

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-503003

(P2006-503003A)

(43) 公表日 平成18年1月26日(2006.1.26)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|---------------------------|-------------------|-----------------|
| A 6 1 K 9/70 (2006.01) | A 6 1 K 9/70 | 4 C 0 5 7 |
| A 6 1 K 31/192 (2006.01) | A 6 1 K 31/192 | 4 C 0 6 3 |
| A 6 1 K 31/404 (2006.01) | A 6 1 K 31/404 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 31/7048 (2006.01) | A 6 1 K 31/7048 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 47/14 (2006.01) | A 6 1 K 47/14 | 4 C 2 0 6 |
| | 審査請求 未請求 予備審査請求 有 | (全 24 頁) 最終頁に続く |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2004-525675 (P2004-525675) | (71) 出願人 | 593141953 ファイザー・インク |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年7月16日 (2003. 7. 16) | | アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー ヨーク・イースト・42nd・ストリート ・235 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成17年3月23日 (2005. 3. 23) | (74) 代理人 | 100096666 弁理士 室伏 良信 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/IB2003/003244 | (72) 発明者 | アンソニー デイビッド オウフレット イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・ リサーチ・アンド・デベロップメント内 |
| (87) 国際公開番号 | W02004/012720 | | |
| (87) 国際公開日 | 平成16年2月12日 (2004. 2. 12) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 0217382.1 | | |
| (32) 優先日 | 平成14年7月26日 (2002. 7. 26) | | |
| (33) 優先権主張国 | 英国 (GB) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口摂取できる剤形を作製する方法

(57) 【要約】

本発明は、薬学的に活性な物質を送達するための速やかに溶解し、分散する剤形、特に経口摂取できるフィルムを作製する方法ならびにそのようにして得られた剤形に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

摂取者の口内に置かれたときに低粘度溶液をもたらす剤形を調製する方法であって、
(a) キャスティングに適した粘度を有する、プルランおよびアルギン酸ナトリウムを含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；
(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および
(c) 摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたらすような条件下で前記剤形を乾燥させるステップ
を含む方法。

【請求項 2】

(a) pH が 3.5 ~ 4.0 の範囲であり、前記 pH が、適当な揮発性酸の添加によって得られる、プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；
(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および
(c) 酸を揮発させ、摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたらすような条件下で前記剤形を乾燥させるステップ
を含む請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記揮発性酸が、塩酸、酢酸、またはギ酸である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

(a) pH が 3.5 ~ 4.0 の範囲であり、前記 pH が、適当な不揮発性酸の添加によって得られる、プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；
(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および
(c) 前記剤形を乾燥させて、唾液の緩衝効果にさらしたときに摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたらすステップ
を含む請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記不揮発性酸が、アスパルテーム、アスパラギン酸、安息香酸、クエン酸、グルコン酸、グルタミン酸、リンゴ酸、リン酸、サッカリン、ソルビン酸、コハク酸、または酒石酸である、請求項 4 に記載の方法。

30

【請求項 6】

前記剤形が、口内で pH 4.0 以上まで緩衝される、請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記組成物の pH を、ステップ (a) で pH 3.5 に調整する、請求項 2 から 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

(a) 酵素 プルナーゼ および アルギン酸 リアーゼ の一方または両方を追加として含む、プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；
(b) まだ粘性がある間に前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および
(c) 前記剤形を乾燥させて、摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたらすステップ
を含む請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 9】

(a) プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；
(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；
(c) 前記剤形を乾燥させるステップ；および
(d) 前記剤形に 線 を照射して、摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をも

50

たらずステップ

を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 照射が 25 kGy または 40 kGy の量である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

摂取者の口内で得られた剤形の溶解後に生成した溶液の粘度が、ステップ (a) で形成した組成物の粘度の 80% 未満である、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

ステップ (c) を、ファンオープン中、50 ~ 80 の温度で 15 ~ 90 分間実施する、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 13】

ステップ (c) を、コーティング機中、20 ~ 150 の温度で実施する、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

請求項 1 から 13 のいずれかに記載の方法によって得られる剤形。

【請求項 15】

ブルランが 5 ~ 45 wt% の量で存在する、請求項 14 に記載の剤形。

【請求項 16】

ブルランが 15 ~ 25 wt% の量で存在する、請求項 15 に記載の剤形。

【請求項 17】

ブルランが 20 wt% の量で存在する、請求項 16 に記載の剤形。

20

【請求項 18】

アルギン酸ナトリウムが 0.1 ~ 2.5 wt% の量で存在する、請求項 14 に記載の剤形。

【請求項 19】

アルギン酸ナトリウムが 0.5 wt% の量で存在する、請求項 18 に記載の剤形。

【請求項 20】

前記薬学的に活性な物質が、

抗コレステロール薬；

下痢止め；

鎮吐薬；

抗真菌薬；

抗ヒスタミン剤；

抗感染薬（抗菌剤を含む）；

抗炎症薬；

抗寄生虫剤；

抗パーキンソン病薬；

下熱剤（鎮痛解熱薬を含む）；

鎮咳薬 / 咳止め；

気管支拡張薬；

食欲刺激薬；

心臓血管薬（抗高血圧症薬を含む）；

うっ血除去薬；

胃障害を治療する薬剤；

腎不全用の薬剤；

CNS 機能を選択的に改変する薬剤；

去痰薬；

一般的な非選択的 CNS 抑制薬；

一般的な非選択的 CNS 興奮薬；

H₂ 拮抗薬；

30

40

50

麻薬性鎮痛薬；
 非ステロイド系抗炎症薬；
 経口インシュリン；
 P D E 5 阻害剤；
 プロトンポンプ阻害剤；
 精神薬理学的薬剤；または
 創傷治癒薬

である、請求項 1 4 から 1 9 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 2 1】

前記薬学的に活性な物質が、イブプロフェン、イベルメクチン、または任意の形態のエ
 レトリプタンである、請求項 2 0 に記載の剤形。 10

【請求項 2 2】

前記薬学的に活性な物質が、臭化水素酸エレトリプタン（レルパックス（商標））また
 はヘミ硫酸エレトリプタンである、請求項 2 1 に記載の剤形。

【請求項 2 3】

前記薬学的に活性な物質が 0 . 1 ~ 7 5 % w / w の濃度で存在する、請求項 1 4 から 2
 2 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 2 4】

前記薬学的に活性な物質が口腔ヘルスケア製品である、請求項 1 4 から 2 3 のいずれか
 に記載の剤形。 20

【請求項 2 5】

前記口腔ヘルスケア製品が、1 種または複数の脱臭剤、抗菌剤、または唾液刺激薬であ
 る、請求項 2 4 に記載の剤形。

【請求項 2 6】

前記口腔ヘルスケア製品が 0 . 1 ~ 1 5 % w / w の濃度で存在する、請求項 2 4 または
 2 5 に記載の剤形。

【請求項 2 7】

フィルムの形態である、請求項 1 4 から 2 6 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 2 8】

経口摂取できる、請求項 1 4 から 2 7 のいずれかに記載の剤形。 30

【請求項 2 9】

ヒトまたは動物への使用に適した、請求項 1 4 から 2 8 のいずれかに記載の剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、薬学的に活性な物質を送達するための速やかに溶解し、分散する剤形、特に
 経口摂取できるフィルムを作製する方法ならびにそのようにして得られた剤形に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

薬学的に活性な物質を送達するための経口摂取できる剤形、特にフィルムの使用は、当
 技術分野でよく知られている。 40

【0 0 0 3】

すなわち、国際公開 W O 9 8 / 2 0 8 6 2 は、接着層またはフィルムが水溶性ポリマ
 ー、非イオン性表面活性物質の混合物、ポリアルコール、化粧または医薬活性物質、およ
 び食用香料または芳香剤からなる均質な混合物を含むことを特徴とする粘膜に接着する 1
 つの層またはフィルムを用いた口腔に適用する製剤について記載している。

【0 0 0 4】

国際公開 W O 9 8 / 2 6 7 8 0 は、頬腔中に活性物質を適用および放出するための、
 水性溶媒中で分解でき、平、箔、紙またはウェーハ型体裁を有する固体医薬製剤について
 記載している。この発明は、ブプレノルフィン、または薬理的にそれに匹敵する活性物 50

質、またはブプレノルフィンもしくは薬理的に匹敵する活性物質の治療に適した塩を含むことを特徴とする。

【0005】

国際公開WO 98/26763は、頬腔中に活性物質を適用および放出するための、平、紙またはウェーハ様体裁を有する医薬製剤について記載している。この製剤は、アポモルヒネまたはその治療に適した塩の一種を含むことを特徴とする。

【0006】

国際公開WO 99/17753は、薬物、食用の容易に溶解する高分子物質、および口腔内で速やかに溶解する糖を含む、速やかに溶解するフィルム状製剤について記載している。

10

【0007】

国際公開WO 00/18365は、プルランなどの水溶性フィルム形成ポリマーを含む、食用フィルムを含む生理学的に許容できるフィルムについて記載している。プルランならびに抗菌有効量の精油のチモール、サリチル酸メチル、ユーカリプトールおよびメントールを含む食用フィルムは、歯垢、歯肉炎および口臭の原因になるプラーク生成細菌を死滅させるのに有効である。このフィルムは、薬学的に活性な物質も含むことができる。

【0008】

国際公開WO 01/70194は、プルランなどの水溶性フィルム形成ポリマー、およびデキストロメトルフアンなどの味をマスキングした薬学的に活性な物質を含む、食用フィルムを含む生理学的に許容できるフィルムについて記載している。味マスキング剤は、アンバーライト（商標）などのジビニルベンゼンと架橋したポリスチレンを含むスルホン化ポリマーイオン交換樹脂であることが好ましい。

20

【0009】

国際公開WO 01/70194は、
 (a) 水溶性成分を水中に溶解させて、水溶液をもたらすこと；
 (b) 少なくとも1種の水溶性フィルム形成剤と少なくとも1種の安定剤を混合して、フィルム形成混合物をもたらすこと；
 (c) 前記フィルム形成混合物と前記水溶液を合わせて、水和ポリマーゲルをもたらすこと；
 (d) 油を混合して、油混合物を形成すること；
 (e) 前記油混合物を前記水和ポリマーゲルに加え、混合して、均一なゲルをもたらすこと；
 (f) 前記均一なゲルを基板上にキャストすること；および
 (g) 前記キャストを乾燥させてフィルムをもたらすこと
 を含む、この発明の経口摂取できるフィルムを調製する方法について記載している。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

このタイプの方法に伴う難点は、満足できるキャストを得るために高粘度組成物、通常ゲルが必要とされることである。得られた剤形は、摂取者の口の中に置かれたときに粘性の溶液を生じることになる。これは、しばらく口内に止まることを意図した含漱剤などの口腔ヘルスケア製品の送達には満足なものであり得るが、こうした剤形は、口内に置かれてすぐに速やかに溶解し、分散しなければならない薬学的に活性な物質の送達には役立たない。すなわち、キャストに必要の高い粘度は、口内で速やかに溶解し、分散する剤形の調製に対して影響を与える。

40

【課題を解決するための手段】

【0011】

我々は今回、フィルム形成成分、特にプルランおよびアルギン酸ナトリウムの適切な選択によって、キャスト後の適切な処理によって、摂取者の口内に置かれたときに低粘度溶液をもたらす得る剤形が得られる、キャストに必要の粘度を有する組成物を

50

もたらしることができることを発見した。したがって、初めて、製造するのに必要な取扱適性を有し、かつ口内で速やかに溶解し、分散する、経口摂取できる剤形を調製する方法をもたらしした。

【0012】

本発明の方法によって得られた剤形は、ヒトと動物の両方への薬学的に活性な物質の投与に使用することができる。後者のうち、コンパニオンアニマル、特にネコ、イヌおよびウマがこのような薬物の投与に特に適していると考えられている。

【0013】

経口送達に適した薬物の投与を主に意図しているが、本発明の剤形は、任意の適当な粘膜表面、例えば、眼および創面への薬学的に活性な物質の投与に使用することができる。

10

【0014】

本発明において、「薬学的に活性な物質」という用語は、ヒトまたは動物の治療に適しており、脱臭剤、抗菌剤および唾液刺激薬などの口腔ヘルスケア活性物質を含む任意の薬物を記述するのに使用している。

【0015】

「揮発性酸」という用語は、本明細書において、方法の乾燥条件下（ステップ（c））で完全にまたは実質的に完全に除去される（ $> 95\%$ ）酸を説明するのに使用している。「不揮発性酸」という用語は、本明細書において、この基準を満たさない酸を記述するのに使用しているということになる。

【0016】

「キャストイング」という用語は、本明細書において、本発明の組成物を剤形に成形する方法を記述するのに使用している。通常、本発明の組成物は、適当な基板、通常ガラスプレート上にキャストするが、スリットオリフィスを通した基板上への押し出または型の使用などの代替手段を使用することもできる。粘度に関する本発明の要件は、組成物をキャストする方法にかかわらず同じである。

20

【0017】

粘度（ $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ）は、溶液または組成物の剪断応力（ Pa ）を測定した剪断応力における剪断速度（ s^{-1} ）で割った値と定義することができる。

【0018】

本発明において、「高い」および「低い」粘度という用語は、キャストイングに使用した組成物と口内で生成した溶液の間の剪断応力の差に関して定義している。「低い」という用語は、口内で生成した溶液の粘度が、キャストイングに使用した組成物の粘度の80%未満の場合に使用する。粘度はいずれも 100 s^{-1} の剪断速度で測定し、かつキャストイング組成物の測定については組成物を24時間置いた後に測定する。[キャストイング組成物をこの期間置いておくことは本発明の必須の特徴ではないが、粘度を測定する好都合な時間である。]

30

【0019】

例として、 $\text{pH} 3.5$ および $\text{pH} 7.0$ でプルラン $\text{ca.} 16.5\text{ wt}\%$ および種々の量のアルギン酸ナトリウムを含む本発明による組成物の粘度を以下の表に示す：

【0020】

40

【表1】

| アルギン酸ナトリウム wt% | 粘度 | | 粘度低下% |
|----------------|-------|-------|-------|
| | pH3.5 | pH7.0 | |
| 0.42 | 3.7 | 2.9 | 22 |
| 0.83 | 8.0 | 5.3 | 34 |
| 1.7 | 16.2 | 9.8 | 40 |

【0021】

pH が7.0、すなわち、口内の pH に近い組成物は、本発明のキャストイング組成物

50

の好ましい pH である pH 3.5 で観察されたものより粘度が少なくとも 20% 低いことがわかる。

【0022】

したがって、本発明によれば、

(a) キャスティングに適した粘度を有する、プルランおよびアルギン酸ナトリウムを含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；

(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および

(c) 摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する剤形をもたらすような条件下で前記剤形を乾燥させるステップ

を含む、摂取者の口内に置かれたときに低粘度溶液をもたらす経口摂取できる剤形を調製する方法が提供される。

10

【0023】

塩酸などの揮発性酸を用いて pH を調整することによって、キャストに適した粘度のプルラン/アルギン酸ナトリウム組成物を得ることが可能である。キャスト後に前記酸を揮発させることによって、摂取者の口内に置かれたときに低粘度溶液をもたらす剤形が生成される。この実施形態の目的に適した他の揮発性酸には、酢酸およびギ酸がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

したがって、本発明の好ましい第 1 の実施形態によれば、

(a) pH が 3.5 ~ 4.0 の範囲、好ましくは約 3.5 であり、前記 pH が、適当な揮発性酸の添加によって得られる、プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；

(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および

(c) 酸を揮発させ、摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する剤形をもたらすような条件下で前記剤形を乾燥させるステップ

を含む方法が提供される。

20

【0025】

クエン酸などの不揮発性酸を用いて pH を調整することによって、揮発性酸と同様に、キャストに適した粘度のプルラン/アルギン酸ナトリウム組成物を得ることが可能である。得られた剤形を摂取者の口内に置いた場合、唾液の緩衝効果によってもたらされる、通常 4.0 以上の値までの pH の上昇により、本発明による低粘度溶液がもたらされる。この実施形態の目的に適した他の不揮発性酸には、アスパルテーム、アスパラギン酸、安息香酸、グルコン酸、グルタミン酸、リンゴ酸、リン酸、サッカリン、ソルビン酸、コハク酸および酒石酸がある。これらの酸の一部は、唾液刺激剤としても作用し得る（後述を参照のこと）。

30

【0026】

したがって、第 2 の好ましい実施形態によれば、

(a) pH が 3.5 ~ 4.0 の範囲、好ましくは約 3.5 であり、前記 pH が、適当な不揮発性酸の添加によって得られる、プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；

(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および

(c) 前記剤形を乾燥させて、唾液の緩衝効果にさらしたときに摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する剤形をもたらすステップ

を含む方法が提供される。

40

【0027】

中心が軟らかいチョコレート製造では、酵素を含有する濃いペーストを使用して菓子の中心を形成する。製造と摂取の間の期間に、この酵素がペーストの物質を分解し、中心を液状にする。こうした技術を使用して、摂取者の口内に置かれたときに低粘度溶液をもたらす剤形をもたらすことができる。

50

【0028】

したがって、本発明の第3の好ましい実施形態によれば、

(a) 酵素プルナーゼおよびアルギン酸リアーゼの一方または両方を追加として含む、プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび1種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；

(b) まだ粘性がある間に前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および

(c) 前記剤形を乾燥させて、摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたらすステップ

を含む方法が提供される。

【0029】

いくつかの物質は放射線に対して不安定であることが知られている。例えば、アルギン酸ナトリウム製剤は、線にさらされたときに粘度が低下する。したがって、プルランとアルギン酸ナトリウムの粘性混合物は、キャストイングに使用することができ、続いてアルギン酸成分の粘度を照射、通常25 kGyまたは40 kGyによって低下させて、摂取者の口内に置かれたときに低粘度溶液をもたらす剤形が得られる。

【0030】

したがって、第4の好ましい実施形態によれば、

(a) プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび1種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；

(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；

(c) 前記剤形を乾燥させるステップ；および

(d) 前記剤形に線を照射して、摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたらすステップ

を含む方法が提供される。

【0031】

さらに本発明の範囲内に含まれるのは、本発明の方法によって調製した剤形、特に経口摂取できるフィルムである。本発明の剤形は、口内で溶解して、その中に含まれている薬学的に活性な物質を速やかに分散させる低粘度溶液を生成する。

【0032】

保護は、イブプロフェン、イベルメクチン、または任意の形態のエレトリプタン（遊離塩基、その塩および多形体を含む）を含有する、本発明による経口摂取できる剤形について特に要求される。

【0033】

その中の薬学的に活性な物質が抗片頭痛薬臭化水素酸エレトリプタン（レルパックス（商標））またはヘミ硫酸エレトリプタンである剤形、特に経口摂取できるフィルムが特に好ましい。

【0034】

示したように、本発明の方法では、剤形の製造に使用する組成物の粘度が摂取者の口内で生成する溶液よりも高いことが必要である。

【0035】

本発明の好ましい実施形態に既に記載の手段、すなわち揮発性酸または不揮発性酸を用いたpH調整、酵素分解および照射に加えて、組成物の粘度を調整する他の手段が当業者には利用可能である。これらには、(1) 冷却または加熱、(2) 電解質の添加/除去、(3) ずり増粘ポリマー/界面活性剤の使用および(4) 微粒子の使用がある。

【0036】

(1) 冷却または加熱

いくつかの物質は、温度に依存した流動学的特性を示す。

【0037】

例えば、カラゲナン（低pHにおいて）および寒天は、温度の上昇によって容易に破壊される構造を有している。高粘度低温組成物は、キャストイングに使用でき、その後の乾

10

20

30

40

50

燥中に熱を加えて構造を破壊することができる。乾燥したフィルム中の分子移動度の顕著な低下によって、構造の再編成速度が阻害される。加熱および乾燥速度の賢明な選択により、低粘度形態をトラップするために加熱による粘度損失の速度と乾燥による粘度増大の速度とのバランスをとることが可能なはずである。口内に置かれた場合、生成物の寿命は比較的短くなり、溶解および分散は、平衡増粘前に起こるはずである。

【0038】

カラゲナンとは対照的に、メチルセルロースなどのいくつかのポリマーは、加熱すると可逆的にゲル化する、すなわち粘度が上昇する。高温高粘度組成物は、キャストイングに使用でき、次いでその後の乾燥中に冷却して摂取者の口内で低粘度溶液をもたらす剤形をもたらす得る。

10

【0039】

(2) 電解質の添加/除去

電解質を使用して、物質の流動学的特性を改変することもできる。例えば、アルギン酸塩およびペクチンにカルシウムイオンを加えると、増粘およびゲル化をもたらす得る。同様に、カルボキシメチルセルロースおよびキトサンの特性は、電解質の有無によって改変することができる。例えば、キャストイングと使用の間の期間中のキレート化によるイオン種の結合は、口内に置かれたときにキャストイングに使用した組成物のものよりも粘度が低い溶液をもたらす剤形を生成するはずである。こうした粘度改変電解質または電解質結合種が、初期の乾燥後に薬学的に活性な物質を含むフィルムに結合した第2のフィルムに含まれるはずであることが予想される。

20

【0040】

(3) ずり増粘ポリマー/界面活性剤の使用

ずり増粘ポリマーおよび/または界面活性剤の存在下で攪拌することによって、キャストイングに必要な粘度を有する組成物を生成することが可能である。得られた剤形は、やがてその元の粘度に戻るはずである。ずり増粘界面活性剤の例は、セチルトリメチルアンモニウムトシレート (CTAT) である。

【0041】

(4) 微粒子の使用

比較的高濃度の微粒子 (特に不規則な形状の微粒子) を添加することによっても、粘度を上昇させることができる。この微粒子は、口内で「ざらついた」感触がないように十分に微細、通常 $< 50 \mu\text{M}$ であるべきである。十分量の微粒子 (シリカまたは二酸化チタン粒子など) を加えることによって、キャストイングに必要な粘度を有する組成物を生成することが可能である。得られた剤形が口内に置かれたとき、ポリマーが速やかに再分散するように、その中の微粒子がポリマー-ポリマー接触を妨げることになる。

30

【0042】

本発明の剤形には、フィルム形成剤のプルランおよびアルギン酸ナトリウム、1種または複数の薬学的に活性な物質ならびに以下の追加の物質: 可塑剤、唾液刺激剤、冷却剤、界面活性剤、乳濁化剤、甘味料、香料および/または芳香剤、着色剤、防腐剤、トリグリセリド、ポリエチレンオキサイドおよびプロピレングリコールの少なくとも1種が通常含まれる。

40

【0043】

プルランは、経口摂取できる剤形の調製に一般に使用される生体接着性多糖類であり、本発明の剤形に $70 \text{ wt} \%$ 以下、好ましくは $5 \sim 45 \text{ wt} \%$ 、より好ましくは $15 \sim 25 \text{ wt} \%$ 、最も好ましくは約 $20 \text{ wt} \%$ の量で使用する。

【0044】

アルギン酸ナトリウムは、マンヌロン酸塩とグルロン酸塩の天然に存在するコポリマーである。これは、 $\text{pH} 4.0$ より高い場合に水溶性であるが、より酸性条件下では、不溶性だが水膨潤性のアルギン酸に変換される。これは、本発明の剤形に $5.0 \text{ wt} \%$ 以下、好ましくは $0.1 \sim 2.5 \text{ wt} \%$ 、最も好ましくは約 $0.5 \text{ wt} \%$ の量で使用される。

【0045】

50

本発明の方法によって調製した剤形を用いて送達できる薬学的に活性な物質には、

鎮痛解熱薬；
 下痢止め；
 抗ヒスタミン剤；
 抗菌剤；
 抗パーキンソン病薬；
 鎮咳薬 / 咳止め；
 気管支拡張薬；
 うっ血除去薬；
 C N S 機能を選択的に改変する薬剤； 10
 胃障害を治療する薬剤；
 去痰薬；
 一般的な非選択的 C N S 抑制薬；
 一般的な非選択的 C N S 興奮薬；
 H₂ 拮抗薬；
 麻薬性鎮痛薬；
 非ステロイド系抗炎症薬；
 経口インシュリン；
 プロトンポンプ阻害剤；
 精神薬理学的薬剤；および 20
 創傷治癒薬
 がある。

【0046】

前述の薬物の具体例は、前記国際公開 W O 0 1 / 7 0 1 9 4 に見られる。

【0047】

本発明の方法によって調製した剤形を用いて送達できる他の活性剤には、
 抗コレステロール薬、例えば、リピトール（商標）；
 鎮吐薬、例えば、オンダンセトロン；
 抗真菌薬、例えば、ホスフルコナゾール；
 抗菌剤以外の抗感染薬、例えば、アジスロマイシン； 30
 抗炎症薬、例えば、R i m i d i l（商標）；
 抗寄生虫剤、例えば、ピランテル（商標）；
 鎮痛解熱薬以外の下熱剤；
 食欲刺激薬、例えば、酢酸メガトロール（m e g a t r o l a c e t a t e）；
 心臓血管薬（抗高血圧症薬を含む）、例えば、ノルバスク（商標）；
 腎不全用の薬剤、例えば、フルセミド；および
 P D E 5 阻害剤、例えば、パイアグラ（商標）
 がある。

【0048】

本発明の剤形は、同じ治療タイプであってもなくてもよい、1種または複数の薬学的に 40
 活性な物質を含んでいてよい。したがって、本発明による剤形は、鎮咳薬に加えて、抗ヒ
 スタミン剤、経鼻うっ血除去薬または気管支拡張薬、鎮痛薬、抗炎症薬、咳止めおよび /
 または去痰薬を含んでいてよい。

【0049】

各剤形に含まれる薬学的に活性な物質の量は明らかに、有効量を供給するのに必要な投
 与量によって決まることになる。さらに、供給量を調節して、所定の期間にわたって所定
 用量を送達することができる。本発明による医薬および獣医学製品用の活性な物質の濃度
 は、75% w / w 以下であってよいが、通常 0 . 1 ~ 5 0 % w / w の範囲である。1つの
 剤形で送達できる通常用量は、10 μ g ~ 1 0 0 m g の範囲である。

【0050】

本発明の剤形は、脱臭剤、抗菌剤および唾液刺激薬などの口腔ヘルスケア製品を送達するために使用することもできる。口腔ヘルスケア製品用の活性な物質の濃度は、通常0.1~15% w/wの範囲である。1つの剤形で送達できる通常の用量は、医薬および獣医学製品のものに匹敵し、すなわち10 μ g~100mgの範囲である。

【0051】

本発明の剤形によって送達するのに好ましい薬学的に活性な物質には、イブプロフェン、イベルメクチンおよび任意の形態のエレトリプタン（遊離塩基、その塩および多形体を含む）がある。

【0052】

抗片頭痛薬の臭化水素酸エレトリプタン（レルパックス（商標））およびヘミ硫酸エレトリプタンは、この方法によって送達するのに特に好ましい。したがって、本発明の方法によって調製した剤形、通常経口摂取できるフィルムは、こうした治療を必要とする片頭痛患者に有効量のレルパックス（商標）を送達するのに使用することができる。寸法が2.2cm \times 3.2cm、重さが60~190mgの本発明の方法によって調製したフィルムの場合、レルパックス（商標）の通常の成人用量は、5~80mgの範囲になる。

10

【0053】

好ましい可塑剤には、モノアセチン、ジアセチンおよびトリアセチン、グリセロールおよびグリセロールモノエステルなどのポリアルコール、ならびにソルビトールがあり、これらは本発明の剤形中に0~20wt%、好ましくは0~2wt%の量で存在し得る。

【0054】

好ましい唾液刺激剤には、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、アスコルビン酸、アジピン酸、フマル酸および酒石酸があり、これらは本発明の剤形中に0.01~12wt%、好ましくは1~10wt%、最も好ましくは2.5~6wt%の量で存在し得る。

20

【0055】

好ましい冷却剤には、コハク酸モノメンチル、WS3、WS23およびウルトラクールIIがあり、これらは本発明の剤形中に0.001~2.0wt%、好ましくは0.2~0.4wt%の量で存在し得る。

【0056】

好ましい界面活性剤には、脂肪酸のモノおよびジグリセリド、ポリオキシエチレンソルビトールエステルならびにプルロニックなどのジおよびトリブロックコポリマーがあり、これらは本発明の剤形中に0.5~15wt%、好ましくは1~5wt%の量で存在し得る。

30

【0057】

好ましい乳濁化剤には、ステアリン酸トリエタノールアミンおよび第四級アンモニウム化合物があり、これらは本発明の剤形中に0~5wt%、好ましくは0.01~0.7wt%の量で存在し得る。

【0058】

天然と人工のどちらの適当な甘味料も、本発明の剤形中に所望のレベルの甘味をもたらすのに有効な量で使用することができる。この量は、通常0.01~10wt%、好ましくは2~5wt%の範囲になる。

40

【0059】

適当な香料および/または芳香剤には、天然と人工のどちらも当技術分野でよく知られているものがあり、これらは本発明の剤形中に所望の香味/芳香を与えるのに十分な量で使用することができる。この量は、通常0.1~30wt%、好ましくは2~25wt%、もっとも好ましくは8~10wt%の範囲になる。

【0060】

適当な着色剤には、当技術分野でよく知られているもの、例えば、酸化チタンがあり、これらは本発明の剤形中に所望の色合いを与えるのに十分な量で使用することができる。この量は、通常約5wt%以下、好ましくは1wt%未満の範囲になる。

【0061】

50

好ましい防腐剤には、安息香酸ナトリウムおよびソルビン酸カリウムがあり、これらは本発明の剤形中に0.001~5wt%、好ましくは0.01~1wt%の量で存在し得る。

【0062】

本発明の剤形は、オリーブ油などのトリグリセリドも含んでいてよく、これらは0.1~12wt%、好ましくは0.5~9wt%の量で存在し得る。これらは、分子量が50,000~6,000,000のN-10(Union Carbide)などのポリエチレンオキサイドも含んでいてよく、0.1~5wt%、好ましくは0.2~4.0wt%の量で存在し得る。

【0063】

本発明の剤形は、1~20wt%、好ましくは5~15wt%の量でプロピレングリコールも含んでいてよい。

【0064】

最後に、当業者によく知られている、例えば、A Nandaら、Indian Journal of Pharmaceutical Sciences、64(1)、10~17(2002)および前述の国際公開WO 01/70194に記載の方法を用いて、本発明の剤形の味をマスキングすることが望ましいかもしれない。

【0065】

第1の好ましい実施形態によれば、キャスト用pH調整した水和ポリマー組成物を調製するステップ(a)は、

(i) フィルム形成成分を水中で混合し、水和させること；

(ii) 水溶性成分を水中に溶解し、その水溶液をステップ(i)で得られた組成物に加えること；

(iia) 適当な揮発性酸を用いて組成物のpHをpH3.5~4.0の範囲、好ましくは約3.5に調整すること；および

(iii) 有機成分および界面活性剤中で混合することによって通常実施する。

【0066】

第2の好ましい実施形態によれば、キャスト用pH調整した水和ポリマー組成物を調製するステップ(a)は、

(i) フィルム形成成分を水中で混合し、水和させること；

(ii) 水溶性成分を水中に溶解し、その水溶液をステップ(i)で得られた組成物に加えること；

(iia) 適当な不揮発性酸を用いて組成物のpHをpH3.5~4.0の範囲、好ましくは約3.5に調整すること；および

(iii) 有機成分および界面活性剤中で混合することによって通常実施する。

【0067】

第3の好ましい実施形態によれば、キャスト用の水和ポリマー組成物を調製するステップ(a)は、

(i) フィルム形成成分を水中で混合し、水和させること；

(ii) プラナーゼおよびアルギン酸リアーゼを含む水溶性成分を水に溶解し、その水溶液をステップ(i)で得られた組成物に加えること；

(iii) 有機成分および界面活性剤中で混合することによって通常実施する。

【0068】

あるいは、プラナーゼおよびアルギン酸リアーゼをステップ(ii)ではなく、別のステップ(iv)に加えてもよい。

【0069】

第4の好ましい実施形態によれば、キャスト用の水和ポリマー組成物を調製する

10

20

30

40

50

ステップ (a) は、

(i) フィルム形成成分を水中で混合し、水和させること；

(i i) 水溶性成分を水中に溶解し、その水溶液をステップ (i) で得られた組成物に加えること；

(i i i) 有機成分および界面活性剤中で混合すること
によって通常実施する。

【 0 0 7 0 】

ステップ (i) において、通常プルランおよびアルギン酸ナトリウムを含むフィルム形成成分は、水中、好ましくは脱イオン水中で 1 0 ~ 9 0 の温度で混合し、3 0 分 ~ 4 8 時間水和させて、ゲルを形成させる。得られたゲルは、水を 4 0 ~ 8 0 w t % 含み、1 ~ 4 8 時間にわたって 2 0 ~ 3 0 まで冷却する。 10

【 0 0 7 1 】

ステップ (i i) において、通常薬学的に活性な物質、着色剤、防腐剤および甘味料を含む水溶性成分は、2 5 ~ 4 5 の温度で脱イオン水に溶解させる。使用する水の量は、通常最終組成物の 5 ~ 8 0 w t % である。

【 0 0 7 2 】

水に対する溶解度が限られている薬学的に活性な物質を、その懸濁液としてステップ (i i) で使用できることも本発明の範囲内である。

【 0 0 7 3 】

ステップ (i) および (i i) は入れ換えることができ、すなわち、水溶性成分は、フィルム形成成分を加える水に溶解してもよい。 20

【 0 0 7 4 】

第 1 および第 2 の実施形態のステップ (i i a) において、組成物の p H は、先に定義した揮発性酸または不揮発性酸を用いて p H 3 . 5 ~ 4 . 0 の範囲、好ましくは約 3 . 5 に調整する。

【 0 0 7 5 】

ステップ (i i i) において、有機成分および界面活性剤は通常、前のステップで得られた組成物に非希釈形態で加える。

【 0 0 7 6 】

第 1 および第 2 の実施形態のステップ (i i a) および (i i i) は入れ換えることができ、すなわち、有機成分および界面活性剤を加えた後に p H 調整を実施することができる。 30

【 0 0 7 7 】

次いで、ステップ (i) ~ (i i i) で得られた混合物は、強烈的な攪拌によって乳化させ、本発明によって剤形を作製する目的で、通常ゲル調製から 2 4 時間以内に好ましくは適切な裏紙で被覆した適当な基板、通常ガラスプレート上にキャストする。

【 0 0 7 8 】

次いで、通常キャストイングから 2 4 時間以内に得られたフィルムを、ファンオープン中で 5 0 ~ 8 0 、好ましくは約 6 0 の温度で 1 5 ~ 9 0 分間、あるいは W e r n e r M a t h i s A G O b e r h a s l i S w i t z e r l a n d によって製造された L a b c o a t e r T y p e L T E - S または類似物などのコーティング機中で 2 0 ~ 1 5 0 の温度で乾燥し、所望の寸法に切断し、包装し保管する。最終的なフィルムは、理想的には水分を 0 . 1 ~ 1 0 w t % 、好ましくは 3 ~ 8 w t % 、最も好ましくは 4 ~ 7 w t % 含む。 40

【 0 0 7 9 】

本発明は、以下の実施例を参照することにより例示するが、これらは決して限定するものではない。

【 実施例 】

【 0 0 8 0 】

(実施例 1)

プルラン 16.5 wt% / アルギン酸ナトリウム 0.83 wt% 組成物を以下のように調製した：

【0081】

プルラン (20.0 g) およびアルギン酸ナトリウム (1.0 g) を脱イオン水 (100 mL) に加え、この混合物を終夜平衡化させた。希塩酸を用いて得られたゲルの pH を 3.5 に調整した。このゲル 31.7 g にイブプロフェン (3.5 g) を加え、この混合物を強烈に攪拌した。

【0082】

本発明によるフィルムは、0.5 mm ゲートを有する CAMAG 手動コーターを用いてゲルを適切な裏紙で被覆したガラスプレートに塗布することによって調製した。得られたフィルムをファンオープン中 80 で 30 分間乾燥した。 10

【0083】

乾燥させると、フィルムはイブプロフェン濃度 36.6% w/w、すなわち、フィルム 2.2 cm x 3.2 cm 中イブプロフェン約 32 mg を示した。

【0084】

未使用ゲル 25.8 g にグリセロール (0.28 g) を加え、同様の方法で第 2 のフィルムを調製した。乾燥させると、フィルムはイブプロフェン濃度 35.0% w/w、すなわち、この場合もやはりフィルム 2.2 cm x 3.2 cm 中イブプロフェン約 32 mg を示した。得られたフィルムは、グリセロールなしで調製したものより脆くなく、すなわちクラッキングをより起こしにくかった。 20

【0085】

口内に置かれたとき、再水和フィルムは両方とも速やかに溶解し、分散する低粘度溶液をもたらした。

【0086】

(実施例 2)

グリセロールおよびソルビン酸カリウムを含むプルラン 17.1 wt% / アルギン酸ナトリウム 0.85 wt% 組成物を以下のように調製した：

【0087】

プルラン (20.0 g)、アルギン酸ナトリウム (1.0 g)、グリセロール (1.25 g) およびソルビン酸カリウム (0.07 g) を脱イオン水 (95 mL) に加え、この混合物を終夜平衡化させた。希塩酸を用いて得られたゲルの pH を 3.5 に調整した。このゲル 31.7 g にイブプロフェン (3.17 g) を加え、この混合物を強烈に攪拌した。 30

【0088】

本発明によるフィルムは、0.5 mm ゲートを有する CAMAG 手動コーターを用いてゲルを適切な裏紙で被覆したガラスプレートに塗布することによって調製した。得られたフィルムをファンオープン中 80 で 30 分間乾燥した。

【0089】

乾燥させると、フィルムはイブプロフェン濃度 34.5% w/w、すなわち、フィルム 2.2 cm x 3.2 cm 中イブプロフェン約 32 mg を示した。 40

【0090】

口内に置かれたとき、再水和フィルムは速やかに溶解し、分散する低粘度溶液をもたらした。

【0091】

(実施例 3)

プルラン 20.0 wt% / アルギン酸ナトリウム 1.0 wt% 組成物を以下のように調製した：

【0092】

プルラン (20.0 g) およびアルギン酸ナトリウム (1.0 g) を脱イオン水 (79 mL) に加え、この混合物を終夜静置させた。希塩酸を用いて得られたゲルの pH を 3. 50

5 に調整した。このゲル 35 g にユーカリプトル (0.06 g)、1-メントール (0.6 g)、サリチル酸メチル (0.04 g)、チモール (0.04 g) およびハッカ油 (0.8 g) を加え、この混合物を強烈に撹拌した。

【0093】

本発明によるフィルムは、0.25 mmゲートを有するCAMAG手動コーターを用いてゲルを適切な裏紙で被覆したガラスプレートに塗布することによって調製した。得られたフィルムをファンオープン中80 で30分間乾燥した。

【0094】

乾燥させると、フィルムは、フィルム2.2 cm x 3.2 cm中

【0095】

【表2】

| 成分 | 濃度 (%w/w) | 重量/フィルム (mg) |
|----------|-----------|--------------|
| ユーカリプトル | 0.67 | 0.29 |
| 1-メントール | 6.75 | 2.89 |
| サリチル酸メチル | 0.45 | 0.19 |
| チモール | 0.45 | 0.19 |
| ハッカ油 | 9.0 | 3.85 |

のユーカリプトル (0.06 g)、1-メントール (0.60 g)、サリチル酸メチル (0.04 g)、チモール (0.04 g) およびハッカ油 (0.80 g) の濃度および重量/フィルムを示した。

【0096】

口内に置かれたとき、再水和フィルムは速やかに溶解し、分散する低粘度溶液をもたらした。

【0097】

(実施例4)

グリセロールおよびソルビン酸カリウムを含むプルラン16.2 wt% / アルギン酸ナトリウム0.81 wt% 組成物を以下のように調製した：

【0098】

プルラン (20.0 g)、アルギン酸ナトリウム (1.0 g)、グリセロール (2.5 g) およびソルビン酸カリウム (0.14 g) を脱イオン水 (100 mL) に加え、この混合物を終夜平衡化させた。希塩酸を用いて得られたゲルのpHを3.5に調整した。このゲル15 mLにイベルメクチン (3.4 mg) のメタノール (0.75 mL) 溶液を加え、この混合物を強烈に撹拌した。

【0099】

本発明によるフィルムは、0.5 mmゲートを有するCAMAG手動コーターを用いてゲルを適切な裏紙で被覆したガラスプレートに塗布することによって調製した。得られたフィルムをファンオープン中80 で16分間乾燥した。

【0100】

乾燥させると、フィルムはイベルメクチン濃度0.12% w/w、すなわち、フィルム2.2 cm x 3.2 cm中イベルメクチン約76 μgを示した。

【0101】

イヌの口内に置かれたとき、再水和フィルムは速やかに溶解し、分散する低粘度溶液をもたらした。

【0102】

(実施例5)

プルラン16.6 wt% / アルギン酸ナトリウム0.42 wt% 組成物を以下のように調製した：

10

20

30

40

50

【0103】

プルラン(20.0g)およびアルギン酸ナトリウム(0.5g)を脱イオン水(100mL)に加え、この混合物を終夜平衡化させた。クエン酸(0.1M)の希薄溶液を用いて得られたゲルのpHをpH3.5に調整し、この混合物を強烈に攪拌した。この手順の間、混合物に薬学的に活性な物質を加えてもよい。

【0104】

本発明によるフィルムは、0.5mmゲートを有するCAMAG手動コーターを用いてゲルを適切な裏紙で被覆したガラスプレートに塗布することによって調製した。得られたフィルムをファンオープン中65で20分間乾燥した。

【0105】

口内に置かれたとき、再水和フィルムは速やかに溶解し、分散する低粘度溶液をもたらした。

【0106】

(実施例6)

プルラン16.4wt%/アルギン酸ナトリウム1.64wt%組成物を以下のように調製した：

【0107】

プルラン(20.0g)およびアルギン酸ナトリウム(2.0g)を脱イオン水(100mL)に加え、この混合物を終夜平衡化させた。得られたゲルにプルラナーゼ(125μL、400単位/mL)およびアルギン酸リアーゼ(0.5mg)を加え、この混合物を強烈に攪拌した。この手順の間、混合物に薬学的に活性な物質を加えてもよい。

【0108】

ゲルは、10~15分間、キャストイングの目的で十分に粘性が高いままであったが、酵素濃度の賢明な選択によって、この期間を、例えば、キャストイング時間に必要な60分~数時間延長することができる。

【0109】

本発明によるフィルムは、0.5mmゲートを有するCAMAG手動コーターを用いてゲルを適切な裏紙で被覆したガラスプレートに塗布することによって調製した。得られたフィルムをファンオープン中65で25分間乾燥した。

【0110】

口内に置かれたとき、再水和フィルムは速やかに溶解し、分散する低粘度溶液をもたらした。

【0111】

(実施例7)

プルラン16.4wt%/アルギン酸ナトリウム1.64wt%組成物を以下のように調製した：

【0112】

プルラン(20.0g)およびアルギン酸ナトリウム(2.0g)を脱イオン水(100mL)に加え、この混合物を終夜平衡化させた。この手順の間、混合物に薬学的に活性な物質を加えてもよい。

【0113】

本発明によるフィルムは、0.5mmゲートを有するCAMAG手動コーターを用いてゲルを適切な裏紙で被覆したガラスプレートに塗布することによって調製した。得られたフィルムをファンオープン中65で25分間乾燥し、次いで25kGyまたは40kGyで照射した。

【0114】

口内に置かれたとき、再水和フィルムは速やかに溶解し、分散する低粘度溶液をもたらした。

【手続補正書】

【提出日】平成16年8月10日(2004.8.10)

10

20

30

40

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

摂取者の口内に置かれたときに低粘度溶液をもたらす剤形を調製する方法であって、

(a) (i) 組成物に 3.5 ~ 4.0 の範囲の pH を与える適当な揮発性酸または不揮発性酸；および

(ii) 酵素プルラナーゼまたはアルギン酸リアーゼの一方または両方

を追加として含む、プルラン 70 wt % 以下、アルギン酸ナトリウム 5.0 wt % 以下および 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；

(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および

(c) 前記剤形を乾燥させて、摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたらすステップ

を含む方法。

【請求項 2】

(a) pH が 3.5 ~ 4.0 の範囲であり、前記 pH が、適当な揮発性酸の添加によって得られる、プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；

(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および

(c) 酸を揮発させ、摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたらすような条件下で前記剤形を乾燥させるステップ

を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記揮発性酸が、塩酸、酢酸、またはギ酸である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

(a) pH が 3.5 ~ 4.0 の範囲であり、前記 pH が、唾液刺激剤ではない適当な不揮発性酸の添加によって得られる、プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；

(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および

(c) 前記剤形を乾燥させて、唾液の緩衝効果にさらしたときに摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたらすステップ

を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記不揮発性酸が、アスパルテーム、アスパラギン酸、安息香酸、グルコン酸、グルタミン酸、リン酸、サッカリン、またはソルビン酸である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記剤形が、口内で pH 4.0 以上まで緩衝される、請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記組成物の pH を、ステップ (a) で pH 3.5 に調整する、請求項 2 から 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

(a) 酵素プルラナーゼおよびアルギン酸リアーゼの一方または両方を追加として含む、プルラン、アルギン酸ナトリウムおよび 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；

(b) まだ粘性がある間に前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；および

(c) 前記剤形を乾燥させて、摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたら

すステップ

を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

摂取者の口内に置かれたときに低粘度溶液をもたらす剤形を調製する方法であって、

(a) ブラン 70 wt % 以下、アルギン酸ナトリウム 5.0 wt % 以下および 1 種または複数の薬学的に活性な物質を含む水和ポリマー組成物を調製するステップ；

(b) 前記組成物を剤形の形状にキャストするステップ；

(c) 前記剤形を乾燥させるステップ；および

(d) 線を用いて前記剤形を照射して、摂取者の口内で速やかに溶解し、分散する形態をもたらすステップ

を含む方法。

【請求項 10】

前記照射が 25 kGy または 40 kGy の量である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

摂取者の口内で得られた剤形の溶解後に生成した溶液の粘度が、ステップ (a) で形成した組成物の粘度の 80 % 未満である、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

ステップ (c) を、ファンオープン中、50 ~ 80 の温度で 15 ~ 90 分間実施する、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

ステップ (c) を、コーティング機中、20 ~ 150 の温度で実施する、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

請求項 1 から 13 のいずれかに記載の方法によって得られる剤形。

【請求項 15】

ブランが 5 ~ 45 wt % の量で存在する、請求項 14 に記載の剤形。

【請求項 16】

ブランが 15 ~ 25 wt % の量で存在する、請求項 15 に記載の剤形。

【請求項 17】

ブランが 20 wt % の量で存在する、請求項 16 に記載の剤形。

【請求項 18】

アルギン酸ナトリウムが 0.1 ~ 2.5 wt % の量で存在する、請求項 14 に記載の剤形。

【請求項 19】

アルギン酸ナトリウムが 0.5 wt % の量で存在する、請求項 18 に記載の剤形。

【請求項 20】

前記薬学的に活性な物質が、

抗コレステロール薬；

下痢止め；

鎮吐薬；

抗真菌薬；

抗ヒスタミン剤；

抗感染薬（抗菌剤を含む）；

抗炎症薬；

抗寄生虫剤；

抗パーキンソン病薬；

下熱剤（鎮痛解熱薬を含む）；

鎮咳薬 / 咳止め；

気管支拡張薬；

食欲刺激薬；

心臓血管薬（抗高血圧症薬を含む）；
うっ血除去薬；
胃障害を治療する薬剤；
腎不全用の薬剤；
CNS機能を選択的に改変する薬剤；
去痰薬；
一般的な非選択的CNS抑制薬；
一般的な非選択的CNS興奮薬；
H₂拮抗薬；
麻薬性鎮痛薬；
非ステロイド系抗炎症薬；
経口インシュリン；
PDE5阻害剤；
プロトンポンプ阻害剤；
精神薬理学的薬剤；または
創傷治癒薬

である、請求項14から19のいずれかに記載の剤形。

【請求項21】

前記薬学的に活性な物質が、イブプロフェン、イベルメクチン、または任意の形態のエレトリプタンである、請求項20に記載の剤形。

【請求項22】

前記薬学的に活性な物質が、臭化水素酸エレトリプタン（レルパックス（商標））またはヘミ硫酸エレトリプタンである、請求項21に記載の剤形。

【請求項23】

前記薬学的に活性な物質が0.1～75% w/wの濃度で存在する、請求項14から22のいずれかに記載の剤形。

【請求項24】

前記薬学的に活性な物質が口腔ヘルスケア製品である、請求項14から23のいずれかに記載の剤形。

【請求項25】

前記口腔ヘルスケア製品が、1種または複数の脱臭剤、抗菌剤、または唾液刺激薬である、請求項24に記載の剤形。

【請求項26】

前記口腔ヘルスケア製品が0.1～15% w/wの濃度で存在する、請求項24または25に記載の剤形。

【請求項27】

フィルムの形態である、請求項14から26のいずれかに記載の剤形。

【請求項28】

経口摂取できる、請求項14から27のいずれかに記載の剤形。

【請求項29】

ヒトまたは動物への使用に適した、請求項14から28のいずれかに記載の剤形。

【 国際調査報告 】

| |
|--------------------|
| REVISED VERSION |
|--------------------|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International Application No PCT/IB 03/03244 |
|---|

| | | |
|---|---|-----------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/70 A61K7/00 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| P,X | WO 03/030881 A (KOSMOS PHARMA ;YANG ROBERT K (US); FUISZ RICHARD C (US)) 17 April 2003 (2003-04-17) page 3, line 20 - line 32 page 5, line 9 - line 29 page 13, line 18 - page 14, line 8 example 5; table 1 | 1-29 |
| P,X | US 2003/107149 A1 (YANG ROBERT K ET AL) 12 June 2003 (2003-06-12) paragraphs [0016] - [0058] paragraphs [0082], [0083] paragraph [0087] - paragraph [0089] ----- -/-- | 1-29 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 23 January 2004 | Date of mailing of the international search report 02.02.2004 | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Giménez Miralles, J | |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/IB 03/03244

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 00/18365 A (WARNER LAMBERT CO) 6 April 2000 (2000-04-06) cited in the application page 5, line 18 - page 6, line 4 page 9, line 15 - page 10, line 11 page 23, line 15 - page 24, line 19 page 26, line 16 - page 30, line 5 example 20 ----- | 1-29 |
| Y | WO 01/070194 A (WARNER LAMBERT CO) 27 September 2001 (2001-09-27) cited in the application page 8, line 12 - line 24 page 9, line 9 - line 16 page 10, line 2 - line 5 examples ----- | 1-29 |
| Y | US 5 518 902 A (MIYAKE TOSHIO ET AL) 21 May 1996 (1996-05-21) examples B-8 ----- | 1-29 |
| Y | EP 0 256 611 A (SQUIBB JAPAN ;NAGAI INT BUILDING (JP)) 24 February 1988 (1988-02-24) page 7, line 21 - page 10, line 3 examples 4,5 ----- | 1-29 |
| A | WO 02/43657 A (CHAPEDELAINE ALBERT H ;DZIJA MICHAEL J (US); BARKALOW DAVID G (US)) 6 June 2002 (2002-06-06) page 6, line 18 - page 7, line 10 example 9 ----- | 1-29 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 03/03244

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|----|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 03030881 | A | 17-04-2003 | US 2003107149 A1 | 12-06-2003 |
| | | | WO 03030881 A1 | 17-04-2003 |
| | | | WO 03030882 A1 | 17-04-2003 |
| | | | WO 03030883 A1 | 17-04-2003 |
| | | | IE 20030269 A1 | 15-10-2003 |
| US 2003107149 | A1 | 12-06-2003 | WO 03030881 A1 | 17-04-2003 |
| | | | WO 03030882 A1 | 17-04-2003 |
| | | | WO 03030883 A1 | 17-04-2003 |
| WO 0018365 | A | 06-04-2000 | AU 6059399 A | 17-04-2000 |
| | | | BR 9914064 A | 19-06-2001 |
| | | | CA 2339353 A1 | 06-04-2000 |
| | | | CN 1321080 T | 07-11-2001 |
| | | | EE 200100186 A | 15-08-2002 |
| | | | EP 1115372 A2 | 18-07-2001 |
| | | | ID 27740 A | 26-04-2001 |
| | | | JP 2002525306 T | 13-08-2002 |
| | | | NO 20011476 A | 22-03-2001 |
| | | | US 2003008008 A1 | 09-01-2003 |
| | | | WO 0018365 A2 | 06-04-2000 |
| | | | US 2003054034 A1 | 20-03-2003 |
| | | | US 2003206941 A1 | 06-11-2003 |
| | | | US 2003211136 A1 | 13-11-2003 |
| | | | US 2003206942 A1 | 06-11-2003 |
| | | | US 2001022964 A1 | 20-09-2001 |
| WO 0170194 | A | 27-09-2001 | AU 2972001 A | 03-10-2001 |
| | | | BR 0109378 A | 03-06-2003 |
| | | | CA 2402988 A1 | 27-09-2001 |
| | | | CN 1419441 T | 21-05-2003 |
| | | | CZ 20023108 A3 | 16-04-2003 |
| | | | EP 1267829 A1 | 02-01-2003 |
| | | | HU 0300035 A2 | 28-05-2003 |
| | | | JP 2003527410 T | 16-09-2003 |
| | | | NO 20024513 A | 20-09-2002 |
| | | | NZ 520961 A | 31-10-2003 |
| | | | SK 13432002 A3 | 03-06-2003 |
| | | | WO 0170194 A1 | 27-09-2001 |
| US 5518902 | A | 21-05-1996 | JP 3232488 B2 | 26-11-2001 |
| | | | JP 6065302 A | 08-03-1994 |
| | | | AU 673151 B2 | 31-10-1996 |
| | | | AU 3397893 A | 24-02-1994 |
| | | | CA 2090953 A1 | 21-02-1994 |
| | | | DE 69329321 D1 | 05-10-2000 |
| | | | DE 69329321 T2 | 08-02-2001 |
| | | | EP 0586034 A2 | 09-03-1994 |
| | | | KR 261881 B1 | 15-07-2000 |
| | | | KR 265209 B1 | 15-09-2000 |
| EP 0256611 | A | 24-02-1988 | CA 1313620 C | 16-02-1993 |
| | | | EP 0256611 A1 | 24-02-1988 |
| | | | JP 2541573 B2 | 09-10-1996 |
| | | | JP 63152311 A | 24-06-1988 |
| WO 0243657 | A | 06-06-2002 | AU 1778902 A | 11-06-2002 |
| | | | CA 2428445 A1 | 06-06-2002 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 03/03244

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 0243657 | A | EP 1337148 A2 | 27-08-2003 |
| | | WO 0243657 A2 | 06-06-2002 |
| | | US 2002131990 A1 | 19-09-2002 |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | | F I | テーマコード(参考) |
|----------------------|------------------|----------------|------------|
| A 6 1 K 47/16 | (2006.01) | A 6 1 K 47/16 | |
| A 6 1 K 47/22 | (2006.01) | A 6 1 K 47/22 | |
| A 6 1 K 47/36 | (2006.01) | A 6 1 K 47/36 | |
| A 6 1 P 1/00 | (2006.01) | A 6 1 P 1/00 | |
| A 6 1 P 1/02 | (2006.01) | A 6 1 P 1/02 | |
| A 6 1 P 31/04 | (2006.01) | A 6 1 P 31/04 | |
| C 0 7 D 403/06 | (2006.01) | C 0 7 D 403/06 | |
| C 0 7 H 17/08 | (2006.01) | C 0 7 H 17/08 | L |

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 リサ スザンヌ ベニー

イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

F ターム(参考) 4C057 BB03 DD01 KK25
4C063 AA01 BB03 CC06 DD03 EE01
4C076 AA89 BB01 BB22 CC01 CC05 CC50 DD23 DD26 DD38 DD41
DD43 DD45 DD51 EE36 EE41 FF06 FF33 GG11
4C086 AA01 AA02 BC13 CA03 EA14 GA07 MA03 MA05 MA34 MA52
MA57 NA10 ZA08 ZB11
4C206 AA01 AA02 DA24 MA03 MA05 MA54 MA72 NA10 ZA08 ZB11