明のフィルムは、生体接着性であり；換言すれば、本発明のフィルムは、それが完全に溶解する前に、哺乳動物の被検体の口腔内の、湿った表面（即ち、粘膜）に強く接着し得る。アルギン酸塩が主要なフィルム形成剤ではないフィルムは、一般的には、この望ましい特性を有していない。本発明のさらに有利な発見は、主要なフィルム形成剤としてアルギン酸塩を選択することにより、治療有効用量の医薬的な有効成分（例、アドレナリン）をフィルムに含ませることが、フィルムの均一性およびその他の望ましい物理的な性質が維持されながら、可能になるということである。

10

【0059】

いかなる特定の理論にも拘束されることを希望するものではないが、アルギン酸塩が例えばPVP、HPMCおよびプルランに対して好ましいフィルム形成剤である理由の1つは、負に荷電したアルギン酸塩が式(I)の化合物の正に荷電したアミン塩（すなわちAPI）に対する対イオンとして作用し、それゆえフィルム製造の間に固体のアモルファスの分散物を製造し得る（すなわち、所望の物理特性を有する透明なフィルムの製造を可能にする）ことであると考えられる。

20

【0060】

典型的には、フィルムは、25重量%～99重量%、好ましくは、27重量%～95重量%、より好ましくは、29重量%～93重量%、さらにより好ましくは、30重量%～91重量%、最も好ましくは、35重量%～90重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物を含む。

【0061】

本発明によるフィルムはまた、残存水分量を含んでも良い。典型的には、フィルムは0重量%～20重量%の残存水分を含む。より典型的には、フィルムは5重量%～15重量%の残存水分を含む。好ましくは、フィルムは9重量%～11重量%の残存水分を含む。最も好ましくは、フィルムは約10重量%の残存水分を含む。

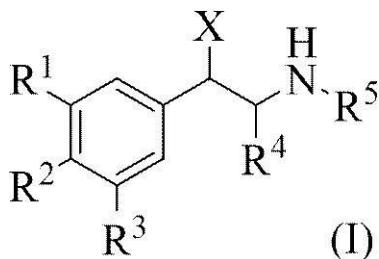
30

【0062】

本発明によるフィルムはまた、式(I)

【0063】

【化4】



40

【0064】

式中：

- Xは水素およびOHから選ばれ；
- R¹は水素、OHおよびCH₂OHから選ばれ；
- R²およびR³は独立して水素およびOHから選ばれ；
- R⁴は水素およびメチルから選ばれ；および
- R⁵は水素およびC₁₋₄アルキルから選ばれる；

の化合物またはその医薬的に許容される塩である医薬的な有効成分(API)を含む。

【0065】

50

従って、 R^2 は水素およびOHから選ばれる。 R^3 は水素およびOHから選ばれる。

【0066】

好ましくは、式(I)の化合物において、XはOHである。好ましくは、式(I)の化合物において、 R^1 はOHである。好ましくは、式(I)の化合物において、 R^2 はOHである。好ましくは、式(I)の化合物において、 R^3 は水素である。好ましくは、式(I)の化合物において、 R^4 は水素である。好ましくは、式(I)の化合物において、 R^5 は水素またはメチルであり、そしてより好ましくはメチルである。

【0067】

好ましくは、式(I)の化合物は、アドレナリン、ノルアドレナリン、エフェドリン、偽エフェドリン、アンフェタミン、サルブタモール、テルブタリン、オルシプレナリン、イソプレナリンおよびチラミンからなる群より選ばれる。

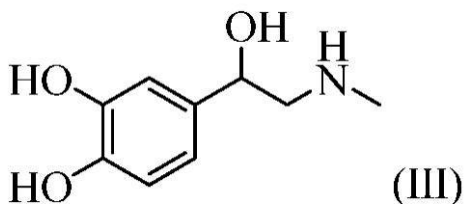
10

【0068】

より好ましくは、式(I)の化合物はアドレナリンである。アドレナリンの構造は、式(III)として以下に提供される。

【0069】

【化5】



20

【0070】

式(I)の化合物は、1個以上の立体中心を含み得る。例えば、式(I)における置換基XがOHである場合、Xが結合する炭素原子は立体中心である。同様に、式(I)における置換基 R^4 がメチルである場合、 R^4 が結合する炭素原子は立体中心である。式(I)のある化合物は、従って、光学活性体またはラセミ体で単離され得る。物質の分割によるなどの光学活性体の調製方法は当該分野で周知である。疑念を避けるために、式(I)は、それらの化合物の全てのエナンチオマー、ジアステレオマー、およびラセミ体、ならびにそれらの化合物のエナンチオマーおよびジアステレオマーの全ての混合物を含む。

30

【0071】

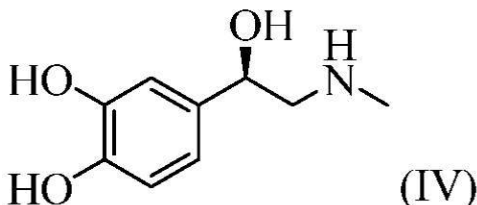
従って、例えば、式(I)の化合物がアドレナリンである場合、これは、式(I)の化合物が(+)-アドレナリン、(-)-アドレナリン、または(+)-アドレナリンおよび(-)-アドレナリンの混合物であり得ることを意味する。

【0072】

最も好ましくは、式(I)の化合物は(-)-アドレナリンである。(-)-アドレナリンの構造は、式(IV)として以下に提供される。

【0073】

【化6】



40

【0074】

アドレナリンはまた、エピネフリンとも呼ばれ得る。疑念を避けるために、本明細書中

50

で使用される用語「アドレナリン」および「エピネフリン」は互いに交換可能である。(S)-アドレナリンはまた、(S)-エピネフリン、L-アドレナリン、L-エピネフリン、L-(S)-アドレナリン、L-(S)-エピネフリンまたは(R)-(S)-3,4-ジヒドロキシ-(メチルアミノメチル)ベンジルアルコールとも呼ばれ得る。疑念を避けるために、本明細書中で使用されるこれらの用語は、従って互いに交換可能である。

【0075】

APIは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の医薬的に許容される多形、共結晶、水和物または溶媒和物であり得、好ましくはアドレナリンまたはその医薬的に許容される塩の医薬的に許容される多形、共結晶、水和物または溶媒和物であり得、より好ましくは(S)-アドレナリンまたはその医薬的に許容される塩の医薬的に許容される多形、共結晶、水和物または溶媒和物であり得る。

10

【0076】

あるいは、APIは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩のプロドラッグ、好ましくはアドレナリンのプロドラッグ、より好ましくは(S)-アドレナリンのプロドラッグであり得る。本明細書中で使用される用語式(I)の化合物の「プロドラッグ」は、ヒトの身体に投与後、インビボで式(I)の化合物に代謝され得る任意の化合物またはその医薬的に許容される塩をいう。典型的なプロドラッグは、式(I)の化合物のアシル、エステル、アルコキシカルボニルおよびカルバメート誘導体を含む。例えば、アドレナリンのプロドラッグはジピペフリンを含む。

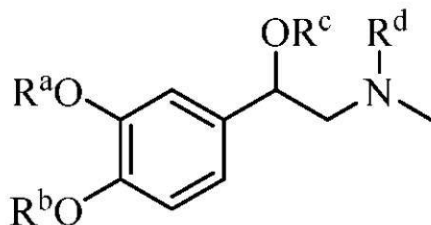
【0077】

従って、APIは、式(V)

20

【0078】

【化7】



30

(V)

【0079】

式中：

R^a、R^bおよびR^cは独立して水素またはアシル、アルコキシカルボニル、カルバメート、ホスフェート、ジホスフェート、またはトリホスフェートなどの生体不安定性リンカーであり；および

R^dは水素またはアシル、アルコキシカルボニルまたはカルバメートなどの生体不安定性リンカーであり；

40

但しR^a、R^b、R^cおよびR^dの全てが水素であることはない化合物であり得る。

【0080】

従って、R^aは水素またはアシル、アルコキシカルボニル、カルバメート、ホスフェート、ジホスフェート、またはトリホスフェートなどの生体不安定性リンカーである。R^bは水素またはアシル、アルコキシカルボニル、カルバメート、ホスフェート、ジホスフェート、またはトリホスフェートなどの生体不安定性リンカーである。R^cは水素またはアシル、アルコキシカルボニル、カルバメート、ホスフェート、ジホスフェート、またはトリホスフェートなどの生体不安定性リンカーである。

50

【 0 0 8 1 】

好ましくは、APIが式(V)の化合物である場合、R^cおよびR^dは水素である。

【 0 0 8 2 】

典型的には、APIは式(I)の化合物の医薬的に許容される塩である。典型的には、式(I)の化合物の医薬的に許容される塩は、式(I)の化合物の酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マロン酸、マレイン酸、アジピン酸、ジメシル酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸、硝酸、炭酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトロメタミン塩からなる群より選ばれ得る。式(I)の化合物の好ましい塩形態は、式(I)の化合物の酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マロン酸、マレイン酸、アジピン酸、ジメシル酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸、硝酸、炭酸、塩酸、臭化水素酸、およびリン酸塩を含む。式(I)の化合物のより好ましい塩形態は、式(I)の化合物の酒石酸塩、ジカルボン酸塩、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩またはベンゼンスルホン酸塩を含む。

10

20

【 0 0 8 3 】

本明細書中で定義される用語「式(I)の化合物」は、分子が中性(すなわち、イオン化されていない)形態で存在する式(I)の化合物の形態をいう。用語「式(I)の化合物の医薬的に許容される塩」は、式(I)の化合物の任意の塩をいう。例えば、式(I)の化合物がアドレナリンである場合、用語「アドレナリンの医薬的に許容される塩」は、アドレナリンの2級アミン基がプロトン化されているか、またはアドレナリン中のヒドロキシル(フェノール性)基の1つまたは両方が脱プロトン化されているアドレナリンの任意の塩をいう。好ましくは、用語「アドレナリンの医薬的に許容される塩」は、2級アミン基がプロトン化されているアドレナリンの任意の塩をいう。

30

【 0 0 8 4 】

典型的には、APIは、アドレナリンの酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マロン酸、マレイン酸、アジピン酸、ジメシル酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸、硝酸、炭酸、塩酸、臭化水素酸、およびリン酸塩からなる群より選ばれるアドレナリンの医薬的に許容される塩である。アドレナリンの好ましい塩形態は、アドレナリンのジカルボン酸塩、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩または酒石酸塩を含む。より好ましくは、アドレナリンの医薬的に許容される塩は、アドレナリンのジカルボン酸塩または酒石酸塩であり、最も好ましくはアドレナリンの酒石酸塩である。

【 0 0 8 5 】

典型的には、APIは、(-)-アドレナリンの酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マロン酸、マレイン酸、アジピン酸、ジメシル酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸、硝酸、炭酸、塩酸、臭化水素酸、およびリン酸塩からなる群より選ばれる(-)-アドレナリンの医薬的に許容される塩である。(-)-アドレナリンの好ましい塩形態は、(-)-アドレナリンのジカルボン酸塩、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩または酒石酸塩を含む。より好ましくは、(-)-アドレナリンの医薬的に許容される塩は、(-)-アドレナリンのジカルボン酸塩または酒石酸塩であり、最も好ましくは(-)-アドレナリンの酒石酸塩である。

40

【 0 0 8 6 】

典型的には、APIは、(-)-アドレナリンおよび(+)-アドレナリンのラセミ混合物の酢酸、

50

プロピオン酸、イソ酪酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マロン酸、マレイン酸、アジピン酸、ジメシル酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸、硝酸、炭酸、塩酸、臭化水素酸、およびリン酸塩からなる群より選ばれる(-)-アドレナリンおよび(+)-アドレナリンのラセミ混合物の医薬的に許容される塩である。(-)-アドレナリンおよび(+)-アドレナリンのラセミ混合物の好ましい塩形態は、(-)-アドレナリンおよび(+)-アドレナリンのラセミ混合物のジカルボン酸塩、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩または酒石酸塩を含む。より好ましくは、(-)-アドレナリンおよび(+)-アドレナリンのラセミ混合物の医薬的に許容される塩は、(-)-アドレナリンおよび(+)-アドレナリンのラセミ混合物のジカルボン酸塩または酒石酸塩であり、最も好ましくは(-)-アドレナリンおよび(+)-アドレナリンのラセミ混合物の酒石酸塩である。

10

【0087】

APIは、フィルム内に種々の量で存在し得る。典型的には、フィルムは、0.001重量% ~ 75重量%のAPI、好ましくは0.01重量% ~ 60重量%のAPI、より好ましくは0.15重量% ~ 50重量%のAPI、さらにより好ましくは0.2重量% ~ 45重量%のAPIおよび最も好ましくは0.25重量% ~ 40重量%のAPIを含む。

【0088】

典型的には、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、フィルム中に存在する唯一のAPIである。しかし、フィルムは、代替的に、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩に加えて、1種以上のさらなる医薬的な有効成分を含み得る。

【0089】

好ましくは、フィルムは、25重量% ~ 99重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、0重量% ~ 20重量%の水、および0.001重量% ~ 75重量%のAPIを含む。より好ましくは、フィルムは、29重量% ~ 93重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、5重量% ~ 15重量%の水、および0.15重量% ~ 50重量%のAPIを含む。なお一層より好ましくは、フィルムは、30重量% ~ 91重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、9重量% ~ 11重量%の水、および0.2重量% ~ 45重量%のAPIを含む。さらにより好ましくは、30重量% ~ 91重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、9重量% ~ 11重量%の水、および0.5重量% ~ 15重量%のAPIを含む。

20

【0090】

本発明によるフィルムは、任意選択で、API、水およびフィルム形成剤に加えて、他の成分をさらに含んでも良い。典型的には、本発明によるフィルムは、1つ以上の以下：

- (i) 少なくとも1種の抗酸化剤；
- (ii) 少なくとも1種の医薬的に許容される溶媒；
- (iii) 少なくとも1種の緩衝成分；
- (iv) 1種以上の可塑剤、充填剤、矯味剤または香味剤などの少なくとも1種の賦形剤；
- (v) 少なくとも1種の酸性化剤または塩基性化剤；
- (vi) 少なくとも1種の透過促進剤；
- (vii) 自己マイクロ乳化薬物送達システム(SMEDDS)または自己ナノ乳化薬物送達システム(SNEDDS)などの自己乳化薬物送達システム(SEDDS)；
- (viii) 少なくとも1種のキレート化剤；
- (ix) 少なくとも1種の抗菌剤；および
- (x) 少なくとも1種の無機塩

40

をさらに含む。

【0091】

フィルムはさらに、任意の適切な抗酸化剤を含み得る。本明細書中で定義される「抗酸化剤」は、他の化学種の酸化を阻害する任意の化合物である。適切な抗酸化剤の例は：アスコルビン酸；クエン酸；重亜硫酸ナトリウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；エチレンジア

50

ミン四酢酸(EDTA)；ブチルヒドロキシトルエン；およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。好ましくは、抗酸化剤は、存在する場合、アスコルビン酸、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、EDTAまたはそれらの組み合わせである。従って、典型的には、少なくとも1種の抗酸化剤が本発明のフィルムにおいて存在する。好ましくは、フィルムは少なくとも2種の抗酸化剤を含む。より好ましくは、フィルムは少なくとも3種の抗酸化剤を含む。最も好ましくは、該抗酸化剤は、アスコルビン酸、クエン酸、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、EDTAおよびブチルヒドロキシトルエンから選ばれる。

【0092】

より好ましくは、抗酸化剤は、存在する場合、アスコルビン酸である。なおより好ましくは、アスコルビン酸および重亜硫酸ナトリウムの両方が抗酸化剤として存在する。あるいは、アスコルビン酸およびメタ重亜硫酸ナトリウムの両方が抗酸化剤として存在する。さらに一層好ましくは、アスコルビン酸、重亜硫酸ナトリウムおよびEDTAの全てが抗酸化剤として存在する。あるいは、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびEDTAの全てが抗酸化剤として存在する。

10

【0093】

従って、本発明の特に好ましいフィルムにおいて、フィルムは、(i)アスコルビン酸および(ii)重亜硫酸ナトリウムまたはメタ重亜硫酸ナトリウムを含む。あるいは、フィルムは、(i)アスコルビン酸および(ii)EDTAを含み得る。あるいは、フィルムは、(i)重亜硫酸ナトリウムまたはメタ重亜硫酸ナトリウムおよび(ii)EDTAを含み得る。本発明のさらにより好ましいフィルムにおいて、フィルムは、(i)アスコルビン酸、(ii)重亜硫酸ナトリウムまたはメタ重亜硫酸ナトリウム、および(iii)EDTAを含む。

20

【0094】

フィルムは、0.01重量%～10重量%の存在する各抗酸化剤を含み得る。好ましくは、フィルムは、0.1重量%～8重量%の存在する各抗酸化剤、より好ましくは0.25重量%～6重量%の存在する各抗酸化剤、およびなおより好ましくは0.5重量%～5重量%の存在する各抗酸化剤を含み得る。フィルム中に存在するAPIに対するフィルム中に存在する合計抗酸化剤の比(重量による)は、典型的には0.01:1～10:1、好ましくは0.05:1～10:1、より好ましくは0.1:1～10:1、なおより好ましくは0.25:1～10:1、さらにより好ましくは0.5:1～10:1、さらに一層好ましくは1:1～3:1、および最も好ましくは約2:1である。フィルム中に存在するAPIに対するフィルム中に存在する合計抗酸化剤の比(モル量による)は、典型的には0.01:1～5:1、好ましくは0.02:1～2:1、より好ましくは0.03:1～1:1、なおより好ましくは0.05:1～0.5:1、さらにより好ましくは0.08:1～0.3:1、および最も好ましくは0.1:1～0.2:1である。

30

【0095】

アスコルビン酸が抗酸化剤として存在する場合、典型的にはそれは、フィルム中に存在するAPIの1モルあたり0.0005～0.5、好ましくは0.001～0.1、より好ましくは0.005～0.05、なおより好ましくは0.008～0.02、および最も好ましくは0.01以下のモル量で存在する。

【0096】

重亜硫酸ナトリウムまたはメタ重亜硫酸ナトリウムが抗酸化剤として存在する場合、典型的にはそれは、フィルム中に存在するAPIの1モルあたり0.001～1.0、好ましくは0.05～0.5、より好ましくは0.01～0.2、なおより好ましくは0.025～0.1、および最も好ましくは約0.05のモル量で存在する。

40

【0097】

EDTAが抗酸化剤として存在する場合、典型的にはそれは、フィルム中に存在するAPIの1モルあたり0.001～1.0、好ましくは0.005～0.5、より好ましくは0.01～0.3、なおより好ましくは0.02～0.2、および最も好ましくは0.03以上のモル量で存在する。EDTAが抗酸化剤として存在する場合、典型的にはそれは、0.01重量%～5重量%、好ましくは0.03重量%～1重量%、より好ましくは0.06重量%～0.5重量%、および最も好ましくは0.

50

12重量% ~ 0.25重量%の量でフィルム中に存在する。

【0098】

フィルムは、追加的に、任意の医薬的に許容される溶媒を含んでも良い。そのような溶媒は、非水性溶媒、または水と非水性溶媒との組み合わせであっても良い。非水性溶媒の例は、無毒でなければならず、エタノール、アセトン、ベンジルアルコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、グリセリン、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、セバシン酸ジエチル、ジメチルイソソルビド、炭酸プロピレン、ジメチルスルホキシド、トランスクトール、トリアセチン、脂肪酸エステル、および大豆油、ピーナッツ油、オリーブ油、ヤシ油、菜種油、トウモロコシ油、ココナッツ油、他の植物油などの油が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0099】

フィルムは、追加的に、任意の適切な緩衝成分を含んでも良い。本明細書において定義される場合、「緩衝成分」は、溶液中で溶解される場合、前記溶液を、その後の酸または塩基のいずれかの添加を受けた、そのpHの変化に抵抗できるようにする、任意の化学物質を指す。本発明のフィルムにおいて使用するための適切な緩衝成分は、3.0 ~ 5.5のpH範囲内の有効な緩衝剤である緩衝成分であろう。好ましくは、該緩衝成分は、3.8 ~ 5.5のpH範囲内の有効な緩衝剤である。適切な緩衝成分の例としては：リン酸塩、硫酸塩、クエン酸塩および酢酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。緩衝剤は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩またはアンモニウム塩等の1価のカチオンの塩であり得る。特に好適な緩衝成分は、クエン酸およびリン酸二水素ナトリウムを含む。いかなる特定の理論にも拘束されることを希望するものではないが、アドレナリンは5.5より大きいpHで酸化に対して低い安定性を有すると考えられる。さらに、いかなる特定の理論にも拘束されることを希望するものではないが、アルギン酸塩は3.8未満のpHでゲル化する傾向があると考えられる。

20

【0100】

フィルムは、0.1重量% ~ 10重量%の緩衝成分、典型的には、0.2重量% ~ 8重量%、典型的には、0.3重量% ~ 6重量%、典型的には、0.5重量% ~ 5重量%を含み得る。あるいは、フィルムはさらに緩衝成分を含み得ない。

【0101】

フィルムは、追加的に、例えば1種以上の充填剤または可塑剤等の任意の適切な賦形剤を含んでも良い。フィルムは、可塑剤および充填剤の両方を含んでも良い。代替的には、フィルムは、可塑剤または充填剤の一方だけを含んでも良い。フィルムは可塑剤を含むことが好ましい。ある状況下では、フィルムは充填剤を含まないことが望ましい場合がある。フィルムは、可塑剤を含むが、充填剤を含まないことが特に好ましい。フィルムはさらに、矯味剤または香味剤を含み得る。矯味剤は甘味料であり得る。

30

【0102】

存在する場合、可塑剤は、ポリエチレングリコール、グリセロール、ソルビトール、キシリトールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択されても良い。典型的には、フィルムは、グリセロール、ソルビトール、キシリトールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される可塑剤を含む。好ましくは、フィルムは、グリセロール、ソルビトール、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される可塑剤を含む。より好ましくは、フィルムは、可塑剤としてグリセロールおよびソルビトールの両方を含む。最も好ましくは、フィルムは、グリセロール、ソルビトールおよびキシリトールを含む。フィルムは、0重量% ~ 40重量%の存在する各々の可塑剤、好ましくは、1重量% ~ 35重量%の各々の可塑剤、より好ましくは、2重量% ~ 30重量%の各々の可塑剤、および最も好ましくは、3重量% ~ 25重量%の各々の可塑剤を含んでも良い。いかなる特定の理論にも拘束されることを希望するものではないが、可塑剤、例えばグリセロール、ソルビトールおよびキシリトールの組み合わせの添加は、フィルムの可撓性および柔軟性を増加させ、脆性を減少させると考えられる。これは、フィルムの取り扱いおよび使用をより容易にすると考え

40

50

られる。

【0103】

存在する場合、充填剤は、例えば、微結晶性セルロースまたは二酸化チタンであっても良い。充填剤の適切な量は、医薬組成物の合計の0重量%~20重量%、例えば、0.1重量%~10重量%であっても良い。

【0104】

香味剤は、存在する場合、例えば、アカシア、アニス油、カラウエー油、カルダモン、サクランボシロップ、シナモン、クエン酸シロップ、丁子油、ココア、コリアンダー油、エチルバニリン、ウイキョウ油、生姜、グリセリン、甘草、蜂蜜、ラベンダー油、レモン油、マンニトール、ナツメグ油、オレンジ油、橙花水、ペパーミント油、ラズベリー、バラ油、バラ水、ローズマリー油、サルサパリラシロップ、スペアミント油、タイム油、トルーバルサムシロップ、バニラ、野イチゴシロップ、およびそれらの混合物からなる群より選ばれ得る。フィルムは、0.001重量%~10重量%の存在する各香味剤、好ましくは0.01重量%~5重量%の各香味剤、および最も好ましくは0.1重量%~3重量%の各香味剤を含み得る。

10

【0105】

フィルムはさらに、酸性化剤または塩基性化剤を含み得る。本明細書中で定義される「酸性化剤」は、単独でまたは他の化合物と組み合わせて使用されて医薬組成物を酸性化し得る化学化合物をいう。本明細書中で定義される「塩基性化剤」は、単独でまたは他の化合物と組み合わせて使用されて医薬組成物を塩基性化し得る化学化合物をいう。

20

【0106】

典型的には、フィルムは塩基性化剤を含む。典型的には、塩基性化剤はアルカリである。適切な塩基性化剤の例は：水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、および水酸化カルシウムを含むが、これらに限定されない。好適な塩基性化剤は水酸化ナトリウムである。あるいは、フィルムは酸性化剤を含み得る。適切な酸性化剤の例は：酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、クエン酸、エドト酸、塩酸、イソステアリン酸、乳酸、硝酸、オレイン酸、リン酸、ソルビン酸、ステアリン酸、硫酸、酒石酸、およびウンデシレン酸を含むが、これらに限定されない。好適な酸性化剤はリン酸である。

【0107】

本発明によるフィルムは、フィルム形成溶液（下記参照）を乾燥させることによって、製造される。典型的には、フィルム形成溶液（これが乾燥されてフィルムを形成する前）のpHを、3.0~5.5のpH、好ましくは、3.8~5.5のpHに調整するのに十分な量の酸性化剤または塩基性化剤が添加される。

30

【0108】

フィルムはさらに、任意の適切な透過促進剤を含み得る。本明細書中で定義される「透過促進剤」は、単独でまたは他の化合物と組み合わせて使用されて上皮または他の生体膜を越えたさらなる物質の取り込みを援助し得る化学化合物をいう。特に、用語「透過促進剤」は、本明細書中、単独でまたは他の化合物と組み合わせて使用されて頬粘膜を越えたさらなる物質の取り込みを援助し得る化学化合物をいうために使用される。透過促進剤は、典型的には、それらの作用機序に従って2つの異なるカテゴリー、傍細胞(para)または細胞間(trans)透過性促進剤に分類され得る。傍細胞透過促進剤は、細胞と上皮または他の生体膜との間の細胞間隙を通したさらなる物質の取り込みを援助するものである。細胞間透過促進剤は、上皮または他の生体膜における細胞を通したさらなる物質の取り込みを援助するものであり、ここでさらなる物質は、上皮または他の生体膜における頂端および基底外側細胞膜の両方を通過する。

40

【0109】

典型的には、フィルムは1種以上の傍細胞透過促進剤を含み得る。あるいは、フィルムは1種以上の細胞間透過促進剤を含み得る。あるいは、フィルムは少なくとも1種の傍細胞透過促進剤および少なくとも1種の細胞間透過促進剤を含み得る。

50

【 0 1 1 0 】

典型的には、透過促進剤は、存在する場合：非イオン性、カチオン性、アニオン性または両性界面活性剤(例えば、カプリロカプロイルポリオキシ-8グリセリド、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、スルホン酸デシルジメチルアンモニオプロパン)；胆汁塩(例えば、デオキシコール酸ナトリウム)；脂肪酸(例えば、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オレイン酸)；脂肪族アミン；脂肪族尿素；脂肪酸エステル(例えば、ラウリン酸メチル、パルミチン酸メチル)；置換または無置換窒素含有複素環化合物(例えば、メチルピロリジン、メチルピペラジン、アゾン)；テルペン(例えば、リモネン、フェンコン、メントン、シネオール)；スルホキシド(例えば、未メチルスルホキシド、DMSO)；エチレンジアミン四酢酸(EDTA)；およびそれらの組み合わせからなる群より選ばれる1種以上の化合物である。好ましくは、透過促進剤は、存在する場合、EDTA、オレイン酸、およびそれらの組み合わせからなる群より選ばれる。

10

【 0 1 1 1 】

典型的には、フィルムはEDTAを含み得る。いかなる特定の理論にも拘束されることを希望するものではないが、EDTAは、膜細胞を相互接続する締まった接合部に一時的に影響を与え、続いて傍細胞または孔輸送を増加させることによって傍細胞透過促進剤として作用すると考えられる。EDTAはまた、リン脂質頭部基と相互作用し、そして膜流動性を増加させることによって細胞間透過促進剤として作用すると考えられる[5]。あるいは、フィルムはオレイン酸を含み得る。いかなる特定の理論にも拘束されることを希望するものではないが、オレイン酸は、細胞膜中または細胞膜上のリン脂質の極性頭部基と相互作用し、そして細胞膜流動性を増加させ、それによって細胞間薬物透過性を促進することによって細胞間透過促進剤として作用すると考えられる。オレイン酸は、1-10%の濃度でブタ類上皮との促進された透過性を実証することが示されている[6]。

20

【 0 1 1 2 】

フィルムはさらに、自己乳化薬物送達システム(SEDDS)またはその得られるエマルジョンを含み得る。このようなシステムは、好ましくは、自己マイクロ乳化薬物送達システム(SMEDDS)またはその得られるエマルジョンまたは自己ナノ乳化薬物送達システム(SNEDDS)またはその得られるエマルジョンであり得る。自己マイクロ乳化薬物送達システムは、マイクロエマルジョン予備濃縮物またはマイクロエマルジョンの無水形態である。自己ナノ乳化薬物送達システムは、ナノエマルジョン予備濃縮物またはナノエマルジョンの無水形態である。これらのシステムは、典型的には、油(例えば、トリ-、ジ-またはモノ-グリセリドまたはそれらの混合物)および少なくとも1種の界面活性剤(例えば、Span(登録商標)、Tween(登録商標))の無水等方性混合物であり、これらは、穏やかな攪拌条件下、水相へ導入された場合、自発的に水中油(O/W)マイクロエマルジョンまたはナノエマルジョン(それぞれ)を形成する。SNEDDSシステムは、典型的には、200 nm未満の小球サイズを有するエマルジョンを形成する[7]。SEDDS(例えば、SMEDDSまたはSNEDDS)はまた、乳化(例えば、マイクロ乳化またはナノ乳化)を容易にするためまたはSEDDS(例えば、SMEDDSまたはSNEDDS)への薬物組み込みを改善するため、共乳化剤または共界面活性剤および/または可溶化剤を含み得る。典型的には、SEDDS(例えば、SMEDDSまたはSNEDDS)成分は：Tween(登録商標)の1種以上のグリセリドおよび親水性共溶媒との混合物；Tween(登録商標)の低HLB共界面活性剤および親水性共溶媒との混合物；ポリエチレングリコール(PEG)、LabrasolおよびChremophore ELの混合物；ポリエチレングリコール(PEG)、LabrasolおよびKolliphore ELの混合物；およびポリエチレングリコール(PEG)、Labrasol、Chremophore ELおよびChremophore RH40の混合物からなる群より選ばれる。PEGは、100 ~ >1000 Da、好ましくは200 ~ 800 Da、より好ましくは300 ~ 600 Da、および最も好ましくは約400の平均分子量を有するPEGなどの任意の適切なポリエチレングリコールであり得る。

30

40

【 0 1 1 3 】

本明細書中で定義される用語「グリセリド」は、グリセロールと1種以上の脂肪酸との間で形成される任意のエステルをいう。用語「グリセリド」は、用語「アシルグリセロー

50

ル」と互いに交換可能に使用され得る。典型的には、グリセリドはモノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドである。好ましくは、グリセリドはトリグリセリドである。典型的には、グリセリドは単純グリセリドである。用語「単純グリセリド」は、2つの脂肪酸が互いに同じであるジグリセリド、または3つの脂肪酸が互いに同じであるトリグリセリドをいう。あるいは、グリセリドは混合グリセリドである。用語「混合グリセリド」は、2つの脂肪酸が互いに異なるジグリセリド、または3つのうちの1つの脂肪酸が他の2つと異なる、または全ての3つの脂肪酸が互いに異なるトリグリセリドをいう。従って、グリセリドは典型的には、モノグリセリド、単純ジグリセリド、単純トリグリセリド、混合ジグリセリド、または混合トリグリセリドである。好ましくは、グリセリドは単純トリグリセリドまたは混合トリグリセリドである。

10

【0114】

本明細書中で定義される「親水性共溶媒」は、水と混和可能な任意の溶媒である。適切な親水性共溶媒の例は：グリセロール、エタノール、2-(2-エトキシエトキシエタノール)、PEG-400およびプロピレングリコールを含むが、これらに限定されない。

【0115】

本明細書中で定義される用語「低HLB共界面活性剤」は、C.W. Pouton[8]、その内容はそれらの全体が本明細書中に参考として援用される、によって記載された脂質製剤分類のクラスIIIA、IIIBまたはIV内の範囲にある任意の脂質をいう。

【0116】

典型的には、フィルムはさらに、任意の適切なキレート化剤を含み得る。キレート化剤は、フィルムに添加されて保存剤として作用し得る。本明細書中で定義される「キレート化剤」は、単一の中心原子、典型的には、金属イオンに対して2つ以上の別個の結合を形成することができる多座リガンドである化学化合物をいう。適切なキレート化剤の例は：エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、エチレングリコール-ビス(-アミノエチルエーテル)-N,N',N'-四酢酸(EGTA)、1,2-ビス(ortho-アミノフェノキシ)エタン-N,N,N',N'-四酢酸(BAPTA)、クエン酸、ホスホン酸、グルタミン酸、ヒスチジン、マレエート、およびそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。好ましくは、キレート化剤は、存在する場合、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)である。フィルムは、0.001重量%~4重量%の存在する各キレート化剤を含み得る。好ましくは、フィルムは、0.001重量%~0.1重量%の存在する各キレート化剤を含み得る。

20

30

【0117】

典型的には、フィルムはさらに、任意の適切な抗菌剤を含み得る。本明細書中で定義される「抗菌剤」は、微生物を殺すかまたはそれらの増殖を防止する任意の化合物である。適切な抗菌剤の例は：ベンジルアルコール；塩化ベンザルコニウム；安息香酸；メチル-、エチル-またはプロピル-パラベン；および4級アンモニウム化合物を含むが、これらに限定されない。フィルムは、0.001重量%~4重量%の存在する各抗菌剤を含み得る。好ましくは、フィルムは、0.001重量%~0.1重量%の存在する各抗菌剤を含み得る。

【0118】

EDTAは、従って、本発明によるフィルム中に、抗酸化剤として、透過促進剤としてまたはキレート化剤として存在し得る。典型的には、EDTAが存在する場合、EDTAは、抗酸化剤、透過促進剤およびキレート化剤の全てとして作用する。あるいは、EDTAが存在する場合、EDTAは、抗酸化剤としてのみ作用し得る。あるいは、EDTAが存在する場合、EDTAは、透過促進剤としてのみ作用し得る。あるいは、EDTAが存在する場合、EDTAは、キレート化剤としてのみ作用し得る。

40

【0119】

必要に応じて、フィルムはさらに、少なくとも1種の無機塩を含み得る。該無機塩は、医薬の調製における使用に許容され得る任意の塩であり得る。このような塩の例は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウム、亜鉛およびアンモニウムのハライド、オキシド、ヒドロキシド、硫酸塩、炭酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩およびオキサミド酸塩を含むが、これらに限定されない。典型的には、該無機塩は、塩化ナトリウム、塩化カリ

50

ウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、および塩化アンモニウムからなる群より選ばれ得る。好ましくは、無機塩は塩化ナトリウムである。典型的には、無機塩は、フィルム中に少なくとも0.05 wt%の合計濃度で、好ましくは0.1~5 wt%、より好ましくは0.2~2 wt%、さらにより好ましくは0.25~1 wt%、および最も好ましくは約0.5 wt%の濃度で存在する。あるいは、フィルムは任意の無機塩を含まない。このような実施態様において、フィルムは典型的には、APIの中性（すなわちイオン化されていない）形態を含む。

【0120】

典型的には、フィルムは、少なくとも1種の抗酸化剤、少なくとも1種の賦形剤、必要に応じて少なくとも1種の塩基性化剤または酸性化剤、必要に応じて少なくとも1種の透過促進剤、必要に応じて少なくとも1種の医薬的に許容される溶媒、必要に応じて少なくとも1種の緩衝成分、および必要に応じてSEDDS(例えばSMEDDSまたはSNEDDS)をさらに含み得る。例えば、フィルムは、少なくとも1種の抗酸化剤、少なくとも1種の賦形剤、必要に応じて少なくとも1種の塩基性化剤または酸性化剤、必要に応じて少なくとも1種の透過促進剤、および必要に応じて少なくとも1種の緩衝成分を含み得る。好ましくは、フィルムは、少なくとも1種の抗酸化剤、グリセロール、ソルビトール、必要に応じて少なくとも1種の塩基性化剤または酸性化剤、必要に応じて少なくとも1種の透過促進剤、および必要に応じて少なくとも1種の緩衝成分を含み得る。より好ましくは、フィルムは、少なくとも1種の抗酸化剤、グリセロール、ソルビトール、および必要に応じて少なくとも1種の塩基性化剤を含み得る。さらにより好ましくは、フィルムは：アスコルビン酸、重亜硫酸ナトリウムおよびそれらの組み合わせから選ばれる抗酸化剤；グリセロール；ソルビトール；および必要に応じて少なくとも1種の塩基性化剤、好ましくは水酸化ナトリウムを含み得る。さらにより好ましくは、フィルムは：アスコルビン酸；グリセロール；ソルビトール；および必要に応じて少なくとも1種の塩基性化剤、好ましくは水酸化ナトリウムを含み得る。最も好ましくは、フィルムは：アスコルビン酸；重亜硫酸ナトリウム；グリセロール；ソルビトール；および必要に応じて少なくとも1種の塩基性化剤、好ましくは水酸化ナトリウムを含み得る。

【0121】

好ましくは、本発明によるフィルムは、25重量%~99重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、0重量%~20重量%の水、0.001重量%~75重量%のAPI、0.01重量%~10重量%の少なくとも1種の抗酸化剤、0重量%~40重量%のグリセロール、0重量%~40重量%のソルビトール、必要に応じて0重量%~40重量%のキシリトール、必要に応じて塩基性化剤または酸性化剤、必要に応じて0.01重量%~5重量%の透過促進剤、必要に応じて0.1重量%~10重量%のSEDDS(例えば、SMEDDSまたはSNEDDS)、および必要に応じて0.001重量%~4重量%のキレート化剤を含む。より好ましくは、本発明によるフィルムは、30重量%~91重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、9重量%~11重量%の水、0.2重量%~45重量%のAPI、0.01重量%~10重量%の少なくとも1種の抗酸化剤、10重量%~20重量%のグリセロール、10重量%~20重量%のソルビトール、必要に応じて10重量%~20重量%のキシリトール、および必要に応じて塩基性化剤または酸性化剤を含み、ここでフィルム中に存在するAPIに対するフィルム中に存在する合計抗酸化剤の比(重量による)は、0.5:1~10:1である。

【0122】

あるいは、本発明によるフィルムは、25重量%~99重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、0重量%~20重量%の水、0.001重量%~75重量%のAPI、0.1重量%~10重量%の少なくとも1種の抗酸化剤、0重量%~40重量%のグリセロール、0重量%~40重量%のソルビトール、必要に応じて0重量%~40重量%のキシリトール、必要に応じて塩基性化剤または酸性化剤、必要に応じて0.01重量%~5重量%の透過促進剤、必要に応じて0.1重量%~10重量%のSEDDS(例えば、SMEDDSまたはSNEDDS)、および必要に応じて0.0

10

20

30

40

50

0.1重量%～4重量%のキレート化剤からなる。あるいは、本発明によるフィルムは、30重量%～91重量%の1価のカチオンのアルギン酸塩または少なくとも1種の1価のカチオンのアルギン酸塩を含むアルギン酸塩の混合物、9重量%～11重量%の水、0.2重量%～45重量%のAPI、0.1重量%～10重量%の少なくとも1種の抗酸化剤、10重量%～20重量%のグリセロール、10重量%～20重量%のソルビトール、必要に応じて10重量%～20重量%のキシリトール、および必要に応じて塩基性化剤または酸性化剤からなり、ここでフィルム中に存在するAPIに対するフィルム中に存在する合計抗酸化剤の比(重量による)は、0.5:1～10:1である。

【0123】

好ましくは、本発明によるフィルムは、乾燥させる前に、200～2000 μm 、より好ましくは、300～1750 μm 、なお一層より好ましくは、400～1500 μm 、および最も好ましくは、約1000 μm の厚さを有する。

【0124】

好ましくは、本発明によるフィルムは、その2つの最も大きい面の各々に、0.1～20 cm^2 、より好ましくは、0.5～15 cm^2 、なお一層より好ましくは、1～10 cm^2 、最も好ましくは、2～6 cm^2 の表面積を有する。好ましくは、フィルムの2つの最も大きい面の各々の表面積は、約3 cm^2 である。

【0125】

所定の用途のための望ましい溶解時間に関心を有する当業者は、単に、様々な厚さおよび表面積の範囲のフィルムを調製し、得られたフィルムを試験し、溶解時間を測定することによって、適切なフィルムの厚さおよび表面積を選択することができるであろう。

【0126】

本発明によるフィルムの機械的な性質は、非常に満足できるものである。特に、フィルムは、可撓性であり(即ち、壊れることなく、折り曲げたり、折りたたむことができる)、高い引張強度を有する。重要なことは、アルギン酸塩のポリマー鎖は互いに架橋しないので、本発明のフィルムはゲルではない。本発明のフィルムは生体接着性である;換言すれば、フィルムは、接着性物質として作用し得る天然の高分子材料(アルギン酸塩)を含む。フィルムは、例えば粘膜等の湿った表面に対して接着性である。特に、フィルムは、例えば口腔、口唇、舌下、歯肉(gingival)または唇の領域、軟口蓋および硬口蓋中の粘膜等の口腔の粘膜に対して接着性である。

【0127】

本発明によるフィルムは、その上に、印刷された文字または印刷された画像、例、ブランド名、商標、投薬量の表示または記号と共に提供されても良い。

【0128】

治療におけるフィルムの投与および使用

一般的に、本発明のフィルムは、それに含まれる、治療有効量の医薬的な有効成分(API)、好ましくは(-)-アドレナリンまたはその医薬的に許容される塩を患者に送達するために、ヒト患者に投与される。

【0129】

本明細書において用いられる場合、用語「治療有効量」は、治療されている障害の重篤度、期間、進行(progression)若しくは発症(onset)を低減するか若しくは改善するために、治療されている障害の進展(advancement)を抑制するために、治療されている障害と関連する症状の軽減を起こすために、再発、発生(development)、発症若しくは進行を抑制するために、または別の治療の予防若しくは治療効果(複数可)を促進若しくは改善するために十分であるAPIの量を指す。患者に投与されるAPIの正確な量は、疾患若しくは状態の種類および重篤度、並びに例えば一般的健康状態、年齢、性別、体重および薬剤への耐性等の患者の特性に依存するであろう。それはまた、治療されている障害の程度、重篤度および種類にも依存するであろう。当業者は、これらのおよび他の因子に依存する適切な投薬量を決定することができるであろう。

【0130】

10

20

30

40

50

本明細書において用いられる場合、用語「治療する (treat)」、「治療」および「治療する (treating)」は、本発明によるフィルムを患者に投与した結果生じる、治療されている障害の進行、重篤度および/若しくは期間の低減若しくは改善、または治療される障害の1つ以上の症状(好ましくは、1つ以上の識別される症状)の改善を指す。

【0131】

典型的には、本発明によるフィルムは、ヒトの患者の治療における使用のために提供される。典型的には、本発明によるフィルムは、アナフィラキシー、表在性出血、心停止、低血圧、敗血性ショック、神経原性ショック、喘息、ナルコレプシー、肥満、鼻詰まり(nasal congestion)、副鼻腔うっ血(sinus congestion)、耳管詰まり(Eustachian tube congestion)、血管運動神経性鼻炎、アレルギー性鼻炎、クループ、副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎、充血、浮腫、持続勃起症、注意欠陥多動性障害(ADHD)、鬱病、慢性疼痛、気管支収縮、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、高カリウム血症、早期陣痛、徐脈、および心臓ブロックからなる群より選ばれる状態の治療における使用のために提供される。

10

【0132】

典型的には、式(I)の化合物はアドレナリンであり、そして本発明によるフィルムは、アナフィラキシー、表在性出血、および心停止からなる群より選ばれる状態の治療における使用のために提供される。

【0133】

あるいは、式(I)の化合物はノルアドレナリンであり、そして本発明によるフィルムは、低血圧、敗血性ショック、および神経原性ショックからなる群より選ばれる状態の治療における使用のために提供される。

20

【0134】

あるいは、式(I)の化合物はエフェドリンであり、そして本発明によるフィルムは、低血圧、喘息、ナルコレプシー、肥満、および鼻詰まりからなる群より選ばれる状態の治療における使用のために提供される。

【0135】

あるいは、式(I)の化合物は偽エフェドリンであり、そして本発明によるフィルムは、鼻詰まり、副鼻腔うっ血、耳管詰まり、血管運動神経性鼻炎、アレルギー性鼻炎、クループ、副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎、充血、浮腫、および持続勃起症からなる群より選ばれる状態の治療における使用のために提供される。

30

【0136】

あるいは、式(I)の化合物はアンフェタミンであり、そして本発明によるフィルムは、注意欠陥多動性障害(ADHD)、ナルコレプシー、肥満、鬱病、および慢性疼痛からなる群より選ばれる状態の治療における使用のために提供される。

【0137】

あるいは、式(I)の化合物はサルブタモールであり、そして本発明によるフィルムは、喘息、気管支収縮、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および高カリウム血症からなる群より選ばれる状態の治療における使用のために提供される。

【0138】

あるいは、式(I)の化合物はテルブタリンであり、そして本発明によるフィルムは、喘息、気管支収縮、および早期陣痛からなる群より選ばれる状態の治療における使用のために提供される。

40

【0139】

あるいは、式(I)の化合物はオルシプレナリンであり、そして本発明によるフィルムは、喘息および気管支収縮からなる群より選ばれる状態の治療における使用のために提供される。

【0140】

あるいは、式(I)の化合物はイソプレナリンであり、そして本発明によるフィルムは、徐脈、心臓ブロック、および喘息からなる群より選ばれる状態の治療における使用のために提供される。

50

【0141】

好ましくは、本発明によるフィルムは、アナフィラキシー、表在性出血および/または心停止の治療における使用のために提供される。典型的には、従って、本発明によるフィルムは、アナフィラキシーの治療における使用のために提供される。あるいは、本発明によるフィルムは、表在性出血の治療における使用のために提供される。あるいは、本発明によるフィルムは、心停止の治療における使用のために提供される。

【0142】

本発明は、アナフィラキシーの治療における使用のための本発明によるフィルムを提供する。患者におけるアナフィラキシーの影響は重度であり得る。アナフィラキシーの影響は以下の1つ以上を含み得る：かゆみを伴う発疹；咽喉腫脹または舌の腫脹；息切れ；嘔吐；立ちくらみ；および低血圧。これらの症候は、典型的には数分から数時間の期間発症する。最も重篤な場合において、アナフィラキシーの影響は患者の死を引き起こし得る。

10

【0143】

本発明は、表在性出血の治療における使用のための本発明によるフィルムを提供する。表在性出血は浅い傷によって引き起こされる。これらは、皮膚の2つの外層、すなわち表皮および真皮の一方または両方に影響を与える小さい傷口、擦り傷および刺し傷である。

【0144】

本発明は、心停止の治療における使用のための本発明によるフィルムを提供する。心停止は、心臓が血液を効果的に送り出すのを失敗することから生じる血流の突然の喪失である。心停止の影響はしばしば重大である。心停止の影響は、以下の1つ以上を含み得る：意識消失；異常呼吸または呼吸なし；胸痛；息切れ；および悪心。数分以内に治療しないと、心停止はしばしば患者の死をもたらす。

20

【0145】

従って、本発明は：かゆみを伴う発疹；咽喉腫脹または舌の腫脹；息切れ；嘔吐；立ちくらみ；低血圧；浅い傷からの出血；意識消失；異常呼吸または呼吸なし；胸痛；息切れ；悪心；およびそれらの組み合わせからなる群より選ばれる症候の治療または改善における使用のための本発明によるフィルムを提供する。

【0146】

典型的には、治療される患者は成人である。あるいは、治療される患者は子供であり得る。治療される患者は年配の患者であり得る。治療される患者はアレルギーを患う子供であり得る。

30

【0147】

典型的には、フィルムは患者の口腔に投与される。好ましくは、フィルムは、頬または口唇または舌下領域の口腔粘膜、または軟口蓋に適用される。典型的には、フィルムは、患者自身によって適用される。あるいは、フィルムは、別の人、例えば、医師、看護婦、介護人、ソーシャルワーカー、患者の同僚または患者の家族によって患者に投与される。

【0148】

フィルムは、生体接着性であり、適用した際に口腔の表面に接着する。適用した後に、アルギン酸塩のフィルムは溶解し始め、医薬的な有効成分を放出する。典型的には、フィルムは、口腔の粘膜に適用した後、0.1~60分以上の時間で完全に溶解する。好ましくは、フィルムは、口腔の粘膜に適用した後、0.5~30分、より好ましくは、1~20分、さらにより好ましくは、3~10分、最も好ましくは、3~5分の時間で完全に溶解する。

40

【0149】

いかなる特定の理論にも拘束されることを希望するものではないが、フィルムは、口腔内で溶解するので、同時に放出される医薬的な有効成分は：(a)口腔粘膜を通して、血流中に直接吸収されること(「口腔粘膜経路」)によって；および(b)胃への嚥下、その後、腸の上皮を通して、血流中に吸収されることによって、の2つの異なる経路の一方または両方によって、血流中に入る場合があると考えられる。典型的には、患者におけるAPIのピーク血漿濃度は、1 ng/mLを超える。このピーク血漿濃度は、{けっしょうのうど}フィルムの口腔粘膜への接着から120分以内、好ましくは接着から60分以内、より好ま

50

しくは45分以内、さらにより好ましくは接着から30分または20分以内、および最も好ましくは接着から10分以内に達成され得る。

【0150】

典型的には、1枚のフィルムは、所定の時間で、患者に、一般的には、口腔の粘膜に適用される。しかしながら、幾つかの場合においては、個別の患者に正確な用量を達成するために、2枚のフィルムを同時に適用することが望ましい場合がある。APIがアドレナリンであり、そしてそれが急性アナフィラキシーを治療するために使用される場合、成人についての推奨投与量は、アナフィラキシーの発症あたり0.6と3 mgとの間のアドレナリンである。APIがアドレナリンであり、そしてそれが急性アナフィラキシーを治療するために使用される場合、幼児および子供についての推奨投与量は、アナフィラキシーの発症あたり0.3~1.5 mgのアドレナリンである[1]。幾つかの場合においては、個別の患者に正確な用量を達成するために、2枚超、例えば、3、4、5、6、7、8、9、10枚以上のフィルムを同時に適用することが望ましい場合がある。

10

【0151】

従って、本発明はまた、ヒトの患者における状態の治療方法を提供し、ここで、当該方法は、本発明による少なくとも1種のフィルムをヒトの患者の口腔に投与することを含み、必要に応じてここで、治療される状態はアナフィラキシー、表在性出血または心停止である。

【0152】

本発明はまた、ヒトの患者における状態の治療のための医薬の製造のための本発明によるフィルムの使用を提供し、必要に応じてここで、治療される状態はアナフィラキシー、表在性出血または心停止である。

20

【0153】

本発明はまた、1枚以上の本発明によるフィルム、および包装(パッケージ)を含む製品を提供する。フィルムの各々は、個別に、小袋の中に包装されても良く、または複数枚のフィルムが同じ小袋の中に一緒に包装されても良い。任意選択で、前記小袋は、PETで裏打ちされたアルミニウムから作られている。該製品はさらに、フィルムの使用説明書を含んでも良い。これらの説明書は、患者による、フィルムの使用についての推奨される頻度またはタイミング、その小袋または包装から取り出したフィルムの使用方法、粘膜へのフィルムの接着方法、および粘膜にフィルムを接着させるための口腔内での場所についての情報を含んでも良い。

30

【0154】

任意のフィルムまたは本発明のフィルムはまた、本発明のフィルムおよび/または他の薬剤若しくは医薬組成物が有用性を有し得る疾患または状態の治療において、1種以上の他の薬剤または医薬組成物との組み合わせで使用されても良い。

【0155】

1種以上の他の薬剤または医薬組成物は、任意の1つ以上の以下の経路：経口、全身(例、経皮、鼻腔内、経粘膜、または坐薬により)、または非経口(例、筋肉内、静脈内または皮下)によって、患者に投与されても良い。1種以上の他の薬剤の組成物または医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、半固体、粉末、徐放製剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤、エアロゾル、経皮パッチ、生体接着性フィルム、または任意の他の適切な組成物の形態をとり得る。製剤の選択は、例えば薬剤投与の様式(例、口腔投与用としては、錠剤、丸薬またはカプセルの形態での製剤が好ましい)および薬剤物質の生体利用率等の様々な要因に依存する。

40

【0156】

フィルムの製造

本発明によるフィルムは、フィルムの構成成分を添加および混合することによりフィルム形成溶液を調製し、固体の表面上にこの溶液を拡げ、フィルムを形成するために表面上で溶液を乾燥させることによって、製造し得る。固体の表面上に溶液または組成物を拡げるために、溶液または組成物は、単に表面上に注ぐかおよび/または、例、ドローダウン

50

ブレードまたは類似の装置の使用によって、表面上に均等に拡げても良い。

【0157】

典型的な方法は、以下のプロセス工程を含む：

- (a) 必要に応じて、少なくとも1種の抗酸化剤を水中に混合する工程；
- (b) APIを水中、または工程(a)で得られた溶液中に混合し、そして必要に応じて、続いて適切な酸または塩基、典型的には希釈した水性の酸またはアルカリ、より典型的には希釈した水性のアルカリの添加によって溶液のpHを所望のレベルに調整し、および好ましくは溶液のpHを3.8～5.5に調整する工程；
- (c) 必要に応じて、1種以上の賦形剤を工程(b)で得られた溶液中に混合する工程；
- (d) 適切な条件下、1価のカチオンのアルギン酸塩を加え、粘性のあるキャストの形成をもたらす工程；
- (e) 必要に応じて、キャストを放置して脱気する工程；
- (f) キャストを表面上に注ぎ、そしてキャストを所望の厚さ、例えば約1 mmに拡げる工程；
- (g) フィルムの残存水分量が0～20重量%であるまで、典型的には30～60 の温度で、キャスト層を乾燥し、そして固体フィルムを形成する工程；および
- (h) 必要に応じて、固体フィルムを所望のサイズの一片に切断し、さらに必要に応じてこれらの一片を小袋に入れ、好ましくはここで、小袋をPET-裏打ちしたアルミニウムから製造し、小袋を封止し、そしてさらに必要に応じてそれらにラベルを貼る工程。

10

【0158】

従って、本発明のフィルムの例示的な製造方法は、以下のプロセス工程を含む：

- (a) 少なくとも1種の抗酸化剤を水中に混合する工程、必要に応じてここで、抗酸化剤はアスコルビン酸、クエン酸、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、プチルヒドロキシトルエン、およびそれらの組み合わせからなる群より選ばれる；
- (b) API、好ましくはアドレナリンまたはその医薬的に許容される塩、より好ましくはアドレナリン酒石酸塩を工程(a)で得られた溶液中に混合し、そして必要に応じて、続いて適切な酸または塩基、典型的には希釈した水性の酸またはアルカリ、より典型的には希釈した水性のアルカリの添加によって溶液のpHを所望のレベルに調整し、および好ましくは溶液のpHを3.8～5.5に調整する工程；
- (c) 必要に応じて、さらなる混合下、追加の水および/または1種以上の可塑剤および/または1種以上の充填剤を工程(b)で得られた溶液に添加する工程；
- (d) 約30分間または塊がない分散液が達成されるまで混合することによって、適切な条件下で1価のカチオンのアルギン酸塩を加え、粘性のあるキャストの形成をもたらす工程；
- (e) 必要に応じて、典型的には、5～14時間、キャストを放置して脱気する工程；
- (f) キャストを表面上、例えばプレート上、好ましくはガラスプレート上に注ぎ、そして、典型的には塗布器によって、キャストを所望の厚さ、例えば、約1 mmに拡げる工程；
- (g) フィルムの残存水分量が0～20重量%、好ましくは5～15重量%、およびより好ましくは9～11重量%であるまで、典型的には30～60、および好ましくは35～45 の温度で、キャスト層を乾燥し、そして固体フィルムを形成する工程；および
- (h) 必要に応じて、固体フィルムを所望のサイズの一片に切断し、さらに必要に応じてこれらの一片を小袋に入れ、好ましくはここで、小袋をPET-裏打ちしたアルミニウムから製造し、小袋を封止し、そしてさらに必要に応じてそれらにラベルを貼る工程。

20

30

40

【0159】

本発明によるフィルムの別の製造方法は、以下のプロセス工程を含む：

- (a) 1種以上の賦形剤を水中に混合する工程；
- (b) 別個に、水中、または1種以上の抗酸化剤を含む水溶液中にAPIを溶解し、および必要に応じて、適切な酸または塩基、典型的には希釈した水性の酸またはアルカリ、より典型的には希釈した水性のアルカリの添加によって溶液のpHを所望のレベルに調整し、および好ましくは、溶液のpHを3.8～5.5に調整する工程；
- (c) 工程(a)で得られた溶液を1価のカチオンのアルギン酸塩と、例えば約10分間混合す

50

る工程；

(d)適切な条件下、例えば、約20分間または塊がない分散液が達成されるまで混合することによって、工程(b)で得られた溶液を工程(c)で得られた溶液に加え、粘性のあるキャストの形成をもたらす工程；

(e)必要に応じて、典型的には、5～14時間、キャストを放置して脱気する工程；

(f)キャストを表面上、例えばプレート上、好ましくはガラスプレート上に注ぎ、そして、典型的には塗布器によって、キャストを所望の厚さ、例えば、約1 mmに拡げる工程；

(g)フィルムの残存水分量が0～20重量%、好ましくは5～15重量%、およびより好ましくは9～11重量%であるまで、典型的には30～60℃、および好ましくは35～45℃の温度で、キャスト層を乾燥する工程；および

(h)必要に応じて、固体フィルムを所望のサイズの一片に切断し、さらに必要に応じてこれらの一片を小袋に入れ、好ましくはここで、小袋をPET-裏打ちしたアルミニウムから製造し、小袋を封止し、そしてさらに必要に応じてそれらにラベルを貼る工程。

【0160】

典型的には、本発明によるフィルムの製造方法において、抗酸化剤がフィルム中に存在する場合、抗酸化剤はAPIの添加前に水溶液に溶解される。

【0161】

任意の上記方法の別の変形例において、粘性のあるキャストが表面上に注がれた後、それは、まず約2 mmのスリット高の塗布器によって、約2 mmの厚さに拡げられ、そして次いで、約1 mmのスリット高の塗布器によって、約1 mmの厚さに続いて拡げられる。

【0162】

典型的には、アルギン酸塩（複数可）が、API含有水溶液に添加される。代替的には、APIおよびアルギン酸塩（複数可）は共に、溶液中と一緒に溶解される。代替的には、アルギン酸塩溶液中でのAPIの乳化液または懸濁液を得るために、APIをアルギン酸塩溶液に添加しても良い。代替的には、本発明のフィルム形成組成物は、溶解されたおよび溶解していない有効成分の両方を含んでも良い。例えば、フィルム形成組成物は、アルギン酸塩溶液中に溶解された有効成分と、溶液中に懸濁された有効成分との組み合わせを含んでも良い。

【0163】

乾燥する前または後に、例えば、乾燥若しくは湿ったフィルム上へのエアロゾルスプレーとして、追加的なAPIをフィルムの表面に塗布しても良い。有効成分はまた、フィルムの表面上に粉末として適用しても良い。そのような方法で、香味剤を追加的に適用しても良い。

【0164】

本明細書で引用された刊行物、特許出願および他の特許文献は、全体が参考として援用される。本明細書では、単数形の用語に対する任意の言及はまた、その複数形を包含する。用語「含む（comprising）」、「含む（comprise）」または「含む（comprises）」が使用される場合、前記用語は、それぞれ「からなる（consisting of）」、「からなる（consist of）」若しくは「からなる（consists of）」、またはそれぞれ「本質的にそれからなる（consisting essentially of）」、「本質的にそれからなる（consist essentially of）」若しくは「本質的にそれからなる（consists essentially of）」によって置換しても良い。数値範囲または単一の数値への任意の言及はまた、その範囲または単一の値についての値を含む。式(I)の化合物、例えばアドレナリンへの任意の言及はまた、特に断りのない限り、それらの生理的に許容される塩を包含する。アルギン酸塩への任意の言及は、特に断りのない限り、任意のそれらの生理的に許容される塩を包含する。特に断りのない限り、任意の%の値は、問題になっている、成分（component）または成分（components）の相対的な重量に基づいている。

【0165】

実施例

以下は、本発明を説明する実施例である。しかし、これらの実施例は、本発明の範囲を

10

20

30

40

50

限定することを全く意図しない。この実施例部分全体にわたって「アドレナリン」またはその医薬的に許容される塩への言及は、特に断りのない限り、特にアドレナリンの(-)エナンチオマー、すなわち(-)-アドレナリン、またはその医薬的に許容される塩をいう。この実施例部分全体にわたって「酒石酸塩」への言及は、特に断りのない限り、特に酒石酸のL-(+)-異性体またはその塩をいう。

【0166】

実施例1：アドレナリンを含むフィルムの調製

2つの基本的なフィルム製剤プロトコルを開発した。1つのフィルム製剤プロトコルは、pH調整なしで、アドレナリンを含むフィルムを製造した。他のフィルム処方プロトコルは、コーティングおよび乾燥前のフィルム製剤のpHを約5に調整して、アドレナリンを含むフィルムを製造した。

【0167】

pHを5に調整したアドレナリンバツカルフィルムの調製

APIとしてアドレナリン酒石酸塩を1 mg/用量で含むバツ処方を表1に示し、そしてAPIとしてアドレナリン酒石酸塩を10 mg/用量で含むバツ処方を表2に示す。各製剤は、アスコルビン酸および/または重亜硫酸ナトリウムのいずれかを含む。この成分は、抗酸化剤として作用すると考えられる。APIに対する抗酸化剤の比を提供する。計算は1000用量/バツ(用量サイズ= 3 cm²)の収量に基づく。

【0168】

【表1】

表 1. 1 mg/用量のアドレナリン酒石酸塩を含む pH 5 に調整したアドレナリンフィルムの製造のためのバツ処方。AA = アスコルビン酸；Na-B = 重亜硫酸ナトリウム；AT = アドレナリン酒石酸塩；q. s. = 適量。

成分	1 mg/用量の標的用量強度のアドレナリンフィルムのためのバツ処方 (pH を 5 に調整)			機能
	4/0/1	0/5/1	4/5/1	
モル比 AA/Na-B/AT	4/0/1	0/5/1	4/5/1	
アドレナリン酒石酸塩 (g)	2	2	2	API
アスコルビン酸 (g)	4	0	4	抗酸化剤
重亜硫酸ナトリウム (g)	0	3	3	抗酸化剤
水 (mL)	300	300	300	溶媒
ソルビトール (g)	10.5	10.5	10.5	可塑剤
グリセロール (g)	10.5	10.5	10.5	可塑剤
アルギン酸ナトリウム (g)	37.5	37.5	37.5	フィルム形成ポリマー
水酸化ナトリウム (希釈)	pH 5 まで q. s.	pH 5 まで q. s.	pH 5 まで q. s.	pH 調整

【0169】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 10 mg/用量のアドレナリン酒石酸塩を含む pH 5 に調整したアドレナリンフィルムの製造のためのバッチ処方。AA = アスコルビン酸 ; Na-B = 重亜硫酸ナトリウム ; AT = アドレナリン酒石酸塩 ; q. s. = 適量。

成分	10 mg/用量の標的用量強度のアドレナリンフィルムのためのバッチ処方 (pH を 5 に調整)			機能
	4/0/1	0/5/1	4/5/1	
モル比 AA/Na-B/AT	4/0/1	0/5/1	4/5/1	
アドレナリン酒石酸塩 (g)	20	20	20	API
アスコルビン酸 (g)	40	0	40	抗酸化剤
重亜硫酸ナトリウム (g)	0	30	30	抗酸化剤
水 (mL)	300	300	300	溶媒
ソルビトール (g)	10.5	10.5	10.5	可塑剤
グリセロール (g)	10.5	10.5	10.5	可塑剤
アルギン酸ナトリウム (g)	37.5	37.5	37.5	フィルム形成ポリマー
水酸化ナトリウム (希釈)	pH 5 まで q. s.	pH 5 まで q. s.	pH 5 まで q. s.	pH 調整

10

20

【0170】

フィルムを以下の手順に従って製造した：

- ・重亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムおよびアスコルビン酸の混合物を、混合下、精製水の大部分に溶解し、続いてアドレナリン酒石酸塩を加えた。

- ・グリセロールおよびソルビトールを、混合下、溶液に加えた。
- ・溶液の pH を、必要な量の希釈した水酸化ナトリウムの添加によって 5 に調整した。
- ・バッチ体積を、残りの精製水の添加によって正確な合計量まで増加させた。
- ・約 30 分間または塊がない分散液が達成されるまで混合下、アルギン酸ナトリウムを加え、粘性のあるキャストを得た。

30

- ・キャストを脱気のために一晩放置した。
- ・キャストをガラスプレート上に注ぎ、そして塗布器によって 1 mm の厚さに拡げた。
- ・約 10 重量%の残存水分量が達成されるまで、約 40 °C まで加熱した乾燥キャビネット中でキャスト層を乾燥し、そして固体フィルムを形成した。
- ・固体フィルムをナイフで 15 x 20 mm である一片に切断した。
- ・得られたフィルムをアルミニウム/ポリエチレンテレフタレート (PET) 小袋に個々に入れ、ヒートシーラーで封止し、そしてラベルを貼った。

【0171】

pH 調整なしのアドレナリンバツカルフィルムの調製

コーティングおよび乾燥前に pH 調整をしていない、API としてアドレナリン酒石酸塩を 3 mg/用量で含むバッチ処方を表 3 に示す。各製剤は、アスコルビン酸および / または重亜硫酸ナトリウムのいずれかを含む。この成分は、抗酸化剤として作用すると考えられる。API に対する抗酸化剤の比を提供する。重亜硫酸ナトリウムを含む製剤の 1 つは、キシリトールをさらに含む。計算は 1000 用量 / バッチ (用量サイズ = 3 cm²) の収量に基づく。

【0172】

40

50

【表 3】

表 3. 3 mg/用量のアドレナリン酒石酸塩を含む pH 調整していないアドレナリンフィルム^{*}の製造のためのバッチ処方。AA = アスコルビン酸；Na-B = 重亜硫酸ナトリウム；AT = アドレナリン酒石酸塩。

成分	3 mg/用量の標的用量強度のアドレナリンフィルムのためのバッチ処方 (pH 調整なし)				機能
	3/0/1	0/2/1	0/2/1	1/1/1	
モル比 AA/Na-B/AT	3/0/1	0/2/1	0/2/1	1/1/1	
アドレナリン酒石酸塩 (g)	5.5	5.5	5.5	5.5	API
アスコルビン酸 (g)	9	0	0	2.9	抗酸化剤
重亜硫酸ナトリウム (g)	0	3.4	3.4	1.7	抗酸化剤
水 (mL)	200	230	230	230	溶媒
ソルビトール (g)	7	7	7	7	可塑剤
グリセロール (g)	7	7	7	7	可塑剤
キシリトール (g)	0	0	5	0	可塑剤
アルギン酸ナトリウム (g)	26.7	26.7	26.7	26.7	フィルム形成 ポリマー

【0173】

フィルムを以下の手順に従って製造した：

・重亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムおよびアスコルビン酸の混合物を、混合下、精製水の大部分に溶解し、続いてアドレナリン酒石酸塩を加えた。

・グリセロールおよびソルビトール（存在する場合、キシリトール）を、混合下、溶液に加えた。

・約30分間または塊がない分散液が達成されるまで混合下、アルギン酸ナトリウムを加え、粘性のあるキャストを得た。

・キャストを脱気のために一晩放置した。

・キャストをガラスプレート上に注ぎ、そして塗布器によって1 mmの厚さに広げた。

・約10重量%の残存水分量が達成されるまで、約40℃まで加熱した乾燥キャビネット中でキャスト層を乾燥し、そして固体フィルムを形成した。

・固体フィルムをナイフで15 x 20 mmである一片に切断した。

・得られたフィルムをアルミニウム小袋に個々に入れ、ヒートシーラーで封止し、そしてラベルを貼った。

【0174】

実施例2：アドレナリンを含むフィルムの物理的評価

製造後、実施例1において上記の通り調製したアドレナリンを含むフィルムの各バッチを以下の基準に関して評価した：

- | 特性 | 基準 |
|------------------------|--|
| 1. キャストの質感： | 塊がなく、均一で粘性のあるキャスト（目視検査）
コーティング前に気泡なし（目視検査） |
| 2. 残留水分 [*] ： | 9 ~ 11%（プロセス制御において） |
| 3. フィルムの外観： | - 半透明、透明および色が均一（目視検査）
- 滑らかで平坦な表面構造（目視検査）
- 柔軟で可撓性（目視検査） |

4. 用量重量の均一性： フィルムバッチ内でランダムに選ばれた用量の重量

5. アドレナリン含有量^{**}： 安定性研究後の用量強度の変化に対するRP-HPLC分析

^{*} 残留水分：実時間重量測定と組み合わせたIR-誘起水蒸発を用いた。開始からさらなる変

10

20

30

40

50

化なしまでの重量変化の百分率を残留水分の測定として観察した。

* * アドレナリン含有量および均一性：280 nmでの検出を用いる逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)分離を用いた。アドレナリンの量/用量をアドレナリン標準曲線を用いて計算した[9]。

【0175】

pHを5に調整したアドレナリンバツカルフィルムの評価

実施例1において上記の通り、pH調整とともに各個々のバツ処方/プロトコルを用いて、アドレナリンを液(水)相の完全に溶解し、そして塊がなく、均一で(黄色がかった)粘性のあるキャストを調製し得た。キャストの調製の間には発生し、そしてフィルムに不均一性を導入する気泡を、コーティング前の受動的な脱気のためにキャストを室温で一晩放置することによって除去した。

10

【0176】

全ての調製したフィルムは、9-11%の水分量まで乾燥した場合、可撓性特性を有する滑らかで平坦な表面構造を有した。

【0177】

フィルムにおけるアドレナリンの定量決定は、アイソクラチックモードで、RP-HPLCによって行った。酢酸アンモニウムを移動相として用い、そしてUV検出を280nmで行った。

【0178】

pH調整なしのアドレナリンバツカルフィルムの評価

実施例1において上記の通り、pH調整なしで各個々のバツ処方/プロトコルを用いて、塊がなく、(黄色がかった)粘性のあるキャストを調製し得た。キャストの調製の間には発生した気泡の大部分を、コーティング前の受動的な脱気のためにキャストを室温で一晩放置することによって除去した。

20

【0179】

いくらかの気泡を除いて、全ての調製したフィルムは、9-11%の水分量まで乾燥した場合、可撓性特性を有する滑らかで平坦な表面構造を有した。可撓性特性は、追加の可塑剤としてキシリトールを加えることによってさらに改善され得る。

【0180】

実施例3：アドレナリンを含むフィルムに対する安定性研究

安定性研究もまた行い、実施例1で調製したバツカルフィルム内のアドレナリンAPIの安定性を決定した。上述のように、アドレナリンは酸化によって分解する傾向があり、そしてこの分解を最小限にする(すなわち、バツカルフィルムの安定性を最適化する)ことが望ましい。

30

【0181】

pHを5に調整したアドレナリンバツカルフィルムに対する安定性研究

初期安定性研究を、コーティングおよび乾燥前に5のpHに調整し、そして抗酸化剤としてアスコルビン酸のみを含んだ10 mg/用量のアドレナリンバツカルフィルム(すなわち、上記実施例1において表2の欄2に示す製剤)に対して行った。

【0182】

図1は、アスコルビン酸によって安定化された該アドレナリンフィルムの酸化プロセスに対する温度の効果を示す。試験されるアドレナリンバツカルフィルムは、それぞれ室温(RT)および40 °Cで保存し、そして用量あたりのアドレナリン含有量を0、7、18、41および83日後に分析した。これらの結果から、アスコルビン酸を含むアドレナリンフィルムの酸化プロセスは増加した温度によって促進され得ることが明らかである。アドレナリンフィルムは、室温(RT)で83日後ほとんど安定であったが、40 °Cで保存したアドレナリンフィルムについて徐々に分解が生じ、ここで83日後にアドレナリン含有量の約30%の損失が観察された。

40

【0183】

pH調整なしのアドレナリンバツカルフィルムに対する安定性研究

pH測定および安定性研究を、pH調整なしで調製した4つのアドレナリンバツカルフィ

50

ルム製剤(すなわち、上記実施例1において表3に示す製剤)のそれぞれに対して行った。これらの研究の結果を以下の表4に示す。

【0184】

【表4】

表4. pH 調整なしで調製したが、添加した異なる抗酸化剤および可塑剤を有するバッチ処方のキャストの pH、および初期時間点でおよび3週間後にそれぞれの製剤に存在するアドレナリン API の量。標準偏差は括弧内に提供する(各アッセイにおいて試験したサンプルの数= 5)。AA = アスコルビン酸 ; Na-B = 重亜硫酸ナトリウム ; AT = アドレナリン酒石酸塩。

モル比 AA/Na-B/AT	表3からの製剤			
	3/0/1	0/2/1		1/1/1
		キシリトールなし	キシリトールあり	
キャストの pH	3.8	4.3	4.1	4.0
アッセイアドレナリン (mg/用量)初期フィルムサンプル	2.8 (0.1)	3.1 (0.1)	-	2.9 (0.2)
アッセイアドレナリン (mg/用量)3週間後	2.5 (0.1)	1.9 (0.1)	-	2.8 (0.1)
アッセイアドレナリン ($\mu\text{m}/\text{mg}$ フィルム)3週間後	60.0 (2.0)	43.6 (0.4)	-	62.1 (1.0)

10

20

【0185】

全ての調製したキャスト(異なる安定化剤を含む)の pH は、いかなる外部 pH 調整もなしで 3.8 よりも大きかったことが観察された。このことは有益である。なぜなら、アルギン酸ナトリウムはアルギン酸に変換され、そして 3.8 より低い pH でゲル化し始め得るからである。従って、API としてアドレナリンを含む許容可能なキャストは、外部 pH 調整の必要なしで調製し得る。

【0186】

これらのバッチ処方に基づく安定性研究を、初期時間点でのおよび室温で 3 週間保存後の各製剤における用量あたりのアドレナリン含有量の評価によって行った。表5に示すように、安定性研究は、唯一の抗酸化剤としてアスコルビン酸を含むアドレナリンフィルムが、RTで3週間後、唯一の抗酸化剤として重亜硫酸ナトリウムを含むアドレナリンフィルムよりも安定であったことを示す。このことは、アスコルビン酸を含むキャストの相対的により低い pH および / または重亜硫酸ナトリウムと比較してアスコルビン酸の優れた抗酸化特性によって説明できたであろう。しかし、アドレナリンに対する最高の安定化効果は、アスコルビン酸および重亜硫酸ナトリウムの両方を含むアドレナリンフィルムについて観察され、このことは、驚くことに相乗効果がフィルムにおけるこれらの抗酸化剤の両方の組み合わせから生じることを示唆する。

30

【0187】

この研究において得られた用量-重量変動は、実験室規模でのサンプル調製にとって許容可能であると考えられ、そして均一性データ(mg アドレナリン / mg フィルム)はバッチ内で良好な一致を示した。

40

【0188】

結論

実施例1~3における結果は、安定なアドレナリンバツカルフィルム製剤を処方する可能性を示す。この研究の主要な結論を以下に要約する。

- ・キャストを15時間かけて脱気させることによって、いくらかの気泡を有する塊がない、均一な粘性のあるキャストを得た。

- ・調製したフィルムは均一であり、そして滑らかで平坦な表面を有した。それらは柔軟

50

で可撓性であり、そして患者にとって取り扱いおよび投与が容易であると考えられた。

・この研究において得られた用量重量変動は、実験室規模のサンプル調製にとって許容可能であると考えられ、そして均一性データ(mgアドレナリン/mgフィルム)はバッチ内で良好な一致を示した。

・プレキャスト溶液におけるpHを5に調整したフィルムについては、アドレナリンフィルムは、室温(RT)で83日後ほとんど安定であったが、40℃で保存したアドレナリンフィルムについては徐々に分解が生じた。

・約pH 4でのフィルムについて、アスコルビン酸を有するアドレナリンフィルムは、RTで重亜硫酸ナトリウムを有するものよりも安定であった。しかし、アスコルビン酸および重亜硫酸ナトリウムの両方を用いた相乗効果は、フィルムにおけるアドレナリンに対する最良の安定化効果を有する。

10

【0189】

実施例4：フィルム安定性に対するアスコルビン酸：重亜硫酸ナトリウム比の効果

抗酸化剤としてアスコルビン酸および/または重亜硫酸ナトリウムを含む25のアドレナリンアルギン酸塩ベースのバツカルフィルム製剤の物理的および化学的安定性を、周囲条件(室温および相対湿度(R.H.))下および加速条件(40℃/75% R.H.および50℃/75% R.H.)下で追跡した。

【0190】

この研究において試験した組成物を表5に記載する。可塑剤および安定化剤の組み合わせを含む製剤および組成物をpH 4.1 ± 0.2で調製した。

20

【0191】

【表5 - 1】

表5. この研究において試験した個々の抗酸化剤を含むフィルムの組成物。

バッチ#	#50	#51	#52	#53	機能
アドレナリン	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
アスコルビン酸	0.05 mg	0.10 mg	0.25 mg	0.5 mg	安定化剤/抗酸化剤
重亜硫酸ナトリウム	-	-	-	-	安定化剤/抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	溶媒

30

【0192】

40

50

【表 5 - 2】

バッチ#	#54	#55	#56	#57	機能
アドレナリン	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
アスコルビン酸	-	-	-	-	安定化剤/抗酸化剤
重亜硫酸ナトリウム	0.03 mg	0.06 mg	0.15 mg	0.30 mg	安定化剤/抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	溶媒

10

【0193】

【表 5 - 3】

バッチ#	#58	#59	#60	#61	機能
アドレナリン	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
アスコルビン酸	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	安定化剤/抗酸化剤
重亜硫酸ナトリウム	0.03 mg	0.06 mg	0.15 mg	0.30 mg	安定化剤/抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	溶媒

20

【0194】

【表 5 - 4】

バッチ#	#62	#63	#64	#65	機能
アドレナリン	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
アスコルビン酸	0.10 mg	0.10 mg	0.10 mg	0.10 mg	安定化剤/抗酸化剤
重亜硫酸ナトリウム	0.03 mg	0.06 mg	0.15 mg	0.30 mg	安定化剤/抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	溶媒

30

40

【0195】

50

【表 5 - 5】

バッチ#	#66	#67	#68	#69	機能
アドレナリン	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
アスコルビン酸	0.25 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.25 mg	安定化剤/抗酸化剤
重亜硫酸ナトリウム	0.03 mg	0.06 mg	0.15 mg	0.30 mg	安定化剤/抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	溶媒

10

【0196】

【表 5 - 6】

バッチ#	#70	#71	#72	#73	機能
アドレナリン	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
アスコルビン酸	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	安定化剤/抗酸化剤
重亜硫酸ナトリウム	0.03 mg	0.06 mg	0.15 mg	0.30 mg	安定化剤/抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	c. 13.4 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	c. 3.5 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	c. 2 mg	溶媒

20

【0197】

フィルムを、調製後すぐにAlu/PET小袋に包装した。全てのサンプルを光から保護し、そして周囲条件(室温および湿度)下および加速条件(40 /75% R.H.および50 /75% R.H.)下で保存した。

30

【0198】

分析スケジュールおよび方法

表6に示す安定性プログラムに従って製剤を分析した。アドレナリンバツカルフィルム試作品の安定性は、12週間続いた。適用した分析方法および仕様限界は表7に記載する。

【0199】

【表 6】

表 6. この研究において使用した安定性プログラム

40

時間点	日付	室温および R. H.	40°C/75% R. H.	50°C/75% R. H.
初期	2018-12-21	A-D	A-D	A-D
2 週間	2019-01-04	A-B	A-B	A-B
4 週間	2019-01-18	A-D	A-D	A-D
8 週間	2019-02-15	A-D	A-D	A-D
12 週間	2019-03-15	A-D	A-D	A-D

【0200】

50

【表 7】

表 7. この研究において適用した安定性分析方法および仕様

項目	分析	方法の記載	限界
A	アッセイ	HPLC-RPC を用いた mg アドレナリン/mg フィルムの測定	±5-10%
B	関連物質	HPLC-RPC による不純物含有量の決定	TBD
C	外観	目視検査。1-5 スケールで採点される： 1：完全に不均一なフィルム。 2：多くの目に見えるスポットを有するフィルム。 3：いくつかの目に見えるスポットを有するフィルム。 4：ほとんど均一なフィルム。 5：均一なフィルム。	4-5 認可される 1-3 認可されない
D	柔軟性	フィルムを 5 回曲げる： 1：非常に脆くて硬い。 2：硬くて脆い 3：硬い 4：いくらか硬い。 5：柔らかく柔軟。	4-5 認可される 1-3 認可されない
E	外観-結晶	偏光顕微鏡法	N/A

10

20

【 0 2 0 1 】

用いた HPLC-RPC (高速液体クロマトグラフィー-逆相クロマトグラフィー) 方法 (Klaria Pharma Holding AB, Uppsala, Sweden によって開発された) は以下の通りである：

- ・溶媒混合物 A を、磁気攪拌機を用いて 5 g のリン酸二水素カリウムを 1000 mL の Milli Q 水に溶解することによって調製した。次いで、pH を 1 mol/L 水酸化ナトリウムで 5.5 に調整した。

30

- ・溶媒混合物 B を、溶媒混合物 A をアセトニトリルと 13:87 の比 (体積による) で混合することによって調製した。

- ・300 µg/mL のアドレナリン酒石酸水素塩のストック溶液を、30 mg のアドレナリン酒石酸水素塩を量り取り、そして 100 g の溶媒混合物 B に溶解することによって調製した。

- ・アドレナリン酒石酸水素塩標準を、以下の表 8 に示すストック溶液の希釈スケジュールに従って調製した。

【 0 2 0 2 】

40

50

【表 8】

表 8. アドレナリン酒石酸水素塩標準の調製

標準	希釈	アドレナリン酒石酸水素塩濃度($\mu\text{g/mL}$)	アドレナリン濃度($\mu\text{g/mL}$)
ブランク	移動相	0	0
1	希釈剤でのストック溶液の1:4希釈	60	33
2	希釈剤でのストック溶液の1:2希釈	100	55
3	希釈剤でのストック溶液の1:1希釈	150	82.5
4	ストック溶液	300	165

【0203】

・1 mg API用量/フィルムについての試験サンプルを調製するため、20 gの溶媒混合物Bを100 mLビーカーに加えた。2つの試験フィルムを量り、そして磁気攪拌機を用いて10分間、溶媒混合物Bに溶解した。サンプル溶液のアリコート、0.45 μm HPLC等級のフィルターを通して濾過した。溶液の最初の2-3 mLを捨て、そして次いで約1 mLのサンプル溶液を集めた。

・3 mg API用量/フィルムについての試験サンプルを調製するため、使用した溶媒混合物Bの量が60 gであったこと以外は、同じプロトコルを採用した。

・HPLCを以下の設定で行った：使用したカラム = ReproSil-Pur 120 C18-AQ；流速 = 1.0 mL/分；注入体積(サンプルループ) = 20 μL ；実行時間 = 15分；検出波長 = 210 nm；カラム温度 = 35。

・カラムを、1 mL/分の流速で、移動相中、少なくとも5つのカラム体積で平衡化した。

・分析を、以下の通り、勾配実行として行った(移動相A = アセトニトリル：溶媒混合物A(5:95、体積による)およびポンプA1に接続した；移動相B = アセトニトリル：溶媒混合物A(45:55、体積による)およびポンプB2に接続した)：

【0204】

【表 9】

時間 (分)	%移動相 A	%移動相 B
0	95	5
10	67	33
11	95	5
15	95	5

【0205】

・サンプルを以下の順序でHPLCによって実行した：(1)ブランク；(2)ブランク；(3)ブランク；(4)標準1；(5)標準2；(6)標準3；(7)標準4；(8)サンプル1；(9)サンプル2；(10)サンプルを最後のサンプルまで続ける；(11)ブランク；(12)標準1；(13)標準2；(14)標準3；(15)標準4；(16)停止。

・データ収集後、標準サンプルを用いて校正曲線を作成し、これに対して次いでサンプルデータを測定し、サンプル中のアドレナリンおよび不純物の濃度を決定し得た。

【0206】

現在のRP-HPLC法を用いて公知の不純物についての概算の相対保持時間(RRT)を以下の表9に提供する。

【0207】

【表 10】

表 9. 特定の不純物についての相対保持時間。主要ピークの保持時間に対して計算した RRT。

特定の不純物	RRT
ノルエピネフリン (imp. B)	0.92
アドレナロン (imp. C)	1.12
アドレナリンスルホン酸 (imp. F)	0.89

【0208】

10

研究結果-2週間および4週間の保存後
物理的变化

外観および柔軟性の判断を表7に従って目視検査によって行った。最初に、全ての製剤が外観および柔軟性の仕様を通過した。

【0209】

周囲条件下および加速条件下の両方の4週間の保存後、全ての研究した製剤は柔軟性の仕様を通過し、研究したフィルム製剤のいずれにおいてもアドレナリンの結晶化の兆候はなかった。しかし、アスコルビン酸を含むアドレナリンフィルムは、50 / 75% R.H.で4週間の保存後、薄黄色に変わった。色の变化は、アスコルビン酸含有量および保存温度に相関があると考えられる。製剤のいずれにおいても、周囲および40 / 75% R.H.で4週間の保存後、色の变化に気が付かなかった。色の变化の勾配は、アスコルビン酸の含有量が増加すると見られた(例えば、バッチ番号57、50、51、52および53はそれぞれ、次第に強い黄色を示した)。

20

【0210】

化学的变化

研究した製剤の化学的安定性を、周囲、40 / 75% R.H.および50 / 75% R.H.条件で2週間および4週間後、HPLCによって試験した。

【0211】

周囲条件下、化学的安定性の顕著な差異は、2週間後、安定化剤(すなわち抗酸化剤)ありおよびなしのフィルム製剤間で観察されなかった。不純物Fの含有量のわずかな増加が、4週間後、亜硫酸水素塩またはアスコルビン酸のいずれか1種を含む製剤において検出され、一方、両方の安定化剤を含む製剤において、より少ない不純物が検出され、または検出さえされなかった。一般に、全ての研究した製剤は周囲条件で相対的に安定であり、ここで、合計不純物の含有量は4週間の保存後、1.0%未満であった。

30

【0212】

加速条件(40 / 75% R.H.および50 / 75% R.H.)下、製剤において不純物の濃度は安定化剤の濃度とともに増加した。不純物Fの増加する傾向は、安定化剤として亜硫酸水素塩のみを含むフィルム製剤において見られ得、一方、フィルム製剤におけるRRT 2.86および3.16の2つの未知の不純物の含有量は、アスコルビン酸の濃度とともに増加した。アスコルビン酸の亜硫酸水素塩を含むフィルム製剤への添加は、不純物F(RRT 0.89)およびC(RRT 1.14)の形成を阻害し得る。低濃度(例えば、アドレナリンに対するモル比で0.05)でアスコルビン酸と混合した亜硫酸水素塩は、改善された安定化効果を有する。より少ない数の不純物およびそれらの概してより低い含有量は、これらの製剤において観察された。しかし、アスコルビン酸の高い濃度(すなわち、アドレナリンに対するモル比で0.25および0.5)は、化学的安定性に対して準最適な効果を有し、合計不純物のより高い含有量を生じた。

40

【0213】

研究結果-8週間の保存後
物理的变化

周囲条件下、全ての研究した製剤は、表7に列挙した限界に従って外観および柔軟性の

50

仕様を通過した。

【0214】

加速条件(40 /75% R.H.および50 /75% R.H.)下、アドレナリンフィルムの色の変化に気が付いた。色の変化は、製剤におけるアスコルビン酸の濃度および保存温度に主として関連があった。色の変化の勾配は、アスコルビン酸の含有量が増加すると観察され、そしてより高い温度での保存後、より顕著であった。

【0215】

化学的变化

一般に、全ての研究した製剤は周囲条件で相対的に安定であり、ここで、合計不純物の含有量は8週間の保存後、1.0%未満であった。改善された安定化効果が、亜硫酸水素塩を含む製剤について得られ得る(合計不純物の含有量<0.6%)。少量の不純物F(RRT 0.89)が、亜硫酸水素塩またはアスコルビン酸のいずれかを含む製剤において観察され、一方、不純物Fは両方の安定化剤を含む製剤において見られ得ない。RRT 3.16の不純物の形成は、アスコルビン酸を含むいくつかの製剤において生じた。

10

【0216】

加速条件(40 /75% R.H.および50 /75% R.H.)下、製剤において合計不純物の含有量はアスコルビン酸の濃度とともに増加し、一方、亜硫酸水素塩濃度の影響は顕著でなかった。高濃度(例えば、アドレナリンに対するモル比で0.5)のアスコルビン酸は、安定化剤なしの製剤(すなわち、バッチ#74)よりも合計不純物のより高い含有量を生じた。製剤におけるRRT 2.86および3.16の不純物の含有量は、増加したアスコルビン酸濃度とともに増加し、一方、RRT 1.14、1.68および2.32の不純物の含有量は、増加したアスコルビン酸濃度とともに減少した。さらに、不純物F(RRT 0.89)の形成は、全ての研究した製剤において見い出され得るが、不純物Fの増加する量は、増加した亜硫酸水素塩含有量を有するフィルム製剤において見られ得る。40 /75% R.H.で測定されたそれぞれの不純物に対するアスコルビン酸および重亜硫酸ナトリウム濃度の効果は、図2および3において見られ得る。

20

【0217】

研究結果-12週間の保存後

物理的变化

周囲条件(室温)下、全ての製剤は、表7に列挙した限界に従って外観および柔軟性の仕様を通過した。アドレナリンを含むフィルムのいずれの色の変化も観察されなかった。

30

【0218】

加速条件(40 /75% R.H.および50 /75% R.H.)下、いくつかのフィルムの色の変化に気が付き、そして8週間の保存後に観察された色の変化よりも激しかった。色の変化の勾配は、依然としてアスコルビン酸の含有量が増加するとともに観察され、そしてより高い温度で保存後、より明らかであった。色の変化に対する亜硫酸水素塩含有量の影響は顕著でなかった。

【0219】

化学的变化

周囲条件下、全ての研究した製剤は相対的に安定であった。ほとんどの研究した製剤において、合計不純物の含有量は、主として不純物F(RRT 0.89)の形成の結果であった#56(1.77%)および#57(1.36%)を除いて、1.0%未満であった。さらに、RRT 3.16の少量の不純物がアスコルビン酸を含む製剤において見い出され得た。

40

【0220】

加速条件(40 /75% R.H.および50 /75% R.H.)下、同様の傾向が、8週間の保存後の結果と比較して見い出された(40 /75% R.H.で保存したフィルムに対するデータについて図4および5を参照)。不純物の含有量は、50 /75% R.H.よりも40 /75% R.H.で保存後の全ての製剤においてはるかに高かった。製剤において合計不純物の含有量は、アスコルビン酸濃度とともに増加し、一方、増加する重亜硫酸ナトリウム含有量では明確な傾向は気付かなかった。個々の不純物に関し、製剤においてRRT 2.86および3.16の不純

50

物の含有量は、アスコルビン酸の増加した含有量とともに増加し、一方、RRT 1.14、1.68および2.32の不純物の含有量は、アスコルビン酸の増加した含有量とともに減少した(図4および5を参照)。不純物Fの増加する量は、増加した亜硫酸水素塩含有量を有するフィルム製剤において見られ得る。

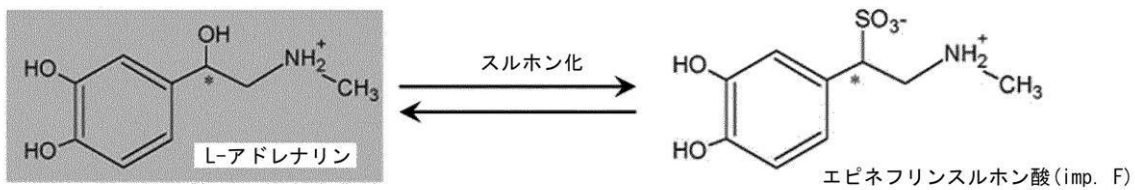
【0221】

実施例5：安定性に対するEDTA添加の効果

一般に、実施例4において研究したアドレナリン製剤は、周囲条件で4週間の保存後に安定であった。アスコルビン酸および重亜硫酸ナトリウム(0.05と0.5との間の範囲のアドレナリンに対するモル比で)を含む製剤のほとんどは、コントロールと比較して安定化効果を示した。しかし、RRT 0.89 (Imp. F)および3.16の不純物の形成は、4週間の保存後の製剤において安定化剤の濃度が増加するとともに加速されたことに気が付いた。これらの不純物の形成は、おそらくアドレナリンの重亜硫酸ナトリウムとのスルホン化反応によって引き起こされ、そしてより高い濃度のアスコルビン酸の可能な酸化促進活性によって援助される：

【0222】

【化8】



【0223】

これらの不純物の形成は安定化剤とアドレナリンとの間のより高いモル比で加速されるので、アドレナリンに対する低いモル比(≤ 0.05)で安定化剤を有する製剤を、フィルム安定性をさらに最適化するために調査した。

【0224】

従って、この実施例研究において、製剤におけるアドレナリンに対する重亜硫酸ナトリウムおよびアスコルビン酸のモル比を減少させ、そして追加の安定化剤としてEDTAを加えた。薬剤学においてより一般的に使用される亜硫酸塩源として、重亜硫酸ナトリウムの代わりにメタ重亜硫酸ナトリウムもまた採用した。従って、 $\text{pH } 4.1 \pm 0.2$ の14のアドレナリンバッカル製剤を、冷蔵条件(5)下、周囲条件(室温および湿度)下および加速条件(40 /75% R.H.および50 /75% R.H.)下で調査した。1 mgおよび3 mgアドレナリンフィルムの両方を調査した。この研究において調製した製剤を以下の表10に示す。

【0225】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 10. 研究した製剤の比較。

バッチ#	#79	#80	#81	#82	#83	バッチ#
アドレナリン	3mg	3mg	3mg	3mg	3mg	API
アスコルビン酸	-	0.07mg	-	0.03mg	0.07mg	安定化剤/抗酸化剤
メタ重亜硫酸ナトリウム	-	-	0.004mg	0.004mg	0.004mg	安定化剤/抗酸化剤
EDTA	-	-	-	-	-	安定化剤/抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	溶媒

10

【0 2 2 6】

【表 1 1 - 2】

バッチ#	#84	#85	#86	#87	#88	機能
アドレナリン	3mg	3mg	3mg	3mg	3mg	API
アスコルビン酸	0.144mg	0.07mg	0.144mg	-	0.07mg	安定化剤/抗酸化剤
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.004mg	0.015mg	0.015mg	0.05mg	0.004mg	安定化剤/抗酸化剤
EDTA	-	-	-	-	0.002mg	安定化剤/抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	溶媒

20

30

【0 2 2 7】

【表 1 1 - 3】

バッチ#	#89	#90	#91	#92	機能
アドレナリン	3mg	3mg	3mg	1mg	API
アスコルビン酸	-	0.07mg	-	0.02mg	安定化剤/抗酸化剤
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.05mg	0.004mg	0.05mg	0.001mg	安定化剤/抗酸化剤
EDTA	0.002mg	0.078mg	0.078mg	-	安定化剤/抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	溶媒

40

50

【 0 2 2 8 】

フィルムを、調製後すぐにAlu/PET小袋に包装した。全てのサンプルを光から保護し、そして冷蔵条件(5)下、周囲条件(室温および湿度)下または加速条件(40 /75% R.H.および50 /75% R.H.)下で保存した。

【 0 2 2 9 】

分析スケジュールおよび方法

表11に示す安定性プログラムに従って製剤を分析した。アドレナリンバツカルフィルム試作品の安定性は、12週間続いた。適用した分析方法および仕様限界は表7において上記で記載した通りである。

【 0 2 3 0 】

【表 1 2】

表 11. この研究において使用した安定性プログラム

時間点	日付	5℃	周囲	40℃/75% R.H.
初期	2019-01-17	A-E	A-E	A-E
2週間	2019-01-31	A-D	A-D	A-D
4週間	2019-02-14	A-D	A-D	A-D
8週間	2019-03-14	A-D	A-D	A-D
12週間	2019-04-11	A-D	A-E	A-D

【 0 2 3 1 】

現在のRP-HPLC法を用いて公知の不純物についての概算の相対保持時間(RRT)を上記表9に提供する。

【 0 2 3 2 】

研究結果-初期フィルム

14の製剤を、異なる安定化剤組成物およびキャストpHで調製した。粘度をコーティング前に測定した。粘度は4に近いpHでキャストにおいて一般的により高いが、全ての製剤は容易にコーティングされ、そして均一なフィルムを形成し得る。偏光顕微鏡下で反射点がないことは、新たに製造したフィルムにおいて結晶がないことを示した。

【 0 2 3 3 】

不純物F(RRT 0.89)の形成を、アスコルビン酸なしのほとんどのフィルム製剤(#79、#81および#87)において検出した。スルホン化反応がアスコルビン酸の存在によって遅らされることは疑わしい。

【 0 2 3 4 】

研究結果-2週間および4週間の保存後

物理的变化

全ての製剤は、表7に列挙した限界に従って外観および柔軟性の仕様を通過した。

【 0 2 3 5 】

化学的变化

冷蔵条件(+5)下、4週間の保存後のほとんどの製剤において、不純物含有量は見い出されなかった。不純物を含んだ唯一の製剤は、不純物Fが検出された#92であった。不純物Fの形成は重亜硫酸ナトリウム濃度に関連するが、#92よりもより高い重亜硫酸ナトリウムのモル比を有する製剤は、不純物Fを含まなかった。検出されたピークが分析方法における誤差のせいだ擬陽性であったという推測である。

【 0 2 3 6 】

周囲条件(室温)下、低濃度の安定化剤を含む製剤において4週間の保存後に不純物含有量は見い出されなかった。RRT 2.32および3.16の不純物は、アドレナリンに対する ≥ 0.025 のモル比でアスコルビン酸を有する製剤、すなわち#80、#84、#85および#86において形成した。不純物Fの形成は、#87および#88で見い出された。

【 0 2 3 7 】

10

20

30

40

50

不純物含有量は、40 /75% R.H.で4週間の保存後の全ての製剤においてより高かった。RRT 3.16の不純物の量は、製剤# 81-84においてアスコルビン酸の含有量の増加にともない増加したことが観察された(図6を参照)。RRT 2.86の不純物は、製剤# 81-84においてアスコルビン酸の含有量の増加にともないわずかに増加した(図6)。しかし、アスコルビン酸の含有量が増加するにともない、不純物C(RRT 1.14)およびRRT 1.68の不純物の形成は妨げられた。両方の効果を考慮して、メタ重亜硫酸ナトリウムと組み合わせた低含有量のアスコルビン酸は合計不純物含有量を減少させる効果を有するべきであることが予測される。

【0238】

図7のAおよびBに示すように、キャストにおける0.06%のEDTA含有量は、不純物C(RRT 1.14)の形成を遅らせることが観察される。

10

【0239】

増加するメタ重亜硫酸ナトリウム含有量を有する製剤の安定性に対する明確な傾向は観察され得ない。

【0240】

研究結果-8週間の保存後

物理的变化

全ての製剤は、表7に列挙した限界に従って外観および柔軟性の仕様を通過した。

【0241】

化学的变化

冷蔵条件(+5)下、8週間の保存後の全ての製剤において、不純物含有量は見い出されなかった。

20

【0242】

周囲条件(室温)下、低含有量の不純物F(0.05%-0.2%の間)が製剤のいくつか、すなわち# 79、# 80、# 81、# 82、# 88、# 89および# 92において見い出された。

【0243】

加速条件(40 /75% R.H.)下、4週間の保存後の結果におけるのと同様の傾向が観察された。RRT 2.86および3.16の不純物の含有量は、製剤# 81-84においてアスコルビン酸の増加する量とともに増加した(図8)。キャストにおける0.06%のEDTA含有量は、不純物C(RRT 1.14)の形成を遅らせる(図9のAおよびB)。

30

【0244】

研究結果-12週間の保存後

物理的变化

冷蔵条件下および周囲条件下で保存した製剤は、表7に列挙した限界に従って外観および柔軟性の仕様を通過した。冷蔵条件下および周囲条件下、12週間の保存後の全ての製剤において、結晶は見い出されなかった。

【0245】

40 /75% R.H.で、12週間の保存後の3 mgアドレナリン製剤(# 79-# 91)において結晶化に気が付いた。しかし、1 mg製剤(# 92)において結晶化は見い出されず、結晶化が用量依存性であり得ることを示す。

40

【0246】

化学的变化

冷蔵条件(+5)下、12週間の保存後の製剤のいずれにおいても、不純物含有量は見い出されなかった。

【0247】

周囲条件(室温)下、未知の不純物(RRT 2.32)が、製剤のほとんどにおいて低含有量(0.05%-0.14%の間)で見い出された。別の未知の不純物(RRT 3.16)が、相対的により高い濃度のアスコルビン酸を有する製剤、すなわち# 80、# 84、# 86 # 88および# 90において見い出された。

【0248】

50

加速条件(40 /75% R.H.)下、RRT 1.2、2.06および3.9のいくつかの新たな未知の不純物が、いくつかの製剤において現れた。RRT 2.86、3.16および3.9の不純物の含有量は、製剤#81-84においてアスコルビン酸の増加する含有量とともに増加した(図10を参照)。不純物C(RRT 1.14)およびRRT 1.68の未知の不純物の形成は、製剤におけるアスコルビン酸のより高い含有量でわずかに妨げられた。キャストにおける0.06%のEDTA含有量を有する製剤は、不純物C(RRT 1.14)およびRRT 1.68および3.16の未知の不純物の、0.0012%のEDTAを有する製剤よりもわずかに低い含有量を示した(図11のAおよびBを参照)。

【0249】

実施例6：フィルム安定性のさらなる最適化

実施例4において、アスコルビン酸および重亜硫酸ナトリウムがアドレナリンバッカル製剤において安定化効果を示したことに気が付いた。しかし、いくつかの不純物の濃度が、より高いアスコルビン酸濃度で増加することが観察された(しかし、依然として相対的に低い、すなわち許容可能な量で存在した)。さらに、実施例5において、フィルム中に存在する抗酸化剤の合計量を減少させることが、これらの特定の不純物の減少した量だけでなく、アドレナリンの酸化から生じる不純物の増加したレベルをもたらすことに気が付いた。フィルム製剤を最適化するために、抗酸化効果と関連する不純物形成との間のバランスが、採用した安定化剤の混合物、すなわちアスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびEDTAのために達成されるべきであると思われる。

【0250】

この実施例研究において、冷蔵条件(5)下、長期保存条件(25 /60% R.H.)下、中間保存条件(30 /65% R.H.)下および加速保存条件(40 /75% R.H.)下での18の3 mg アドレナリンバッカル製剤の物理的および化学的安定性を、さらに最適化した。研究設計は、実施例4および5の結果によって影響を受けた。実施例4および5から確立され得る3つの安定化剤成分のそれぞれの効果の要約は、以下の通りである：

メタ重亜硫酸ナトリウム：周囲条件下および加速条件下、4週間の保存後の最小合計不純物含有量を有する製剤は、実施例4における重亜硫酸ナトリウムを含まないかまたはエピネフリンに対するモル比で0.05の重亜硫酸ナトリウムを含むもの、すなわち#54および#58であった。従って、この研究における製剤における重亜硫酸塩の含有量は、アドレナリンに対するモル比 ≤ 0.05 で含む。

アスコルビン酸：より高い濃度でのアスコルビン酸の酸化促進効果のせいで、より低い濃度のアスコルビン酸は2.86および3.16のRRTを有する不純物の減少した量(およびそれゆえ不純物の合計含有量の減少)を生じ得たことが予測される。より低い濃度のアスコルビン酸(これは、全体としてアドレナリンに対する減少した抗酸化効果を生じるであろう)は、他の安定化剤の含有によって軽減されるべきである。

EDTA：キャストにおける0.06%のEDTA含有量は、実施例5における不純物C(RRT 1.14)の形成を遅らせることに対して良い効果を示した。それゆえ、キャストにおけるより高い濃度、すなわち0.12%のEDTAもまた、この研究において調査する。

【0251】

実施例4および5における加速条件下の最小の合計不純物含有量を有する3つの製剤、すなわち製剤#54、#58および#81を、この研究のための基本製剤として選んだ。これらの製剤に基づき、異なる濃度のアスコルビン酸およびEDTAを調査した。pH 3.9 ± 0.2 で安定化剤の組み合わせを含む18のバッカル製剤を調製した。研究した製剤の組成物を表12に与える。

【0252】

10

20

30

40

50

【表 13 - 1】

表 12. 研究した製剤の組成物。

バッチ#	#100	#101	#102	#103	#104	機能
アドレナリン	3mg	3mg	3mg	3mg	3mg	API
アスコルビン酸	-	-	-	0.003mg	0.003mg	安定化剤/ 抗酸化剤
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.004mg	0.004mg	0.004mg	0.004mg	0.004mg	安定化剤/ 抗酸化剤
EDTA	-	0.078mg	0.156mg	-	0.078mg	安定化剤/ 抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	溶媒

10

【0253】

【表 13 - 2】

バッチ#	#105	#106	#107	#108	#109	機能
アドレナリン	3mg	3mg	3mg	3mg	3mg	API
アスコルビン酸	0.003mg	-	-	-	0.003mg	安定化剤/ 抗酸化剤
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.004mg	0.05mg	0.05mg	0.05mg	0.05mg	安定化剤/ 抗酸化剤
EDTA	0.156mg	-	0.078mg	0.156mg	-	安定化剤/ 抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	溶媒

20

30

【0254】

【表 13 - 3】

バッチ#	#110	#111	#112	#113	#114	機能
アドレナリン	3mg	3mg	3mg	3mg	3mg	API
アスコルビン酸	0.003mg	0.003mg	0.03mg	0.03mg	0.03mg	安定化剤/ 抗酸化剤
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.05mg	0.05mg	0.05mg	0.05mg	0.05mg	安定化剤/ 抗酸化剤
EDTA	0.078mg	0.156mg	-	0.078mg	0.156mg	安定化剤/ 抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	溶媒

40

50

【 0 2 5 5 】

【表 1 3 - 4】

バッチ#	# 115	# 116	# 117	機能
エピネフリン	3mg	3mg	3mg	API
アスコルビン酸	0.15mg	0.15mg	0.15mg	安定化剤/抗酸化剤
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.05mg	0.05mg	0.05mg	安定化剤/抗酸化剤
EDTA	-	0.078mg	0.156mg	安定化剤/抗酸化剤
アルギン酸ナトリウム	c. 13 mg	c. 13 mg	c. 13 mg	フィルム形成剤
ソルビトール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
グリセロール	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	可塑剤
水	c. 3 mg	c. 3 mg	c. 3 mg	溶媒

10

【 0 2 5 6 】

フィルムを、調製後すぐにAlu/PET小袋に包装した。バッチ#110およびバッチ#114からのフィルムもまた、N₂でパージしたAlu/PET小袋に包装した。全てのサンプルを光から保護し、そして冷蔵条件(5)下、長期保存条件(25 /60% R.H.)下、中間保存条件(30 /65% R.H.)下および加速保存条件(40 /75% R.H.)下で保存した。

【 0 2 5 7 】

分析スケジュールおよび方法

表13に示す安定性プログラムに従って製剤を分析した。アドレナリンパッカフィルム試作品の安定性は、8週間続いた。適用した分析方法および仕様限界は表7において上記で記載した通りである。

20

【 0 2 5 8 】

【表 1 4】

表 13. この研究において使用した安定性プログラム

時間点	日付	5°C	25°C/60% R.H.	30°C/65% R.H.	40°C/75% R.H.
初期	2019-02-21	A-E	A-E	A-E	A-E
2週間	2019-03-07	A-D	A-D	A-D	A-D
4週間	2019-03-21	A-D	A-D	A-D	A-D
8週間	2019-04-17	A-E	A-E	A-E	A-E

30

【 0 2 5 9 】

サンプルを評価するために用いたHPLC方法は、Recipharm(Uppsala, Sweden)によって開発され、そして上記実施例4および5においてサンプルを評価するために用いた方法とは異なる。このHPLC-RPC方法は以下の通りである：

- ・バイナリポンプ、脱気装置、オートサンプラー、恒温カラムコンパートメントおよびダイオードアレイUV検出器からなるAgilent 100シリーズの液体クロマトグラフィシステムを分析のために用いた。HPLCカラムはYMC-Triart PFP(150× 3.0 mm, 3 μm), YMC co.であった。フィルター膜は、Membrane SolutionsからのMS (登録商標) Nylon Syringe Filter直径30 mm、孔径0.45 μmであった。Vortex-MixはUK plug VWRであった。

40

- ・緩衝液Aを、磁気攪拌機を用いて、5.0 gのリン酸二水素カリウムおよび2.6 gのオクタンスルホン酸ナトリウム一水和物(sodium octane sulfonate monohydrate)を1000 mLの水に溶解することによって調製した。完全な溶解を達成するために少なくとも10分間攪拌する必要があった。次いでpHをo-リン酸溶液で4.0に調整した。

- ・アドレナリン、不純物B、C、D、E、F、D、L-アドレノクロムおよび賦形剤(E1、E2、E3、E4およびE5)のストック溶液を、1 mg/mLの濃度で調製した。全ての不純物および賦形剤を、比1/8/1(v/v/v)のHCl 1 M/緩衝液A/MeOHに溶解した。3つの溶液は、HCl 1 M/緩衝液A/MeOHの順序に従って別個に加えなければならない。アドレナリンをサ

50

サンプル希釈剤中に直接調製した。次いでストック溶液を、サンプル希釈剤を用いて50、5および0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で希釈した。全ての化合物の混合物もまた、約50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で調製した。

・各化合物を別個におよび混合物溶液で注入した。保持時間および相対保持時間を測定し、そしてAPIおよび不純物の同定のために用いる。ピーク間の分解能を測定した。D, L-アドレノクロムの低い安定性のせいで、この不純物を調製し、そして直ちに注入した。

・1 mg API用量/フィルムのための試験サンプルを調製するために、2つの試験フィルムを正確に量り、そして次いで10 mL体積のフラスコに移し、そして5 mLの緩衝液Aを加えた。次いで溶液を5分間ボルテックスし、そして1.0 mLのMeOHを加えた。混合を2分間続けた。緩衝液Aを加えて10 mLの最終体積に達した。溶液を0.45 μm フィルターでろ過した。最初の3 mLを捨て、そして次の1 mLをアンバー1 mLバイアルに集めた。

・3 mg API用量/フィルムのための試験サンプルを調製するために、2つの試験フィルムを正確に量り、そして次いで30 mL体積のフラスコに移し、そして18 mLの緩衝液Aを加えた。次いで溶液を5分間ボルテックスし、そして3 mLのMeOHを加えた。混合を2分間続けた。緩衝液Aを加えて30 mLの最終体積に達した。溶液を0.45 μm フィルターでろ過した。最初の3 mLを捨て、そして次の1 mLをアンバー1 mLバイアルに集めた。

・HPLCを以下の設定で行った：流速 = 0.8 mL/min；注入体積 = 5.0 μL ；実行時間 = 30分；検出波長 = 210 \pm 4 nm；カラム温度 = 50；注入温度 = 25；ニードル洗浄溶媒 = 9:1(v/v)の緩衝液A(pH 4.0):MeOHの溶媒混合物、1回；希釈溶媒 = 90%移動相A:10%移動相B(v/v)。

・カラムを平衡化し、そして次いで分析を、以下の通り、勾配実行として行った(移動相A = 緩衝液A；移動相B = MeOH)：

【0260】

【表15】

時間 (分)	%移動相 A	%移動相 B
0	100	0
2	100	0
16	45	55
20	45	55
21	100	0
30	100	0

【0261】

・データ収集後、標準サンプルを用いて校正曲線を作成し、これに対して次いでサンプルデータを測定し、サンプル中のアドレナリンおよび不純物の濃度を決定し得た。

【0262】

この方法を用いて、同定した不純物についての概算の相対保持時間(RRT)を以下の表14に示す。

【0263】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 14. 特定の不純物についての相対保持時間。主要ピークの保持時間に対して計算した RRT。

特定の不純物	RRT
不純物 B(ノルエピネフリン)	0.73
不純物 C(アドレナロン)	1.17
不純物 D	1.66
不純物 E	1.78
不純物 F(エピネフリンスルホン酸)	0.15
D, L-アドレノクロム	0.42

10

【0 2 6 4】

研究結果-初期フィルム

18 の製剤を、pH 3.9 ± 0.2 で異なる安定化剤組成物で調製した。粘度はコーティング前に測定した。全ての製剤は容易にコーティングされ、そして均一なフィルムを形成し得る。偏光顕微鏡下で反射点がないことは、新たに製造したフィルムにおいて結晶がないことを示した。バッチ # 115 を除いて、最初に研究した製剤において不純物は見い出されなかった。高い含有量の未知の不純物(RRT 1.04)がバッチ # 115 において見い出され、これは、おそらくサンプル調製の間のアドレナリンの予想外の分解によって生じた。

20

【0 2 6 5】

研究結果-2週間および4週間の保存後

物理的变化

全ての製剤は、表7に列挙した限界に従って外観および柔軟性の仕様を通過した。

【0 2 6 6】

化学的变化

冷蔵条件(+5)下および長期保存条件(25 /60% R.H.)下、合計不純物の低い含有量(<0.5%)が製剤のほとんどにおいて見い出された。合計不純物のより高い含有量が製剤 # 112 および # 115 において観察され、これは、主として RRT 1.04 の不純物に原因がある。# 112 において検出されたピークが分析方法における誤差のせいで擬陽性であったという推測である。

30

【0 2 6 7】

中間保存条件(30 /65% R.H.)での4週間の保存後、合計不純物の低い含有量(≤1%)が製剤のいくつか、すなわち # 110、# 114、# 107、# 108、# 111 において見い出され得る。しかし、加速保存条件(40 /75% R.H.)下、ほとんど全ての研究した製剤(# 113 を除く)は、合計不純物のより高い含有量(>3.5%)を示した。# 113 についての合計不純物の含有量は40 で3.4%であり、これは、依然として許容可能な限界内である。

【0 2 6 8】

(エピネフリンに対するモル比で)0.05 のメタ重亜硫酸ナトリウム含有量を有する製剤は、0.025 よりも良好な安定化効果を示した。より高い量のメタ重亜硫酸ナトリウムおよびより低い濃度のアスコルビン酸の組み合わせ(エピネフリンに対するモル比で ≤0.01)は、より低い合計不純物含有量を生じた。RRT 0.77 の不純物は、エピネフリンに対するモル比で > 0.01 のアスコルビン酸含有量を有するフィルム製剤において観察され得る。

40

【0 2 6 9】

EDTA の添加は、RRT 1.04 の不純物の形成を遅らせることに対して良い効果を示した。# 110 および # 110N₂、# 114 および # 114N₂ についての結果によれば、化学的安定性に対する保存雰囲気(N₂ または空気)の影響は、4週間の保存後、顕著でなかった。

【0 2 7 0】

研究結果-8週間の保存後

物理的变化

50

冷蔵条件(5)、長期条件(25 / 60% R.H.)および中間条件(30 / 65% R.H.)で保存した製剤は、表7に列挙した限界に従って外観および柔軟性の仕様を通過した。いくつかの結晶が、25 / 60% R.H.または30 / 65% R.H.で保存後のいくつかの製剤において観察された。

【0271】

40 / 75% R.H.で8週間の保存後、全ての製剤は不透明になり、そして偏光顕微鏡下で結晶が観察された。

【0272】

化学的变化

冷蔵条件(5)で8週間の保存後、バッチ#115を除く研究した製剤において不純物は検出されなかった。RRT 1.04および1.07の不純物が最初に検出されたので、これらの不純物はフィルム調製の際の汚染の結果であると疑われる。

【0273】

周囲条件(25 / 60% R.H.)で、合計不純物の低い含有量(<1%)が、8週間の保存後のほとんどの製剤について観察された。製剤#105、#107、#113および#114において不純物は検出されなかった。

【0274】

合計不純物含有量は、中間条件(30 / 65% R.H.)で保存した全ての製剤(バッチ#115を除く)において<2%であった。不純物C(RRT 1.15)およびRRT 1.56の未知の不純物は、製剤において見いだされた主要な不純物であった。前の時間点(4週間)以降、両方のこれらの不純物の含有量は2倍になった。アスコルビン酸(エピネフリンに対するモル比で0~0.05)およびEDTA(0~0.12%)の含有量を増加させることは、不純物C(RRT 1.15)の形成をわずかに遅らせ得る(図12のAおよびBを参照)。

【0275】

より多くの不純物およびより高い合計不純物濃度は、加速条件(40 / 75% R.H.)で保存した製剤において観察された。フィルムにおけるより高いアスコルビン酸含有量は、1.11、1.15、1.28、1.31、1.33および1.56のRRTを有する全ての不純物の増大を抑制した(図13のA-F)。しかし、RRT 0.72および0.77の不純物は、エピネフリンに対するモル比で0.05のアスコルビン酸を有する製剤、すなわち#115、#116および#117において見いだされた。EDTAなしの製剤において見いだされるよりも、不純物C(RRT 1.15)のより低い含有量および未知の不純物RRT 1.11および1.31は、EDTAのより高い濃度0.12%を有する製剤において見いだされた(図14のA-Cを参照)。

【0276】

結論

結論として、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびEDTAの存在は全て、アドレナリンを含むバツカルフィルム製剤の安定性を改善し得ることが観察された。しかし、最も最適なフィルムについて、アドレナリン酸化を防止することと安定化添加物自体に由来する不純物の形成を抑制することとの間のバランスをとるべきである。特に、より高い濃度のメタ重亜硫酸ナトリウム(アドレナリンに対するモル比で0.05以上)およびEDTA(0.06 wt%以上; またはアドレナリンに対するモル比で0.03以上)と組み合わせて、アスコルビン酸の濃度を0.01以下(アドレナリンに対するモル比で)に限定することが特に有益であると思われる。

【0277】

参考文献

- [1] McLean-Tooke AP, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ*, 2003, 327 (7427): 1332-1335.
- [2] Upfal, J. *The Australian Drug Guide*. 2007, 7th Ed., pub. Black Inc.
- [3] Simons F. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Clin Immunol*, 1998, 101: 33-37.
- [4] Tuleu, C. et al. Short term stability of pH-adjusted lidocaine-adrenaline e

10

20

30

40

50

pidural solution used for emergency caesarean section. International Journal of obstetric anesthesia, 17.2, 118-122.

[5] Prachayasittikul, V.; Isarankura-Na-Ayudhya, C.; Tantimongcolwat, T.; Nantasenamat, C.; Galla, H.J. EDTA induced Membrane Fluidization and Destabilization: Biophysical Studies on Artificial Lipid Membranes. Acta biochimica et biophysica Sinica, 2007, 39(11), 901-913.

[6] Managaro, A.; Wertz, P. The effect of permeabilizer on the in vitro penetration of propranolol through porcine buccal epithelium.

[7] Date, A.A.; Desai, N.; Dixit, R.; Nagarsenker, M. Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Formulation Insights, Applications and Advances. Nanomedicine, 2010, 5(10), 1595-1616.

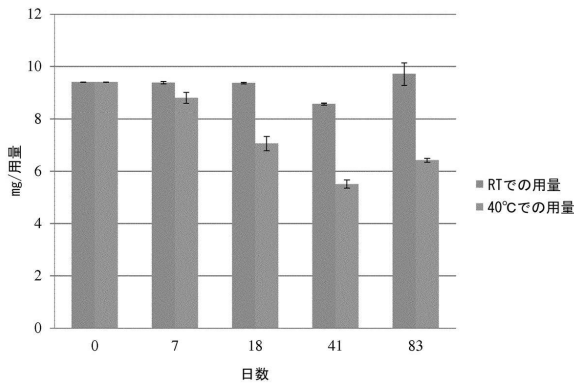
10

[8] Pouton, C.W. Formation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006, 29(3-4), 278-287.

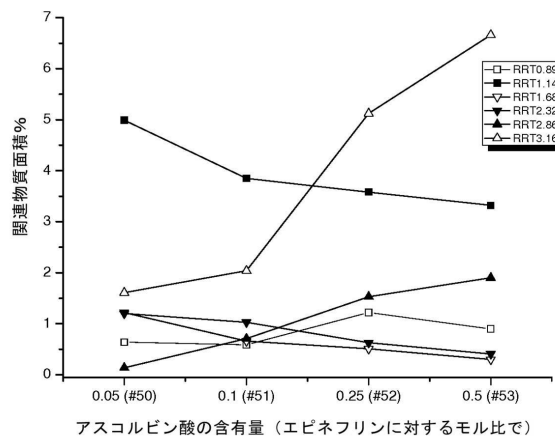
[9] European Pharmacopoeia Commission & European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European Pharmacopoeia, 2013, Council of Europe, Vol. 1, 1490-1492.

【図面】

【図 1】



【図 2】



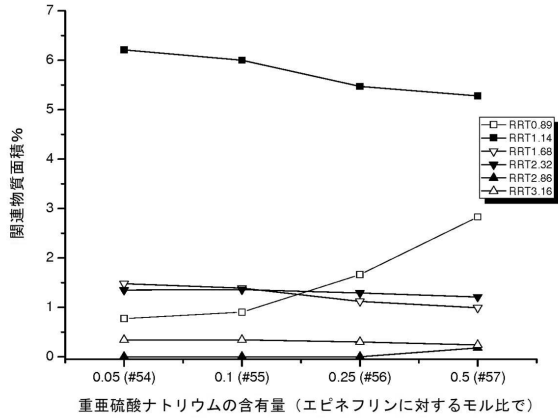
20

30

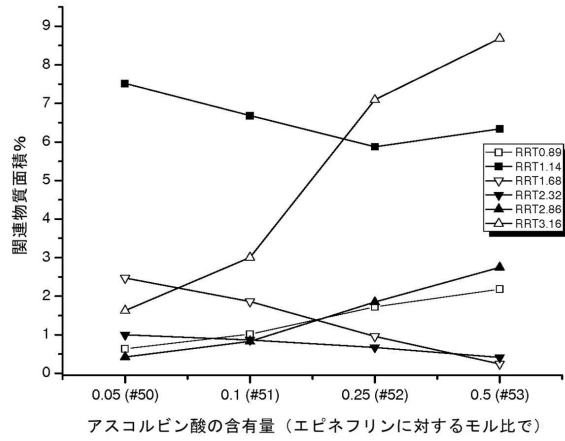
40

50

【図3】

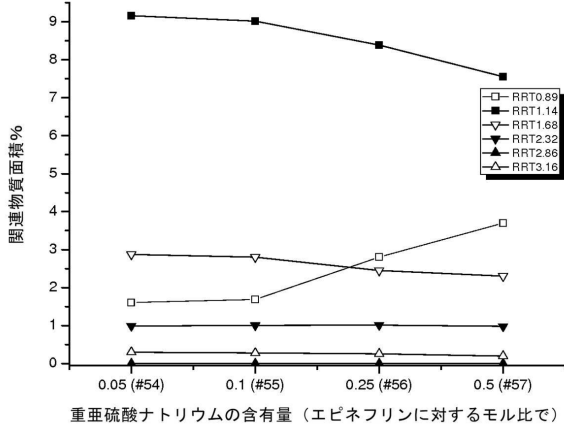


【図4】

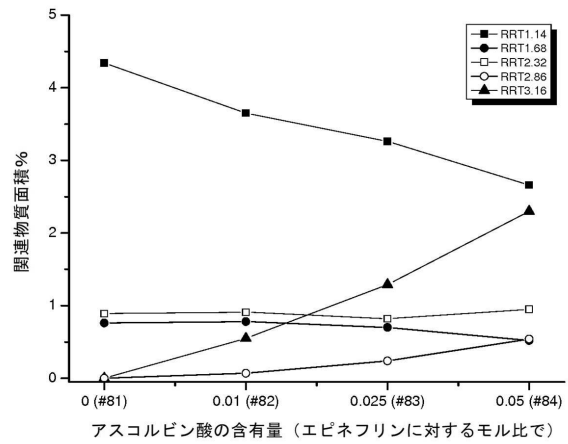


10

【図5】



【図6】



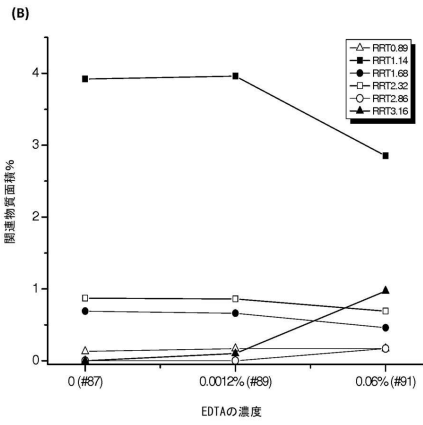
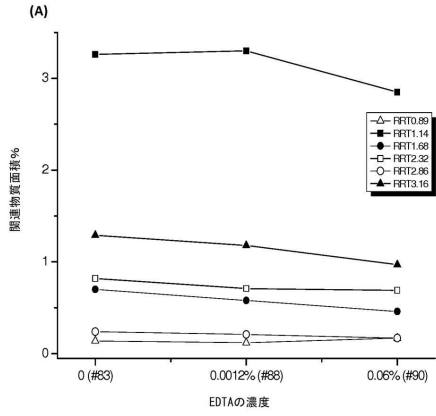
20

30

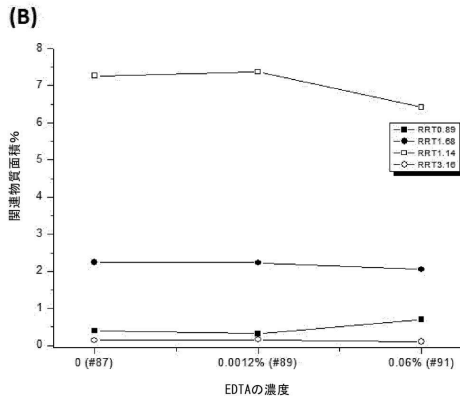
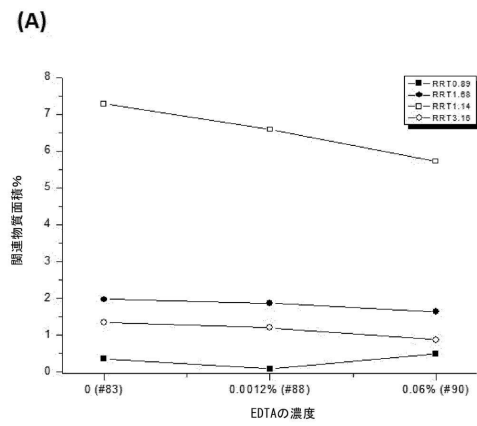
40

50

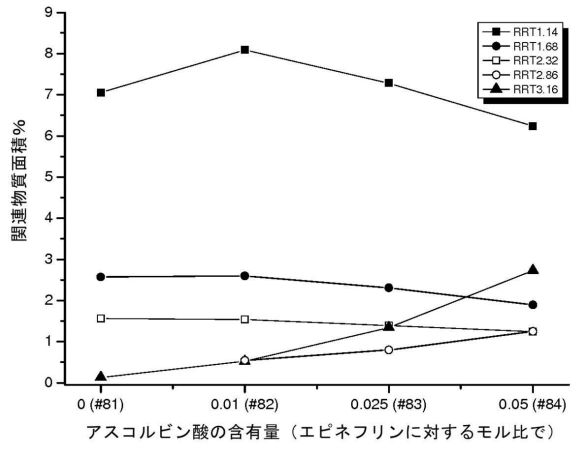
【 図 7 】



【 図 9 】



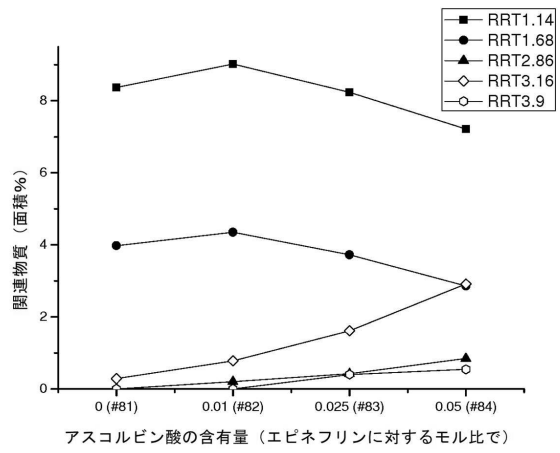
【 図 8 】



10

20

【 図 10 】

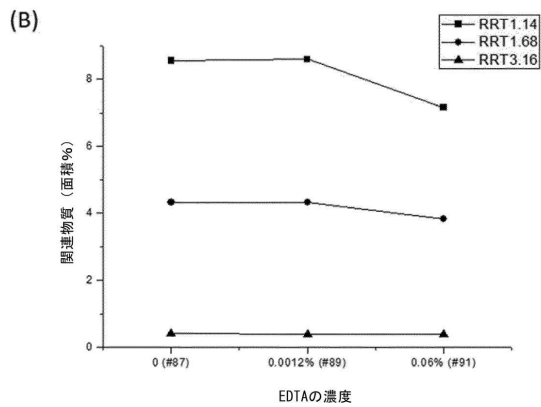
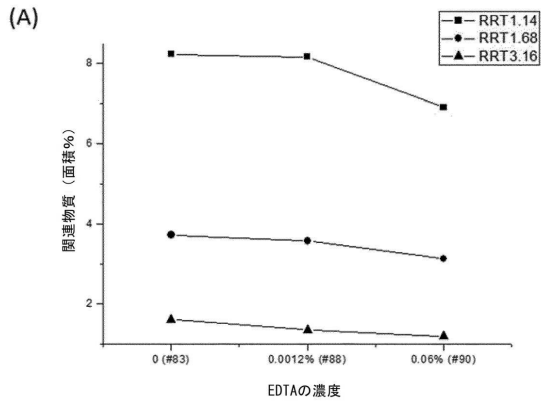


30

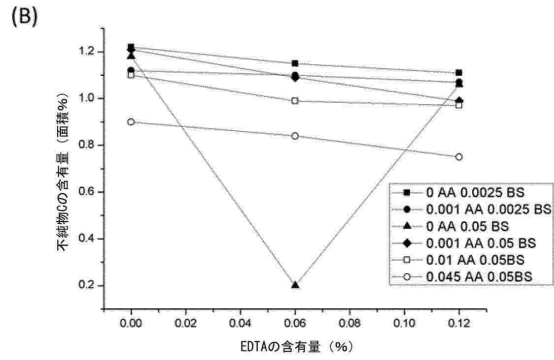
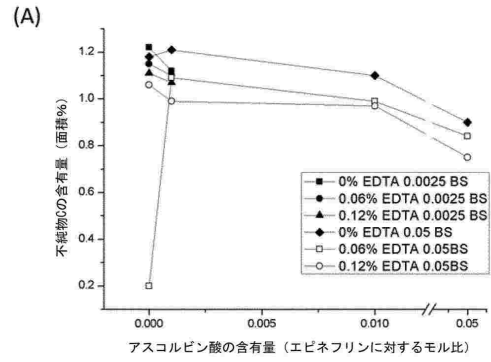
40

50

【図 1 1】



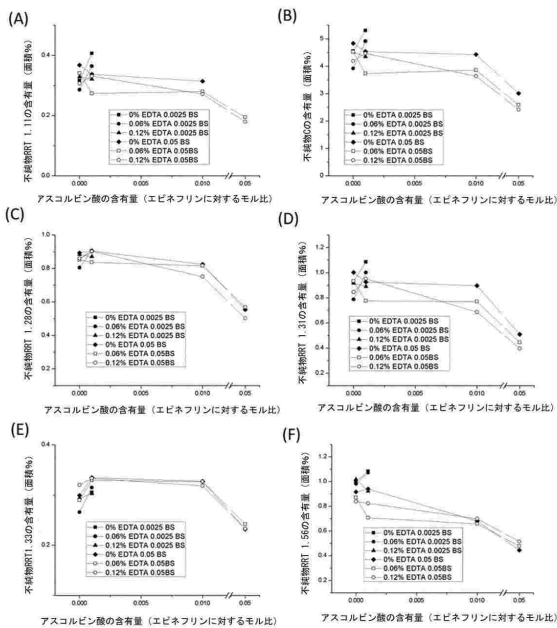
【図 1 2】



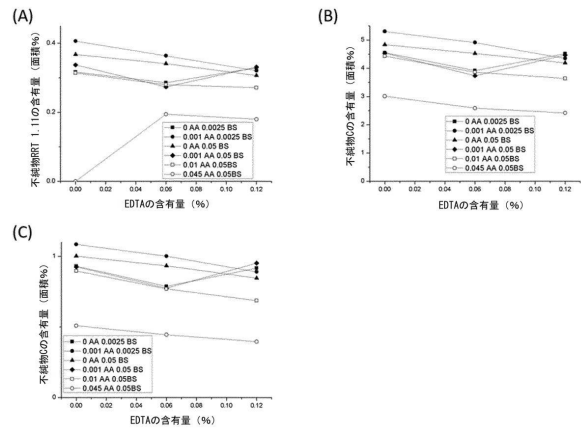
10

20

【図 1 3】



【図 1 4】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I	
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	9/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/02

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 ボイヤー、スコット

スウェーデン国、7 5 4 5 0 ウブサラ、ヴィルディングス アレ 2

(72)発明者 カイ、シェンツェン

スウェーデン国、7 5 4 5 0 ウブサラ、ヴィルディングス アレ 2

(72)発明者 ユビネット、フレデリック

スウェーデン国、7 5 4 5 0 ウブサラ、ヴィルディングス アレ 2

(72)発明者 インゲマルソン、リーフ

スウェーデン国、7 5 4 5 0 ウブサラ、ヴィルディングス アレ 2

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 3 5 1 9 5 (W O , A 1)

特表 2 0 0 9 - 5 2 1 4 3 3 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 1 3 7 3 6 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 2 1 7 5 9 (J P , A)

Pharmaceutical Development and Technology , Early online , 2016年 , pp.1-5 , DOI:10.

3109/10837450.2015.1131715

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 0 0

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)