

(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2017-537127

(P2017-537127A)

(43) 公表日 平成29年12月14日(2017.12.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-530751 (P2017-530751)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月9日 (2015.12.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年8月8日 (2017.8.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/064806
 (87) 国際公開番号 W02016/094567
 (87) 国際公開日 平成28年6月16日 (2016.6.16)
 (31) 優先権主張番号 62/089,676
 (32) 優先日 平成26年12月9日 (2014.12.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511051177
 モノソル アールエックス リミテッド
 ライアビリティ カンパニー
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
 7059 ウォーレン テクノロジー ド
 ライヴ 30
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

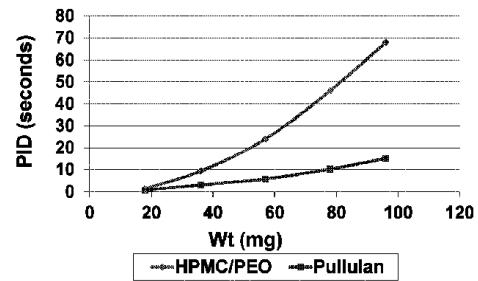
(54) 【発明の名称】 線状多糖をベースとするフィルム製品

(57) 【要約】

製造中に大きく、かつ/又は重いフィルムストリップ又はシート形態で成形でき、続いて一様な投薬単位に切断でき、それぞれの投薬単位が含量で一様であり、かつその中に分布された線状多糖、例えば、プルラン、可塑剤、及び活性成分を有する、経口送出に特に適した、フィルム製品。

【選択図】 図 1

Polymer Type PID Comparison



Examples 23-32

FIGURE 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a. 少なくとも一種の線状多糖、
- b. 治療有効量の少なくとも一種の活性成分、及び
- c. 少なくとも一種の可塑剤

を含むフィルム製品。

【請求項 2】

少なくとも一種の活性成分が抗菌薬、非ステロイド抗炎症薬、鎮咳薬、鬱血除去薬、抗ヒスタミン薬、去痰薬、下痢止め薬、H₂アンタゴニスト、プロトンポンプ阻害薬、一般非選択的CNS鎮静剤、一般非選択的CNS刺激薬、選択的CNS機能調節薬、抗パーキンソン薬、
10 麻酔薬、鎮痛薬、勃起機能不全治療活性物質、PDE5阻害薬、解熱薬、精神薬理学的薬物及びこれらの組み合わせからなる群から選ばれる、請求項 1 記載のフィルム製品。

【請求項 3】

少なくとも一種の活性成分が勃起機能不全治療活性物質である、請求項 1 記載のフィルム製品。

【請求項 4】

少なくとも一種の線状多糖がアルファ 1, 4 及び / 又はアルファ 1, 6 グリコシド結合を有する多糖である、請求項 1 記載のフィルム製品。

【請求項 5】

少なくとも一種の線状多糖がプルラン、エルシナン、及びこれらの組み合わせからなる
20 群から選ばれる、請求項 1 記載のフィルム製品。

【請求項 6】

更に付加的なフィルム形成ポリマーを含む、請求項 1 記載のフィルム製品。

【請求項 7】

付加的なフィルム形成ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、トラガカントガム、グアーガム、アカシアガム、アラビアガム、澱粉、ゼラチン、及びこれらの組み合わせからなる群から選ばれる、請求項 6 記載
30 のフィルム製品。

【請求項 8】

可塑剤がキシリトール、グリセリン、又はこれらの組み合わせである、請求項 1 記載のフィルム製品。

【請求項 9】

i) フィルム製品が全ポリマー含量を含み、ii) 可塑剤がキシリトールであり、かつiii) キシリトールがキシリトール及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約10質量%～約40質量%の量で存在する、請求項 1 記載のフィルム製品。

【請求項 10】

i) フィルム製品が全ポリマー含量を含み、ii) 可塑剤がキシリトール及びグリセリンの組み合わせであり、かつiii) グリセリンの量が質量基準でおよそキシリトールの量以下であり、かつiii) グリセリン及びキシリトールの組み合わせがキシリトール、グリセリン、及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約40質量%以下の量で存在する、請求項 1 記載のフィルム製品。
40

【請求項 11】

i) フィルム製品が全ポリマー含量を含み、ii) 可塑剤がグリセリンであり、かつiii) グリセリンがキシリトール及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約15質量%～約22.5質量%の量で存在する、請求項 1 記載のフィルム製品。

【請求項 12】

i) フィルム製品が全ポリマー含量を含み、ii) 可塑剤がグリセリンであり、かつiii) グ
50

リセリンがキシリトール及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約18質量%～約21質量%の量で存在する、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項13】

更に酸を含む、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項14】

クエン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、アスコルビン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、及びこれらの組み合わせからなる群から選ばれた酸を更に含む、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項15】

クエン酸を更に含み、i)フィルム製品が全ポリマー含量を含み、ii)可塑剤がキシリトールであり、iii)クエン酸の量が質量基準でおよそキシリトールの量以下であり、かつiv)キシリトールがキシリトール及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約10質量%～約40質量%の量で存在する、請求項1記載のフィルム製品。 10

【請求項16】

クエン酸を更に含み、i)フィルム製品が全ポリマー含量を含み、ii)可塑剤がキシリトール及びグリセリンの組み合わせであり、かつiii)グリセリン、キシリトール、及びクエン酸の組み合わせがキシリトール、グリセリン、及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約45質量%以下の量で存在する、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項17】

フィルム製品の合計質量を基準として約5質量%未満の水を含む、請求項1記載のフィルム製品。 20

【請求項18】

フィルム製品の合計質量を基準として約2質量%未満の水を含む、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項19】

活性成分の量がフィルム製品の乾燥質量を基準として約40質量%以上である、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項20】

活性成分の量がフィルム製品の乾燥質量を基準として約50質量%以上である、請求項1記載のフィルム製品。 30

【請求項21】

活性成分の量がフィルム製品の乾燥質量を基準として約55質量%以上である、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項22】

活性成分の量がフィルム製品の乾燥質量を基準として約60質量%以上である、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項23】

約1秒～約60秒の部分浸漬溶解時間を有する、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項24】

約2秒～約30秒の部分浸漬溶解時間を有する、請求項1記載のフィルム製品。 40

【請求項25】

約2秒～約10秒の部分浸漬溶解時間を有する、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項26】

約10秒～約30秒の部分浸漬溶解時間を有する、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項27】

約0.8N/mm以上の引張強さを有する、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項28】

約1N/mm以上の引張強さを有する、請求項1記載のフィルム製品。

【請求項29】

a. ブラン、

- b. 治療有効量のシルデナフィル又はその医薬上許される塩、及び
- c. 少なくとも一種の可塑剤

を含むフィルム製品。

【請求項30】

- a. 少なくとも一種の線状多糖、
- b. 治療有効量のプレガバリン、及び
- c. 少なくとも一種の可塑剤

を含むフィルム製品。

【請求項31】

- a. プルラン、
- b. 治療有効量のタダラフィル、及び
- c. 少なくとも一種の可塑剤

を含むフィルム製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は2014年12月9日に提出された米国仮特許出願第62/089,676号の利益を主張する。

本発明は特に経口送出に適している、医薬フィルム製品に関するものであり、これらは製造中に大きく、かつ/又は重いフィルムストリップ又はシートに形成でき、続いて一般的な投薬単位に切断することができ、それぞれの投薬単位は活性含量で一様であり、かつその中にポリマープラットフォームとしての線状多糖、例えば、プルラン、可塑剤、その他のフィルム形成賦形剤、及び活性成分を分布している。

【背景技術】

【0002】

プルランは比較的高い分子量のポリマーであり、しかもその高い水溶性のために低粘度及び高い固体配合量を有する。例えば、30 の水中の200,000ダルトンの平均分子量を有するプルランの10%の固形分の溶液は130-180センチポイズの粘度を有する。プルランでつくられたフィルムは迅速に溶解する傾向がある。しかしながら、プルランはまたそれが高速混合装置で製造される場合に幾つかのネガティブな性質を有する。単独で使用されると、それは脆く、しかもショック感受性を有し、可塑化される場合に、十分な可塑剤を製剤に混入してフィルムが粘着性にならずにショック感受性を減少又は排除することが困難である。これらの不利な性質を回避するために、水が澱粉、キサンタン及びゲランガムとともに、またこれらを用いずに可塑剤としてしばしば使用される。フィルムは5-10%程度多いくらいに比較的多量の水分をフィルム中に残して乾燥される。しかしながら、高い含水量はフィルムストリップの水活性を増大することができ、こうして微生物増殖の繁殖地になり得る。また、水(含水量)はこのような製剤から経時蒸発する傾向があり、フィルムが熟成するにつれて可塑剤(水)の損失が完成フィルムの脆性をもたらす。

低粘着性、ショック感受性がないこと及び脆性がないことは経口可溶性フィルムについての丈夫な“製造品質”ポリマー製剤の全ての重要な物理的屬性である。製造された経口可溶性フィルムウェブは乾燥、スリット化、貯蔵及び包装の製造工程中に多くの単位操作を受ける。不適当な接着特性又はリリース特性を有するフィルムウェブは製造方法を停止させる包装ラインの目詰まりをもたらす。同目詰まりは脆いあらゆるフィルムウェブで生じる。ショック感受性はまた特にフィルムスリット化プロセス中に、フィルムウェブの重要な屬性である。何とならば、ショック感受性フィルムウェブが破損をナイフの方向に伝播する(これはきれいかつ均等に切断されたような紙をもたらす)のではなく、壊れたガラスのようなひび割れ、及び破砕を経験するからであろう。これは使用できない製品及び失速された低収率の製造方法をもたらす。

【0003】

10

20

30

40

50

自立線状多糖（例えば、グルカン）フィルム、例えば、プルラン及びエルシナンからつくられたものが、パッケージング及び包装だけでなく、その他の使用のための、食用又は摂取可能な成分の送付（例えば、市販の通気フィルム）に有益であると知られている。例えば、Haijiyaらの米国特許第4,562,020号はグルカン水溶液から形成されるこのような自立グルカンフィルムの連続製造方法を開示しており、それによりその溶液がコロナ処理されたプラスチックコンベヤベルトの上に付着され、空気乾燥されてフィルムを形成する。

Haijiyaらの米国特許第4,927,636号は水中の低下された溶解性を有するプルランフィルムを開示している。これらのフィルムはプルラン及びポリエチレングリコール（PEG）の組み合わせ（これらは“会合錯体”を生成してこの効果を生じる）からつくられる。400~10,000ダルトンの分子量範囲内のポリエチレングリコールが有益と開示されている。プルラン対PEGの比が1重量部（pbw）のプルラン対0.01~100重量部（pbw）のPEGであると開示されている。この特許はその他の水溶性ポリマーと組み合わせたプルランが溶解性を低下し、水性プルランの接着性及び粘着性を低下するのに有益なこのような会合錯体を生成しないと開示している。

Ozakiらの米国特許第5,411,945号は85:15~65:35のプルラン/糖類の比のプルランと単糖類又は低分子量のオリゴ糖の組み合わせからつくられたプルランバインダー組成物を開示している。これらのフィルムは徐々に溶解性であると開示されている。

Ozakiらの米国特許第5,518,902号はプルランを生成し得る微生物を10-20w/v%の多糖を含む栄養培地中で、栄養培地の粘度を30cpsより下に調節しながら、2.0を越えるが、4.0より高くないpHで培養してプルランを生成することによりつくられた高プルラン含量の製品を開示している。

Leungらの米国特許出願公開第2001/0022964A1はプルランからつくられ、抗菌有効量のエッセンシャルオイルを含む食用フィルムを開示している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

種々の活性医薬成分がフィルム中に含まれてもよいが、プルランフィルムで典型的であるように、使用されるプルランの含量が非常に高く、しかも薬物配合量が非常に低い。加えて、種々のポリマーがプルランに加えてフィルム形成剤として使用されるかもしれない。

高含量の活性医薬成分、例えば、医薬物質及び/又は化粧品物質を含むことができ、かつ比較的低いプルラン含量を有するプルランからつくられたフィルム製品を有することが望ましいであろう。また、高速の製造及びパッケージング単位操作に耐えるのに十分に丈夫であり、かつパッケージング操作後に経時で可撓性に留まるであろうプルランを含む“製造品質”フィルム製品を製造することが望ましいであろう。また、製造スケール及びパッケージされた単位中の両方で、活性医薬成分含量の一様性を有する水溶性かつ/又は分散性の、食用フィルムを提供することが有利であり、それにより最終単位用量フィルム製品の活性含量が活性医薬成分の所望のレベルから10%以下で変化する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は高められた可撓性、構造保全性、一様性を有し、かつ幾つかの生体表面、特に粘膜表面、例えば、口（即ち、舌下、舌、頬、及び歯肉）環境、肛門環境、膣環境、眼環境、鼻環境、耳環境、眼科環境、及び腹腔環境で見られる粘膜表面；例えば、手術中、又は外科手術が完結された後に所望の量の活性物質を送出するために手術後に適所に置かれた、皮膚表面又は生体内の、傷の表面；器官（即ち、腎臓、肺、肝臓、心臓等）の表面、及びその他の同様の表面を含むもののいずれかと接触して置かれる時に5分未満の崩壊時間及び/又は溶解時間を有する低ポリマー含量の、高医薬及び/又は化粧品活性物質含量の経口の溶解可能なフィルムを得ようと探求する。或る場合には、本発明のフィルム製品において、4倍~5倍多いフィルム質量が従来のポリマーフィルム製剤と較べた場合に同様の部分浸漬溶解（PID）時間を維持しつつ同じサイズのフィルム（面積）に配合し得る

。

実施態様において、本発明のフィルムが約4分未満、約3分未満、約2分未満、約1.5分未満、1分未満、約45秒未満、約30秒未満、約20秒未満、約15秒未満、約10秒未満、又は約5秒未満の崩壊時間及び/又は溶解時間を有する。実施態様において、崩壊時間及び/又は溶解時間が約5秒から約5分まで、約10秒から約4分まで、約15秒から約2分まで、約20秒から約1.5分まで、約30秒から約90秒まで、又は約5秒から約1分までの範囲である。

本発明の一実施態様において、a.少なくとも一種の線状多糖、b.治療有効量の少なくとも一種の活性成分、及びc.少なくとも一種の可塑剤を含むフィルム製品が提供される。

本発明の更なる実施態様において、a.プルラン、b.治療有効量のシルデナフィル又はその医薬上許される塩、及びc.少なくとも一種の可塑剤を含むフィルム製品が提供される。

本発明の一実施態様において、a.プルラン、b.治療有効量のプレガバリン、及びc.少なくとも一種の可塑剤を含むフィルム製品が提供される。

本発明の一実施態様において、a.プルラン、b.治療有効量のタダラフィル、及びc.少なくとも一種の可塑剤を含むフィルム製品が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】比較フィルム組成物（HPMC/PEO）及び本発明のフィルム製品（プルラン）についての部分浸漬溶解時間の比較を示す。

【図2】比較フィルム組成物及び本発明のフィルム製品についての部分浸漬溶解時間データを示し、フィルムの一層大きい質量についての部分浸漬溶解時間の外挿を含む。

【図3】50mgのバイアグラTM錠剤を投与された個々のイヌについての血漿シルデナフィルレベルを示す。

【図4】50mgの塩基均等量のシルデナフィルクエン酸塩を含む本発明のフィルム製品を投与された個々のイヌについての血漿シルデナフィルレベルを示す。

【図5】ゼラチンカプセル中に50mgの塩基均等量のシルデナフィルクエン酸塩を含む本発明のフィルム製品を投与された個々のイヌについての血漿シルデナフィルレベルを示す。

【図6】50mgの塩基均等量のシルデナフィルレジネートを含む本発明のフィルム製品を投与された個々のイヌについての血漿シルデナフィルレベルを示す。

【図7】50mgのバイアグラTM錠剤を投与されたイヌについての平均血漿シルデナフィルレベルを示す。

【図8】50mgの塩基均等量のシルデナフィルクエン酸塩を含む本発明のフィルム製品を投与されたイヌについての平均血漿シルデナフィルレベルを示す。

【図9】ゼラチンカプセル中に50mgの塩基均等量のシルデナフィルクエン酸塩を含む本発明のフィルム製品を投与されたイヌについての平均血漿シルデナフィルレベルを示す。

【図10】50mgの塩基均等量のシルデナフィルレジネートを含む本発明のフィルム製品を投与されたイヌについての平均血漿シルデナフィルレベルを示す。

【図11】投与から投与の10時間後までの50mgのバイアグラTM錠剤を投与されたイヌ、50mgの塩基均等量のシルデナフィルクエン酸塩を含む本発明のフィルム製品を投与されたイヌ、ゼラチンカプセル中に50mgの塩基均等量のシルデナフィルクエン酸塩を含む本発明のフィルム製品を投与されたイヌ、及び50mgの塩基均等量のシルデナフィルレジネートを含む本発明のフィルム製品を投与されたイヌについての平均血漿シルデナフィルレベルの比較を示す。

【図12】投与から投与の2.5時間後までの50mgのバイアグラTM錠剤を投与されたイヌ、50mgの塩基均等量のシルデナフィルクエン酸塩を含む本発明のフィルム製品を投与されたイヌ、及びゼラチンカプセル中に50mgの塩基均等量のシルデナフィルクエン酸塩を含む本発明のフィルム製品を投与されたイヌについての平均血漿シルデナフィルレベルの比較を示す。

【図13】初期の、及び25%及び60%の相対湿度又は40%及び75%の相対湿度で4週までにわたって貯蔵されたシルデナフィルクエン酸塩フィルムからのシルデナフィルについて

10

20

30

40

50

の溶解プロフィールを示す。

【発明を実施するための形態】

【0007】

“線状多糖”という用語はグリコシド結合により互いに結合された単糖類の長鎖を含み、かつ実質的に線状の構造を有するポリマー化合物を意味する。本明細書に使用される“多糖”は一緒に結合された2個より多い単糖類を含むあらゆる分子を含んでもよい。本発明の局面において、線状多糖はアルファ1,4グリコシド結合及びアルファ1,6グリコシド結合を含む多糖である

本発明の線状多糖は低いガラス転移温度(室温未満)を有することが好ましい。例えば、プルラン、デキストロース、及びアミロースについてのガラス転移温度はそれぞれ-73、-94、及び-59である。特に、本発明の好ましい多糖は(1-4グリコシド結合)及び(1-4グリコシド結合)を有し、これらが格別の回転自由度を与える。(1-4グリコシド結合)が線状又は延伸鎖配座で有利とされ、好ましい。何とならば、それらが(1-4グリコシド結合)と関連するらせん形の配座及びそれに伴う半結晶性構造に抵抗するからである。いずれの場合にも、低ガラス転移温度が可撓性の、製造可能なフィルムについての機械的保全性を与えつつ、高度に配合されたフィルムに十分な自由体積を与える。

本発明における使用のための線状多糖はグルカンを含む。本明細書に使用される“グルカン”はグリコシド結合により互いに結合されたD-グルコース単糖類の多糖を意味する。

【0008】

本発明に有益なグルカンはプルラン及びエルシナンを含む。これらの物質は反復マルトトリオース単位を実質的に含み、種アウレオパシジウム・プルランス又は属エルシノの株を通気及び攪拌条件下で糖を含む栄養培地で培養することにより生成される。細胞デブリが除去され、得られる上澄みが精製され、濾過されて得られるグルカンを生じる。グルカンの分子量は広く変化してもよいが、一般に約8,000ダルトンから2,000,000ダルトンよりも大きいまでの分子量を有すると称される等級で市販される。本発明のグルカンは好ましくは約25,000ダルトン~約500,000ダルトン、更に好ましくは約50,000ダルトン~約200,000ダルトンの分子量を有すると称される。これらの等級は分子量のブレンドであり、絶対値ではないことが良く理解されている。

本発明の局面において、線状多糖がマルトース1,4、ラフィノース1,6、メイビオース1,6、ラルトトリオース1,4、マルトトリオース1,4、マルトテトラロース1,4、マルトペンタロース1,4、線状デキストリン1,4、線状デキストリン1,6、又はこれらの組み合わせである。

線状多糖は全組成物の約75質量%までの量、望ましくは全組成物の約40質量%までの量で存在してもよい。本発明の局面において、線状多糖が全組成物の約10質量%~約35質量%の量で存在してもよい。本発明のその他の局面において、線状多糖が全組成物の約15質量%~約25質量%の量で存在してもよい。本発明の局面において、線状多糖が全組成物の約18%の量で存在してもよい。

本発明のフィルム製品は更に付加的なフィルム形成ポリマーを含んでもよい。一種以上の付加的なフィルム形成ポリマーが水溶性ポリマー、水膨潤性ポリマー、水混和性ポリマー、水分散性ポリマー、又は水溶性ポリマー、水膨潤性ポリマー、水混和性ポリマー、もしくは水分散性ポリマーの一種以上の組み合わせであってもよい。付加的なフィルム形成ポリマーがセルロース又はセルロース誘導体を含んでもよい。有益な水溶性ポリマーの特別な例として、ポリエチレンオキサイド(PEO)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、トラガカントガム、グアーガム、アカシアガム、アラビアガム、ポリアクリル酸、メチルメタクリレートコポリマー、カルボキシビニルコポリマー、澱粉、ゼラチン、及びこれらの組み合わせが挙げられ

るが、これらに限定されない。有益な水混和性ポリマー又は水分散性ポリマーの特別な例として、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（“HPMCA”）、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0009】

本明細書に使用される“水溶性ポリマー”という表現及びこれらの別型は水に少なくとも部分的に可溶性であり、望ましくは水に完全に、又は主に可溶性であり、又は水を吸収するポリマーを表す。水を吸収するポリマーは“水膨潤性ポリマー”であるとしばしば称される。本発明に有益な物質は室温及びその他の温度、例えば、室温を超える温度で水溶性又は水膨潤性であってもよい。更に、これらの物質は大気圧未満の圧力で水溶性又は水膨潤性であってもよい。望ましくは、水溶性ポリマーが少なくとも20質量%の水吸収を有して水溶性又は水膨潤性であってもよい。25質量%以上の水吸収を有する水膨潤性ポリマーがまた有益である。このような水溶性ポリマーから形成された本発明のフィルム又は剤形は体液との接触後に溶解性であるために十分に水溶性であることが望ましい。

本発明のフィルムへの混入に有益なその他の付加的なフィルム形成ポリマーは生分解性のポリマー、コポリマー、ブロックポリマー及びこれらの組み合わせを含む。上記基準を満たす既知の有益なポリマー又はポリマークラスの中に、ポリ(グリコール酸)(PGA)、ポリ(乳酸)(PLA)、ポリジオキサノン、ポリオキサレート、ポリ(-エステル)、ポリ酸無水物、ポリアセテート、ポリカプロラクトン、ポリ(オルトエステル)、ポリアミノ酸、ポリアミノカーボネート、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリ(アルキルシアノアクリレート)、並びにこれらの混合物及びコポリマーがある。付加的な有益なポリマーは、L-及びD-乳酸のステレオポリマー、ビス(p-カルボキシフェノキシ)プロパン酸とセバシン酸のコポリマー、セバシン酸コポリマー、カプロラクトンのコポリマー、ポリ(乳酸)/ポリ(グリコール酸)/ポリエチレングリコールコポリマー、ポリウレタンとポリ(乳酸)のコポリマー、ポリウレタンとポリ(乳酸)のコポリマー、-アミノ酸のコポリマー、-アミノ酸とカプロン酸のコポリマー、-ベンジルグルタメートとポリエチレングリコールのコポリマー、コハク酸とポリ(グリコール)のコポリマー、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシ-アルカノエート及びこれらの混合物を含む。2成分系及び3成分系が意図されている。

【0010】

有益なその他の特別な付加的なフィルム形成ポリマーは商品名メジソープ及びバイオデルとして市販されるものを含む。メジソープ物質はデラウェア州、ウィルミントンのデュポン社により市販され、一般に“ヒドロキシ酢酸を含むヒドロキシ-ポリマーとともに“プロパン酸、2-ヒドロキシ-ポリマー”を含む“ラクチド/グリコリドコポリマー”として同定される。4種のこのようなポリマーは338°F - 347°F (170 - 175)の範囲内の融点を有する100%ラクチドであると考えられる、ラクチド/グリコリド100L ; 437°F - 455°F (225 - 235)の範囲内の融点を有する100%ラクチドであると考えられる、ラクチド/グリコリド100L ; 338°F - 347°F (170 - 175)の範囲内の融点を有する85%ラクチド及び15%グリコリドであると考えられる、ラクチド/グリコリド85 / 15 ; 及び338°F - 347°F (170 - 175)の範囲内の融点を有する50%ラクチド及び50%グリコリドのコポリマーであると考えられる、ラクチド/グリコリド50 / 50を含む。ラクチド対グリコリドのその他の比を有するラクチド/グリコリドコポリマーがまた有益な付加的なフィルム形成ポリマーである。

バイオデル物質は化学的に異なる種々のポリ酸無水物のファミリーに相当する。

本発明の局面において、付加的なフィルム形成ポリマーが天然ポリマーである。

本発明の局面において、付加的なフィルム形成ポリマーが酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（“HPMCA”）である。

有益な付加的なフィルム形成ポリマーの好ましい例として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシ

メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、トラガカントガム、ローカスト・ビーンガム、えんどう豆澱粉、カラゲナン、タロ根ガム、グアーガム、アカシアガム、アラビアガム、澱粉、ゼラチン、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0011】

本発明のフィルム製品は線状多糖及びあらゆる付加的なフィルム形成ポリマー（存在する場合）を含む全ポリマー含量を含むであろう。

本発明のフィルム製品は更に医薬薬剤、薬物、ドラッグ、生物活性薬剤、化粧薬剤、及びこれらの組み合わせから選ばれた活性成分を含む。活性成分は意図される治療に有効なあらゆる所望の量で存在してもよい。活性成分が高配合量で含まれることが特に望ましく、しかも本発明の利点である。例えば、活性成分が全組成物の約65質量%までの量で存在してもよい。本発明の局面において、活性成分が全組成物の約40質量%以上、45質量%以上、50質量%以上、又は55質量%以上、又は60質量%以上の量で存在する。その他の局面において、活性成分が全組成物の約0.01質量%～約60質量%の量で存在する。

有益な薬物の例として、ace-阻害薬、抗アンギーナ薬物、抗不整脈剤、抗喘息薬、抗コレステロール薬、鎮痛薬、麻酔薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、抗糖尿病薬、抗下痢剤、解毒薬、抗ヒスタミン薬、抗高血圧薬、抗炎症薬、抗脂質薬、抗鬱薬、制吐薬、抗卒中薬、抗甲状腺製剤、抗腫瘍薬、抗ウイルス薬、アクネ薬、アルカロイド、アミノ酸製剤、鎮咳薬、抗尿酸血薬、抗ウイルス薬、同化剤、全身性及び非全身性の抗感染症薬、抗腫瘍形成薬、抗パーキンソン薬、抗リウマチ薬、食欲刺激薬、生物学的応答改善薬、血液改善薬、骨代謝調節薬、心血管薬、中枢神経系刺激薬、コリンエステラーゼ阻害薬、避妊薬、鬱血除去薬、食事サプリメント、ドーパミン受容体アゴニスト、子宮内膜症治療薬、酵素、勃起機能不全治療薬、受胎薬、胃腸薬、ホメオパシー軽減薬、ホルモン、高カルシウム血及び低カルシウム血治療薬、免疫調節薬、免疫抑制薬、片頭痛製剤、乗り物酔い治療、筋肉弛緩薬、肥満治療薬、骨多孔症製剤、分娩促進薬、副交感神経遮断薬、副交感神経様作用薬、プロスタグランジン、精神病治療薬、呼吸器薬、鎮静薬、喫煙停止助剤、交感神経遮断薬、震え製剤、尿道薬、血管拡張薬、緩下薬、制酸薬、イオン交換樹脂、解熱薬、食欲抑制薬、去痰薬、抗不安薬、抗潰瘍薬、抗炎症性物質、冠血管拡張薬、脳血管拡張薬、末梢血管拡張薬、向精神薬、刺激薬、抗高血圧薬、血管収縮薬、片頭痛治療薬、抗生物質、トランクライザー、抗精神病薬、抗腫瘍薬、血液凝固阻止薬、抗血栓薬、催眠薬、制吐剤、抗嘔吐薬、神経筋肉薬、高血糖薬及び低血糖薬、甲状腺製剤及び抗甲状腺製剤、利尿薬、抗痙攣薬、子宮弛緩薬、抗肥満薬、造血薬、抗喘息薬、咳抑制薬、粘液分解薬、DNA及び遺伝子改善薬、並びにこれらの組み合わせが挙げられる。

【0012】

勃起機能不全治療薬として、睾丸への血流を促進するための薬物、及び自律神経活動を行なうため、例えば、副交感神経（コリン作用性）活動を増大し、交感神経（アドレナリン作用性）活動を減少するための薬物が挙げられるが、これらに限定されない。有益な非限定経口ホスホジエステラーゼV型（PDE5）阻害薬として、シルденаフィル、例えば、パイアグラ（登録商標）、タダラフィル、例えば、シアリス（登録商標）、バルденаフィル、例えば、ラビトラ（登録商標）、アボモルヒネ、例えば、アププリマ（登録商標）、ヨヒムビン塩酸塩、例えば、アフロダイン（登録商標）、アルプロスタジル、例えば、カベルジェクト（登録商標）、フェントラミン、ウデナフィル、及びアバナフィルが挙げられる。その他の有益な薬物、例えば、アルギニン、PNTX2-6（クロドクシボグモ・トキシン）及びフォルスコリン並びにトラゾドンのようなセロトニンアゴニストは亜酸化窒素生成を増大することにより作用する。その他の有益な化合物として、中性エンドペプチダーゼの阻害により体の平滑筋組織を弛緩するように作用するもの、例えば、シアロルフィン（これはオピオルフィンである）が挙げられる。また、幹細胞の類吸収が本発明に有益である。遺伝子治療薬の使用がまた本発明における使用に可能な治療として想像される。

10

20

30

40

50

有益なシルデナフィルの中に、シルデナフィルクエン酸塩、シルデナフィル塩酸塩、シルデナフィルレジネート、シルデナフィル硫酸水素塩、シルデナフィル半硫酸塩、シルデナフィル半酒石酸塩、シルデナフィルエシレート、シルデナフィルフマル酸塩、シルデナフィル乳酸塩、シルデナフィル塩基、及びこれらの組み合わせがある。好ましいシルデナフィルはシルデナフィルクエン酸塩である。

【0013】

存在する場合、シルデナフィルがフィルム製品の合計質量を基準として約10質量%～約65質量%の量で含まれてもよい。本発明の局面において、シルデナフィルがフィルム製品の合計質量を基準として約20%～約65%の量で存在してもよい。本発明の局面において、シルデナフィルがフィルム製品の合計質量を基準として約40%～約65%の量で存在してもよい。本発明のその他の局面において、シルデナフィルがフィルム製品の合計質量を基準として約60%～約65%の量で存在してもよい。

10

本発明のその他の局面において、フィルム製品が投薬単位であり、シルデナフィルがシルデナフィル塩基約5ミリグラム～約200ミリグラムに等しい量、例えば、シルデナフィル塩基約25ミリグラム～約100ミリグラムに等しい量で投薬単位中に存在する。本発明のその他の局面において、フィルム製品が投薬単位であり、シルデナフィルがシルデナフィル塩基約25ミリグラム、約50ミリグラム、約70ミリグラム、又は約100ミリグラムに等しい量で投薬単位中に存在する。

本発明のフィルム製品のその他の局面において、活性成分がプレガバリンである。有益なプレガバリンの中に、プレガバリン酸、プレガバリン塩酸塩、プレガバリン臭化水素酸塩、プレガバリン硫酸水素塩、プレガバリンマンデレート、プレガバリンベシレート、プレガバリントシレート、及びこれらの組み合わせがある。好ましいプレガバリンはプレガバリン酸である。

20

存在する場合、プレガバリンがフィルム製品の合計質量を基準として約40質量%～約80質量%の量で含まれてもよい。本発明の局面において、プレガバリンがフィルム製品の合計質量を基準として約60%～約75%の量で存在してもよい。本発明の局面において、プレガバリンがフィルム製品の合計質量を基準として約65%～約75%の量で存在してもよい。

本発明のその他の局面において、フィルム製品が投薬単位であり、プレガバリンがプレガバリン酸約5ミリグラム～約300ミリグラムに等しい量、例えば、プレガバリン酸約25ミリグラム～約150ミリグラムに等しい量で投薬単位中に存在する。本発明のその他の局面において、フィルム製品が投薬単位であり、プレガバリンがプレガバリン酸約150ミリグラムに等しい量で投薬単位中に存在する。

30

【0014】

本発明のフィルム製品のその他の局面において、活性成分がタダラフィルである。存在する場合、タダラフィルがフィルム製品の合計質量を基準として約5質量%～約65質量%の量で含まれてもよい。本発明の局面において、タダラフィルがフィルム製品の合計質量を基準として約10%～約65%の量で存在してもよい。本発明の局面において、タダラフィルがフィルム製品の合計質量を基準として約20%～約65%の量で存在してもよい。本発明の局面において、タダラフィルがフィルム製品の合計質量を基準として約5%～約20%の量で存在してもよい。本発明のその他の局面において、タダラフィルがフィルム製品の合計質量を基準として約60%～約65%の量で存在してもよい。

40

本発明のその他の局面において、フィルム製品が投薬単位であり、タダラフィルが約1ミリグラム～約100ミリグラムの量、例えば、約2ミリグラム～約50ミリグラムの量、更に別の例では約5ミリグラムから約20ミリグラムまでの量で投薬単位中に存在する。本発明のその他の局面において、フィルム製品が投薬単位であり、タダラフィルが約5ミリグラム、約10ミリグラム、又は約20ミリグラムの量で投薬単位中に存在する。

本発明の局面において、本発明において使用される活性成分が制御された放出形態の本発明のフィルム組成物中に混入されてもよい。例えば、薬物の粒子がポリマー、例えば、それぞれアクアコートECD及びエウドラジットE-100の如きブランド名で市販される、エチルセルロース又はポリメタクリレートで被覆されてもよい。薬物の溶液がまたこ

50

のようなポリマー物質に吸収され、本発明のフィルム組成物に混入されてもよい。その他の成分、例えば、脂肪及びワックスだけでなく、甘味料及び/又は風味料がまたこのような制御された放出の組成物中に使用されてもよい。

【0015】

活性成分は味マスキング組成物を混入する迅速溶解剤形のための一様なフィルムと題する、PCT出願第PCT/US02/32594号(2002年9月27日に提出された、同じ名称の米国仮特許出願第60/414,276号(その全主題が参考として本明細書に含まれる)に基づく)に示されるように、フィルム組成物への混入の前に味マスキングされてもよい。

本発明における使用に意図される薬物活性成分の例として、制酸薬、H₂-アンタゴニスト、及び鎮痛薬が挙げられる、例えば、制酸薬は単独又は水酸化マグネシウム、及び/又は水酸化アルミニウムと組み合わせての成分炭酸カルシウムを使用して調製し得る。更に、制酸薬はH₂-アンタゴニストと組み合わせて使用し得る。

鎮痛薬として、オピエート及びオピエート誘導体、例えば、オキシコドン(オキシコンチン(登録商標)として市販される);イブプロフェン(モトリン(登録商標)、アドビル(登録商標)、モトリン・チルドレンズ(登録商標)、モトリンIB(登録商標)、アドビル・チルドレンズ(登録商標)、モトリン・インファンツ(登録商標)、モトリン・ジュニア(登録商標)、Ibu-2(登録商標)、プロプリナール(登録商標)、Ibu-200(登録商標)、ミドル・クランプ・フォーミュラ(登録商標)、プフェン(登録商標)、モトリン・ミグライン・ペイン(登録商標)、アッダプリン(登録商標)及びハルトラン(登録商標)として市販される)、アスピリン(エムピリン(登録商標)、エコトリン(登録商標)、ゲヌイン・バイエル(登録商標)、及びハーフプリン(登録商標)として市販される)、アセトアミノフェン(シラパブ・インファンツ(登録商標)、シラパブ・チルドレンズ(登録商標)、チレノール(登録商標)、チレノール・チルドレンズ(登録商標)、チレノール・エキストラ・ストレングス(登録商標)、チレノール・インファンツ・オリジナル(登録商標)、チレノール・インファンツ(登録商標)、チレノール・アースリチス(登録商標)、T-パインール(登録商標)、Q-パブ(登録商標)、セタフェン(登録商標)、ドロノ(登録商標)、チコレン(登録商標)、APAP(登録商標)及びアミノフェン(登録商標)として市販される)、及びこれらの組み合わせ(必要によりカフェインを含んでもよい)が挙げられる。その他の痛み軽減薬が本発明に使用されてもよく、メペリジン塩酸塩(デメロール(登録商標)として市販される)、カブサイシン(クテンザ(登録商標)として市販される)、モルヒネ硫酸塩及びナルトレキソン塩酸塩(エムベダ(登録商標)として市販される)、ヒドロモルフォン塩酸塩(ジラウジド(登録商標)として市販される)、プロボキシフェンナブシレート及びアセトアミノフェン(ダルボセット-N(登録商標)として市販される)、フェンタニル(デュラゲシク(登録商標)、オンソリス(登録商標)、及びフェントラ(登録商標)として市販される)、ヒアルロン酸ナトリウム(エウフレクサ(登録商標)として市販される)、アダリムマブ(フミラ(登録商標)として市販される)、スマトリプタンコハク酸塩(イミトレクス(登録商標)として市販される)、フェンタニル・イオンフォレチック(イオンシス(登録商標)として市販される)、オルフェナドリンクエン酸塩(ノルゲシク(登録商標)として市販される)、サリチル酸マグネシウム四水和物(ノバサル(登録商標)として市販される)、オキシモルフォン塩酸塩(オパナER(登録商標)として市販される)、メトカルパモール(ロパキシ(登録商標)として市販される)、カリソプロドール(ソマ(登録商標)として市販される)、トラマドール塩酸塩(ウルトラセット(登録商標)及びウルトラム(登録商標)として市販される)、モルヒネ硫酸塩(MSコンチン(登録商標)として市販される)、メタキサロン(スケラキシ(登録商標)として市販される)、オキシコドン塩酸塩(オキシコンチン(登録商標)として市販される)、アセトアミノフェン/オキシコドン塩酸塩(ペルコセット(登録商標)として市販される)、オキシコドン/アスピリン(ペルコダン(登録商標)として市販される)、ヒドロコドン重酒石酸塩/アセトアミノフェン(ピコジン(登録商標)として市販される)、ヒドロコドン重酒石酸塩/イブプロフェン(ピコプロフェン(登録商標)として市販される)、ネバフェナツ

10

20

30

40

50

ク（ネバナック（登録商標）として市販される）、及びブレガバリン（リリカ（登録商標）として市販される）が挙げられる。

【0016】

本発明は更にNSAIDの如き薬剤を含んでもよく、エトドラック（ロジン（登録商標）として市販される）、ケトロラクトロメタミン（アクラー（登録商標）又はアクバイル（登録商標）として市販される）、ナプロキセンナトリウム（アナプロクス（登録商標）、ナプロシン（登録商標）として市販される）、フルビプロフェン（アンサイド（登録商標）として市販される）、ジクロフェナックナトリウム/ミソプロストール（アースロテック（登録商標）として市販される）、セレコキシブ（セレプレックス（登録商標）として市販される）、スリンダック（クリノリル（登録商標）として市販される）、オキサ
10
プロジン（ダイプロ（登録商標）として市販される）、ピロキシカム（フェルデン（登録商標）として市販される）、インドメタシン（インドシン（登録商標）として市販される）、メロキシカム（モビック（登録商標）として市販される）、メフェナム酸（ボンステル（登録商標）として市販される）、トルメチンナトリウム（トレクチン（登録商標）として市販される）、コリンマグネシウムトリサリチル酸塩（トリリセート（登録商標）として市販される）、ジクロフェナックナトリウム（ボルタレン（登録商標）として市販される）、ジクロフェナックカリウム（カムビア（登録商標）又はジブソル（登録商標）として市販される）、及びミソプロストール（シトテック（登録商標）として市販される）が挙げられる。オピエートアゴニスト及びアンタゴニストを含む、オピエート誘導体、例
20
えば、ブプレノルフィン及びナロキソンが本発明における使用のための薬物の更なる例である。

【0017】

本発明における使用のためのその他の好ましい活性成分として、下痢止め薬、例えば、ロペラミド（イモジウムAD（登録商標）、イモチル（登録商標）、カオデン（登録商標）、イムペリム（登録商標）、ジアモード（登録商標）、QC下痢止め薬（登録商標）、ヘルス・ケア・アメリカ・下痢止め薬（登録商標）、リーダーA-D（登録商標）、及びイモゲン（登録商標）として市販される）、ニタゾキサニド（アリニア（登録商標）として市販される）及びジフェノキシレート塩酸塩/アトロピン硫酸塩（ロモチル（登録商標）として市販される）、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、充血除去剤、ビタミン、及び息清涼化
30
剤/脱臭剤が挙げられる。風邪、痛み、発熱、咳、充血、鼻水及びアレルギーのための単独で、又は組み合わせて使用される普通の薬物、例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、デキストロメトルファン、デキストロメトルファンHBr、フェニレフリンHCl、シュードエフェドリンHCl、ジフェンヒドラミン及びこれらの組み合わせ、例えば、デキストロメトルファンHBr及びフェニレフリンHCl（トリアミニック（登録商標）として市販される）が本発明のフィルム組成物中に含まれてもよい。

本発明に有益なその他の活性薬剤として、アルコール依存症治療薬、例えば、アカムプロセートカルシウム（カムブラル（登録商標）として市販される）、アレルギー治療薬、例えば、プロメタジン塩酸塩（フェネルガン（登録商標）として市販される）、ベボタスチンベシレート（ベプレブ（登録商標）として市販される）、ヒドロコドンポリスチレク
40
ス/クロルフェニラミンポリスチレクス（ツッシオネクス（登録商標）として市販される）、セチリジン塩酸塩（ザイルテック（登録商標）として市販される）、セチリジン塩酸塩/シュードエフェドリン塩酸塩（ザイルテック-D（登録商標）として市販される）、プロメタジン塩酸塩/コデインリン酸塩（コデインとフェネルガン（登録商標）として市販される）、ペミロラスト（アラマスト（登録商標）として市販される）、フェキソフェナジン塩酸塩（アレグラ（登録商標）として市販される）、メクリジン塩酸塩（アンチベルト（登録商標）として市販される）、アゼラスチン塩酸塩（アステリン（登録商標）として市販される）、ニザチジン（アキシド（登録商標）として市販される）、デスロラタジン（クラリネクス（登録商標）として市販される）、クロモリンナトリウム（クロロム（登録商標）として市販される）、エピナスチン塩酸塩（エस्ताット（登録商標）とし
50

て市販される)、アゼラスチン塩酸塩(オプチパール(登録商標)として市販される)、プレドニソロンナトリウムリン酸塩(オラブレドODT(登録商標)として市販される)、オロパタジン塩酸塩(パタノール(登録商標)として市販される)、ケトチフェンフル酸塩(ザジトル(登録商標)として市販される)、及びモンテルカストナトリウム(シングライル(登録商標)として市販される)、並びに抗ヒスタミン薬、例えば、ジフェンヒドラミンHCl(ベナドリル(登録商標)として市販される)、ロラタジン(クラリチン(登録商標)として市販される)、アステミゾール(ヒスマナル(登録商標)として市販される)、ナブメトン(レラフェン(登録商標)として市販される)、ジフェニドラミンHCl(テラフル(登録商標)として市販される)及びクレマスチン(タビスト(登録商標)として市販される)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0018】

本発明のフィルムは更にアルツハイマー治療薬、例えば、タクリン塩酸塩(コグネクス(登録商標)として市販される)、ガランタミン(ラザダイン(登録商標)として市販される)、ドネペジル塩酸塩(アリセプト(登録商標)として市販される)、リバスチグミン酒石酸塩(エクセロン(登録商標)として市販される)、カプリリデン(アキシナ(登録商標)として市販される)、及びメマンチン(ナメング(登録商標)として市販される);貧血薬、例えば、シアノコバラミン(ナスコバル(登録商標)として市販される)及びフェルモキシトール(フェラヘム(登録商標)として市販される);麻酔薬、例えば、ベンゾカインとアンチピリン(オーラルガン(登録商標)、オーロデクス(登録商標)及びオーロト(登録商標)として市販される);アンギーナ薬、例えば、アムロジピンベシレート(ノルバスク(登録商標)として市販される)、ニトログリセリン(ニトロ-ビド(登録商標)、ニトロ-デュル(登録商標)、ニトロリングル(登録商標)、ニトロスタット(登録商標)、トランスデルム-ニトロ(登録商標)として市販される)、イソソルビド-硝酸塩(イムデュル(登録商標)として市販される)、及びイソソルビド二硝酸塩(イソルジル(登録商標)として市販される);鎮咳薬、例えば、グアイフェンシン;抗アルツハイマー薬、例えば、ニセルゴリン;及びCa^H-アンタゴニスト、例えば、ニフェジピン(プロカルジア(登録商標)及びアダラート(登録商標)として市販される)を含んでもよい。

20

【0019】

本発明に有益な活性物質はまた抗喘息薬、例えば、アルブテロール硫酸塩(プロベンチル(登録商標)として市販される)、イプラトロピウムブロミド(アトロベント(登録商標)として市販される)、サルメテロールキナフォエート(セレベント(登録商標)として市販される)、ザフィルルカスト(アッコレート(登録商標)として市販される)、フルニソリド(アエロピド(登録商標)として市販される)、メタプロテレノール硫酸塩(アルベント(登録商標)として市販される)、アルブテロール吸入薬(ベントリン(登録商標)として市販される)、テルブタリン硫酸塩(プレシン(登録商標)として市販される)、ホルモテロール(ホラジル(登録商標)として市販される)、クロモリンナトリウム(インタル(登録商標)として市販される)、レバルブテロール塩酸塩(キソベネクス(登録商標)として市販される)、ジロイトン(ジフロ(登録商標)として市販される)、フルチカゾンプロピオン酸塩/サルメテロール(アドバイル(登録商標)として市販される)、アルブテロール硫酸塩/トリアムシノロンアセトニド(アズマコート(登録商標)として市販される)、ジメチルキサンチン(テオフィリン(登録商標)として市販される)、及びベクロメタゾン(ベクロベント(登録商標)、ベコナーゼ(登録商標)、クバル(登録商標)、パンセナーゼ(登録商標)、パンセリル(登録商標)として市販される);血管浮腫薬、例えば、C1エステラーゼ阻害薬(ヒト)(ベリネート(登録商標)として市販される)及びエカランチド(カルピトール(登録商標)として市販される);並びに抗菌薬、例えば、トリメソプリム/スルファメトキサゾール(バクトリム(登録商標)として市販される)、ムピロシン(バクトロバン(登録商標)として市販される)、メトロニダゾール(フラギル(登録商標)として市販される)、スルフィソキサゾールアセチル(ガントリシン(登録商標)として市販される)、ピスマスサブサリチレート及びメ

30

40

50

トロニダゾール/テトラサイクリン塩酸塩（ヘリダク・セラピイ（登録商標）として市販される）、ニトロフラントイン（マクロダンチン（登録商標）として市販される）、ノルフロキサシン（ノロキシシン（登録商標）として市販される）、エリスロマイシンエチルスクシネート/スルフィソキサゾールアセチル（ペジアゾール（登録商標）として市販される）、及びレボフロキサシン（レバクイン（登録商標）として市販される）を含んでいてもよい。

【0020】

本発明は更にアモキシシリン（アモキシル（登録商標）として市販される）、アンピシリン（オムニペン（登録商標）、ポリシリン（登録商標）及びプリンシペン（登録商標）として市販される）、アモキシシリン/クラブラネートカリウム（アウグメンチン（登録商標）として市販される）、モキシフロキサシン塩酸塩（アベロクス（登録商標）として市販される）、ベシフロキサシン（ベシバンス（登録商標）として市販される）、クラリスロマイシン（ピアキシシン（登録商標）として市販される）、セフチブテン（セダックス（登録商標）として市販される）、セフロキシムアキセチル（セフチン（登録商標）として市販される）、セフプロジル（セフジル（登録商標）として市販される）、シプロフロキサシン塩酸塩（シロキサシン（登録商標）及びシプロ（登録商標）として市販される）、クリンダマイシンリン酸塩（クレオシンT（登録商標）として市販される）、ドキシサイクリンヒクレート（ドリクス（登録商標）として市販される）、ジリスロマイシン（ダイナバク（登録商標）として市販される）、エリスロマイシン（E.E.S.（登録商標）、E-マイシン（登録商標）、エリク（登録商標）、エリイ-タブ（登録商標）、エリスロシン（登録商標）、及びPCE（登録商標）として市販される）、エリスロマイシントピカル（A/T/S（登録商標）、エリセツテ（登録商標）、T-スタット（登録商標）として市販される）、ゲミフロキサシン（ファクチブ（登録商標）として市販される）、オフロキサシン（オクフロクス（登録商標）、フロキシシン（登録商標）として市販される）、テリスロマイシン（ケテク（登録商標）として市販される）、ロメフロキサシン塩酸塩（マキサクイン（登録商標）として市販される）、ミノサイクリン塩酸塩（ミノシン（登録商標）として市販される）、フォスフォマイシントロメタミン（モヌロール（登録商標）として市販される）、カリウムを含むペニシリン（ペニシリンVK（登録商標）、ピイチヅ（登録商標）として市販される）、トリメソプリム（プリムゾール（登録商標）として市販される）、シプロフロキサシン塩酸塩（プロクインXR（登録商標）として市販される）、リファムピン、イソニアジド及びピラジナミド（リファター（登録商標）として市販される）、セフジトレン（スペクトラセフ（登録商標）として市販される）、セフィキシム（スブラクス（登録商標）として市販される）、テトラサイクリン（アクロマイシンV（登録商標）及びスマイシン（登録商標）として市販される）、トブラマイシン（トブレクス（登録商標）として市販される）、リファキシミン（キシファキサシン（登録商標）として市販される）、アジスロマイシン（ジスロマクス（登録商標）として市販される）、アジスロマイシン懸濁液（ズマクス（登録商標）として市販される）、リネゾリド（ザイボクス（登録商標）として市販される）、ベンゾイルペルオキシド及びクリンダマイシン（ベンザクリン（登録商標）として市販される）、エリスロマイシン及びベンゾイルペルオキシド（ベンザマイシン（登録商標）として市販される）、デキサメタゾン（オズルデクス（登録商標）として市販される）、シプロフロキサシン及びデキサメタゾン（シプロデクス（登録商標）として市販される）、ポリミキシシンB硫酸塩/ネオマイシン硫酸塩/ヒドロコルチゾン（コルチスポリン（登録商標）として市販される）、コリスチン硫酸塩/ネオマイシン硫酸塩/ヒドロコルチゾン酢酸塩/ソソニウムプロミド（コルチスポリン-TCオチック（登録商標）として市販される）、セファレキシシン塩酸塩（ケフレクス（登録商標）として市販される）、セフジニル（オムニセフ（登録商標）として市販される）、及びガチフロキサシン（ザイマール（登録商標）として市販される）を含む、一種以上の抗生物質を含んでいてもよい。

【0021】

その他の有益な活性物質として、シクロホスファミド（サイトキサシン（登録商標）とし

10

20

30

40

50

て市販される)、メトトレキセート(リウマトレクス(登録商標)及びトレキサール(登録商標)として市販される)、タモキシフェンクエン酸塩(ノルバデクス(登録商標)として市販される)、ペバシズマブ(アバスチン(登録商標)として市販される)、エベロリムス(アフィニール(登録商標)として市販される)、パゾパニブ(ボトリエント(登録商標)として市販される)、及びアナストロゾール(アリミデクス(登録商標)として市販される)を含む、癌治療薬;白血球治療薬、例えば、オファツムマブ(アルゼラ(登録商標)として市販される);抗血栓薬、例えば、アンチトロムビン組換え体凍結乾燥粉末(アトリン(登録商標)として市販される)、プラスグレル(エフィエント(登録商標)として市販される);血液凝固阻止薬、例えば、アスピリンと延長放出ジピリダモル(アグレノクス(登録商標)として市販される)、ワーファリンナトリウム(コウマジン(登録商標)として市販される)、ジピリダモル(ペルサンチン(登録商標)として市販される)、ダルテパリン(フラグミン(登録商標)として市販される)、ダナバロイド(オーガラン(登録商標)として市販される)、エノキサパリン(ロベノクス(登録商標)として市販される)、ヘパリン(Hep-ロック、Hep-パク、Hep-パクCVC、ヘパリン・ロック・フラッシュとして市販される)、チンザパリン(インノヘブ(登録商標)として市販される)、及びクロピドグレル重硫酸塩(プラビクス(登録商標)として市販される);制吐薬、例えば、グラニセトロン塩酸塩(キトリル(登録商標)として市販される)及びナビロン(セサメット(登録商標)として市販される)、トリメソベンズアミド塩酸塩(チガン(登録商標)として市販される)、及びオンダンセトロン塩酸塩(ゾフラン(登録商標)として市販される);抗菌治療薬、例えば、ケトコナゾール(ニゾラル(登録商標)として市販される)、ボサコナゾール(ノキサフィル(登録商標)として市販される)、シクロピロクス(ペンラック(登録商標)として市販される)、グリセオフルビン(グリス-PEG(登録商標)として市販される)、オキシコナゾール硝酸塩(オキシスタット(登録商標)として市販される)、フルコナゾール(ジフルカン(登録商標)として市販される)、セルタコナゾール硝酸塩(エルタクゾ(登録商標)として市販される)、テルピナフィン塩酸塩(ラミシル(登録商標)として市販される)、シクロピロクス(ロブロクス(登録商標)として市販される)、ニスタチン/トリウムシノロンアセトニド(ミコログ-II(登録商標)として市販される)、エコナゾール硝酸塩(スペクタゾール(登録商標)として市販される)、イトラコナゾール(スポラノクス(登録商標)として市販される)、及びテルコナゾール(テラゾール(登録商標)として市販される)が挙げられる。

【0022】

活性薬剤は更に抗炎症薬、例えば、ヒドロキシクロロキン硫酸塩(ブラクエニル(登録商標)として市販される)、フルチカゾンプロピオン酸塩(クチベート(登録商標)として市販される)、カナキマブ(L1アリス(登録商標)として市販される)、アムシノニド(シクロコルト(登録商標)として市販される)、メチルプレドニソロン(メドロール(登録商標)として市販される)、ブデソニド(エントコルトEC(登録商標)として市販される)、アナキンラ(キネレット(登録商標)として市販される)、ジフロラソン二酢酸塩(ブソルコン(登録商標)として市販される)、及びエタネルセプト(エンブレル(登録商標)として市販される);抗癌薬、例えば、フェノバルピタール/ヒオスシアミン硫酸塩/アトロピン硫酸塩/スコボラミン臭化水素酸塩(ドンナール(登録商標)として市販される);抗ウイルス治療薬、例えば、オセルタミビルリン酸塩(タミフル(登録商標)として市販される);チニダゾール(チンダマクス(登録商標)として市販される)を含む、抗寄生虫薬;食欲治療薬、例えば、メゲストロール酢酸塩(メゲースES(登録商標)として市販される)、フェンテルミン塩酸塩(アジペクス-P(登録商標)として市販される)、及びジエチルプロピオン塩酸塩(テヌエート(登録商標)として市販される);レフルノミド(アラバ(登録商標)として市販される)、セルトリズマブペゴール(シムジア(登録商標)として市販される)、ジクロフェナックナトリウム(ペンサイド(登録商標)として市販される)、ゴリムマブ(シムボニ(登録商標)として市販される)、及びトシリズマブ(アクテムラ(登録商標)として市販される)を含む、関節炎薬;膀胱コントロール薬、例えば、トロスピウムクロリド(サンクツラ(登録商標)とし

て市販される)、デスモプレシン酢酸塩(DDAVP(登録商標)として市販される)、トルテロジン酒石酸塩(デトロール(登録商標)として市販される)、オキシブチニクロリド(ジトロパン(登録商標)又はゲルニク(登録商標)として市販される)、ダリフェナシン(エナブレクス(登録商標)として市販される)、及びソリフェナシンコハク酸塩(VESIケア(登録商標)として市販される);血管収縮薬、例えば、メチルエルゴノピンマレイン酸塩(メテルギン(登録商標)として市販される);血漿尿酸管理薬、例えば、ラスブリケース(エリテク(登録商標)として市販される);鉄欠乏性貧血薬、例えば、フェルモキシトール(フェラヘム(登録商標)として市販される);リンパ腫薬、例えば、プラトトレキセート(フォロチン(登録商標)として市販される)、ロミデプシン(イソダクス(登録商標)として市販される);

10

【0023】

マラリア薬、例えば、アルテメサーノルメファンリン(コアルテム(登録商標)として市販される);低ナトリウム血薬、例えば、トルバトパン(サムスカ(登録商標)として市販される);フォン・ウィルブランド病の治療薬(ウィラート(登録商標)として市販される);抗高血圧薬、例えば、トレプロスチニル(タイバソ(登録商標)として市販される)、タダラフィル(アドシルカ(登録商標)として市販される);パリカルシトール(アルトコル(登録商標)として市販される)、ピタバスタチン(リバロ(登録商標)として市販される)、ロバスタチン、ニアシン(アドビコル(登録商標)として市販される)、コレスチポール塩酸塩(コレスチド(登録商標)として市販される)、ロスバスタチンカルシウム(クレストル(登録商標)として市販される)、フルバスタチンナトリウム(レスコル(登録商標)として市販される)、アトルバスタチンカルシウム(リピトル(登録商標)として市販される)、ロバスタチン(メバコル(登録商標)として市販される)、ニアシン(ニアスパン(登録商標)として市販される)、プラバスタチンナトリウム(プラバコール(登録商標)として市販される)、ババスタチンナトリウムと緩衝剤入りのアスピリン(プラビガードPAC(登録商標)として市販される)、コレスチラミン(ケストラン(登録商標)として市販される)、シムバスタチンとニアシン(シムコル(登録商標)として市販される)、アテノロール、クロルタリドン(テノレチック(登録商標)として市販される)、アテノロール(テノルミン(登録商標)として市販される)、フェノフィブレート(トリコル(登録商標)として市販される)、フェノフィブレート(トリグリド(登録商標)として市販される)、エゼチミベ/シムバスタチン(ビトリン(登録商標)として市販される)、コレセベラム(ウェルコール(登録商標)として市販される)、ピソプロロールフマル酸塩(ゼベタ(登録商標)として市販される)、エゼチミベ(ゼチア(登録商標)として市販される)、ピソプロロールフマル酸塩/ヒドロクロロチアジド(ジアク(登録商標)として市販される)、及びシムバスタチン(ゾコル(登録商標)として市販される)を含む、コレステロール低下薬を含んでいてもよい。

20

30

【0024】

本明細書に含まれる活性物質はまた慢性腎臓疾患薬、例えば、パリカルシトール(ゼムブラー(登録商標)として市販される);エトノゲストレル(イムブラン(登録商標)として市販される)、ノレシンドロン酢酸塩、エチニルエストラジオール(ロエストリン24FE(登録商標)として市販される)、エチニルエストラジオール、ノレルゲストロミン(オルト・エブラ(登録商標)として市販される)、レボノルゲストレル(プランB(登録商標)として市販される)、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール(プレベン(登録商標)として市販される)、レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール(シーズンク(登録商標)として市販される)、及びメドロキシプロゲステロン酢酸塩(デボ・プロベラ(登録商標)として市販される)を含む、避妊薬;COPD薬、例えば、アルホルモテロール酒石酸塩(プロバナ(登録商標)として市販される)及びイプラトロピウムプロミド、アルブテロール硫酸塩(コンビント(登録商標)として市販される);ベンゾナテート(テッサロン(登録商標)として市販される)、グアイフェネシン、コデインリン酸塩(ツッシ-オルガニジンNR(登録商標)として市販される)、及びアセトアミノフェン、コデインリン酸塩(チレノールとコデイン(登録商標)として市販さ

40

50

れる)を含む、咳抑制薬；ピオグリタゾン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩（ACTOプラスメト（登録商標）として市販される）、プロモクリプチンメシレート（シクロセット（登録商標）として市販される）、リラグルチド（ピクトザ（登録商標）として市販される）、サキサグリプチン（オングリザ（登録商標）として市販される）、ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス（登録商標）として市販される）、グリメピリド（アマリル（登録商標）として市販される）、ロシグリタゾンマレイン酸塩、メトホルミン塩酸塩（アバングダメット（登録商標）として市販される）、ロシグリタゾンマレイン酸塩（アバングダリル（登録商標）として市販される）、ロシグリタゾンマレイン酸塩（アバングジア（登録商標）として市販される）、エキセナチド（ピエッタ（登録商標）として市販される）、クロルプロパミド（ジナビネス（登録商標）として市販される）、ピオグリタゾン塩酸塩、グリメピリド（デュエタクト（登録商標）として市販される）、メトホルミン塩酸塩（グルコファージ（登録商標）として市販される）、グリピジド（グルコトロール（登録商標）として市販される）、グリブリド、メトホルミン（グルコパンス（登録商標）として市販される）、メトホルミン塩酸塩（グルメトザ（登録商標）として市販される）、シタグリプチン（ジャヌビア（登録商標）として市販される）、デテミル（レベミル（登録商標）として市販される）、グリピジド、メトホルミン塩酸塩（メタグリブ（登録商標）として市販される）、グリブリド（マイクロナーゼ（登録商標）として市販される）、レバグリニド（ブランジン（登録商標）として市販される）、アカルボース（プレコース（登録商標）として市販される）、ナテグリニド（スターリクス（登録商標）として市販される）、パラムリンチド酢酸塩（シムリン（登録商標）として市販される）、及びトラザミド（トリナーゼ（登録商標）として市販される）を含む、糖尿病の治療のための薬物を含んでいてもよい。

10

20

30

40

50

【0025】

本発明のその他の有益な薬剤は消化剤、例えば、スルファサラジン（アズルフィジン（登録商標）として市販される）、ラベプラゾールナトリウム（アシプヘクス（登録商標）として市販される）、ルビプロストン（アミチザ（登録商標）として市販される）、ジシクロミン塩酸塩（ベンチル（登録商標）として市販される）、スクラルフェート（カラフェート（登録商標）として市販される）、ラクツロース（クロヌラック（登録商標）として市販される）、ドキュセート（コラス（登録商標）として市販される）、バルサラジド二ナトリウム（コラザール（登録商標）として市販される）、ロサルタンカリウム（コザアール（登録商標）として市販される）、オルサラジンナトリウム（ジペンタム（登録商標）として市販される）、クロルジアゼポキシド塩酸塩、クリジニウムプロミド（リブラクス（登録商標）として市販される）、エソメプラゾールマグネシウム（ネキシウム（登録商標）として市販される）、ファモチジン（ペプシド（登録商標）として市販される）、ランソプラゾール（プレバシド（登録商標）として市販される）、ランソプラゾール及びナプロキセン（プレバシドナブラPAC（登録商標）として市販される）、アモキシシリン/クラリスロマイシン/ランソプラゾール（プレバック（登録商標）として市販される）、オメプラゾール（プリロセク（登録商標）として市販される）、パントプラゾールナトリウム（プロトニクス（登録商標）として市販される）、メトクロプラミド塩酸塩（レグラン（登録商標）又はメトゾルブ（登録商標）として市販される）、シメチジン（タガメット（登録商標）として市販される）、ラニチジン塩酸塩（ザンタク（登録商標）として市販される）、及びオメプラゾール、重炭酸ナトリウム（ゼゲリド（登録商標）として市販される）；スピロラクトン、ヒドロクロロチアジド（アルダクタジド（登録商標）として市販される）、スピロラクトン（アルダクトン（登録商標）として市販される）、ブメタニド（ブメクス（登録商標）として市販される）、トルセミド（デマデクス（登録商標）として市販される）、クロロチアジド（ジウリル（登録商標）として市販される）、フロセミド（ラシクス（登録商標）として市販される）、メトラゾン（ザロキソリン（登録商標）として市販される）、及びヒドロクロロチアジド、トリアムテレン（ジアジド（登録商標）として市販される）を含む、利尿薬を含んでいてもよい。

【0026】

本明細書中の有益な薬剤はまた浮腫の治療薬、例えば、チオトロピウムプロミド（スピ

リバ（登録商標）として市販される）；線維筋痛症治療薬、例えば、ミルナシبران塩酸塩（サベツラ（登録商標）として市販される）；痛風の治療のための薬物、例えば、コルクシン（コルクリス（登録商標）として市販される）、及びフェブキソスタット（ウロリック（登録商標）として市販される）；アミノサリチル酸（メサラミン（登録商標）及びロワサ（登録商標）として市販される）を含む、浣腸治療薬；バルプロ酸（デバケン（登録商標）として市販される）、フェルバメート（フェルバトール（登録商標）として市販される）、ラモトリジン（ラミクタール（登録商標）として市販される）、プリミドン（ミソリン（登録商標）として市販される）、オキシカルバゼピン（トリレプタル（登録商標）として市販される）、ゾニサミド（ゾネグラン（登録商標）として市販される）、レベチラセタム（ケツプラ（登録商標）として市販される）、及びフェニトインナトリウム（ジランチン（登録商標）として市販される）を含む、癲癇治療薬を含んでいてもよい。

10

【0027】

本明細書中の有益な薬剤は更に眼薬物及び治療薬、例えば、ジピペフリン塩酸塩（プロピン（登録商標）として市販される）、バルガンシクロパー（バルサイト（登録商標）として市販される）、ガンシクロパーオフトアルミックゲル（ジルガン（登録商標）として市販される）；ペポタスチンベシレート（ベプレブ（登録商標）として市販される）、ベシフロキサシン（ベシパンス（登録商標）として市販される）、プロムフェナック（キシプロム（登録商標）として市販される）、フルオロメソロン（FML（登録商標）として市販される）、ピロカルピン塩酸塩（ピロカー（登録商標）として市販される）、シクロスポリリン（レスタシス（登録商標）として市販される）、プリモニジン酒石酸塩（アルファガンP（登録商標）として市販される）、ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩（コソプト（登録商標）として市販される）、ピマトプロスト（ルミガン（登録商標）として市販される）、チモロールマレイン酸塩（チモプチック（登録商標）として市販される）、トラボプロスト（トラバタン（登録商標）として市販される）、ラタノプロスト（キサラタン（登録商標）として市販される）、エコチオフェートヨーゾド（ホスホリン・ヨーゾド（登録商標）として市販される）、及びラニビズマブ（ルセンチス（登録商標）として市販される）；体液コントローラー、例えば、アセタゾラミド（ジアモクス（登録商標）として市販される）；ウルソジオール（アクチガル（登録商標）として市販される）を含む、胆石薬物；クロルヘキシジングルコン酸塩（ペリデクス（登録商標）として市販される）を含む、歯肉炎の治療のための薬物；ブタルピタール/コデインリン酸塩/アスピリン/カフェイン（コデインを含むフィオルナール（登録商標）として市販される）、ナラトリプタン塩酸塩（アメルゲ（登録商標）として市販される）、アルモトリプタン（アキセート（登録商標）として市販される）、エルゴタミン酒石酸塩/カフェイン（カフェルゴット（登録商標）として市販される）、ブタルピタール/アセトアミノフェン/カフェイン（フィオリセット（登録商標）として市販される）、ブタルピタール/アスピリン/カフェイン（フィオリナール（登録商標）として市販される）、フロバトリプタンコハク酸塩（フロバ（登録商標）として市販される）、リザトリプタン安息香酸塩（マキサルト（登録商標）として市販される）、イソメセブテンムチン酸塩/ジクロラルフェナゾン/アセトアミノフェン（ミドリ（登録商標）として市販される）、ジヒドロエルゴタミンメシレート（ミグラナール（登録商標）として市販される）、エレクトリプタン臭化水素酸塩（レルパクス（登録商標）として市販される）、及びゾルミトリプタン（ゾミグ（登録商標）として市販される）を含む、頭痛薬；インフルエンザ薬、例えば、ヘモフィルスbコンジュゲートワクチン；テタヌストキソイドコンジュゲート（ヒベリクス（登録商標）として市販される）；並びにキニジン硫酸塩、イソソルビド二硝酸塩/ヒドララジン塩酸塩（ビジル（登録商標）として市販される）、ジゴキシン（ラノキシン（登録商標）として市販される）、フレカイニド酢酸塩（タムボコル（登録商標）として市販される）、メキシレチン塩酸塩（メキシチル（登録商標）として市販される）、ジソピラミドリン酸塩（ノルペース（登録商標）として市販される）、プロカインアミド塩酸塩（プロカンビド（登録商標）として市販される）、及びプロパフェノン（リスモル（登録商標）として市販される）を含む、心臓治療薬を含んでいてもよい。

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

その他の有益な薬剤として、エンテカパー（バラクルド（登録商標）として市販される）、B型肝炎免疫グロブリン（ヘパガムB（登録商標）として市販される）、及びコペグス/レベトール/リバスフェアー/ピロナ/ピラゾール（リバピリン（登録商標）として市販される）を含む、肝炎治療薬；バラシクロパー塩酸塩（バルトレクス（登録商標）として市販される）、ペンシクロパー（デナパー（登録商標）として市販される）、アサイクロパー（ゾピラクス（登録商標）として市販される）、及びファミシクロパー（ファミパー（登録商標）として市販される）を含む、ヘルペス治療薬；エナラプリラート（バソテック（登録商標）として市販される）、カプトプリル（カポテン（登録商標）として市販される）及びリシノプリル（ゼストリル（登録商標）として市販される）、ベラパミル塩酸塩（カラン（登録商標）として市販される）、ラミプリル（アルタス（登録商標）として市販される）、オルメサルタン・メドキシミル（ベニカル（登録商標）として市販される）、アムロジピン/アトルバスタチン（カデュエット（登録商標）として市販される）、ニカルジピン塩酸塩（カルデン（登録商標）として市販される）、ジルチアゼム塩酸塩（カルジゼム（登録商標）として市販される）、キナプリル塩酸塩（アクプリル（登録商標）として市販される）、キナプリル塩酸塩/ヒドロクロロチアジド（アクレチック（登録商標）として市販される）、ペリンドプリル・エルブミン（アセオン（登録商標）として市販される）、カンデサルタン・シレキセチル（アタカンド（登録商標）として市販される）、カンデサルタン・シレキセチル/ヒドロクロロチアジド（アタカンドHCT（登録商標）として市販される）、イルベサルタン/ヒドロクロロチアジド（アバリド（登録商標）として市販される）、

10

20

【 0 0 2 9 】

イルベサルタン（アパプロ（登録商標）として市販される）、アムロジピンベシレート/オルメサルタン・メドキシミル（アゾル（登録商標）として市販される）、レボプロロール塩酸塩（ベタガン（登録商標）として市販される）、ベタキシロール塩酸塩（ベトプチック（登録商標）として市販される）、ネビプロール（ビストリック（登録商標）として市販される）、カプトプリル/ヒドロクロロチアジド（カボジド（登録商標）として市販される）、ドキサゾシンメシレート（カージュラ（登録商標）として市販される）、クロニジン塩酸塩（カタプレス（登録商標）として市販される）、カルベジロール（コレグ（登録商標）として市販される）、ナドロール（コルガード（登録商標）として市販される）、ナドロール/ベンドロフルメチアジド（コルジド（登録商標）として市販される）、バルサルタン（ジオパン（登録商標）として市販される）、イスラジピン（ダイナサーク（登録商標）として市販される）、グアナベンズ酢酸塩（ワイテンシン（登録商標）として市販される）、グアンファシン塩酸塩（テネクス（登録商標）又はインツニブ（登録商標）として市販される）、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド（ハイザール（登録商標）として市販される）、プロプラノロール塩酸塩（インデラ（登録商標）として市販される）、プロプラノロール塩酸塩/ヒドロクロロチアジド（インデリド（登録商標）として市販される）、エブレノン（インスプラ（登録商標）として市販される）、アムブリゼンタン（レタイリス（登録商標）として市販される）、エナラプリルマレイン酸塩/フェロジピン（レキセル（登録商標）として市販される）、メトプロロール酒石酸塩（ロプレッサ（登録商標）として市販される）、ベナゼプリル塩酸塩（ロテンシン（登録商標）として市販される）、ベナゼプリル塩酸塩/ヒドロクロロチアジド（ロテンシンHCT（登録商標）として市販される）、アムロジピン/ベナゼプリル塩酸塩（ロトレル（登録商標）として市販される）、インダパミド（ロゾール（登録商標）として市販される）、トランドラプリル（マビク（登録商標）として市販される）、テルミサルタン（ミカルジス（登録商標）として市販される）、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド（ミカルジスHCT（登録商標）として市販される）、プラゾシン塩酸塩（ミニプレス（登録商標）として市販される）、アミロリド、ヒドロクロロチアジド（モジュレチック（登録商標）として市販される）、フォシノプリルナトリウム（ZZXTモノプリル（登録商標）として市販される）、フォシノプリルナトリウム/ヒドロクロロチアジド（モノプリル -

30

40

50

HCT（登録商標）として市販される）、ピンドロール（ビスケン（登録商標）として市販される）、フェロジピン（プレンジル（登録商標）として市販される）、シルデナフィルクエン酸塩（レパチオ（登録商標）として市販される）、ニソルジピン（スラル（登録商標）として市販される）、トランドラプリル/ベラパミル塩酸塩（タルカ（登録商標）として市販される）、アリスキレン（テクツルナ（登録商標）として市販される）、エプロサルタンメシレート（テベテン（登録商標）として市販される）、エプロサルタンメシレート/ヒドロクロロチアジド（テベテンHCT（登録商標）として市販される）、モエキシプリル塩酸塩/ヒドロクロロチアジド（ユニレチック（登録商標）として市販される）、モエキシプリル塩酸塩（ユニバスク（登録商標）として市販される）、エナラプリルマレイン酸塩/ヒドロクロロチアジド（パセレチック（登録商標）として市販される）、及びリシノプリル/ヒドロクロロチアジド（ゼストレチック（登録商標）として市販される）を含む、高血圧の治療薬が挙げられる。

10

【0030】

本発明はHIV/AIDSの治療のための薬物に有益な薬剤、例えば、アムブレナバー（アゲネラーゼ（登録商標）として市販される）、チプラナバー（アブチバス（登録商標）として市販される）、エファビレンツ/エムトリシタピン/テノフォバー（アトリプラ（登録商標）として市販される）、ラミブジン/ジドブジン（コンビバー（登録商標）として市販される）、インジナバー硫酸塩（クリキシバン（登録商標）として市販される）、ラミブジン（エピバー（登録商標）として市販される）、サクイナバー（フォルトバス（登録商標）として市販される）、ザルシタピン（ヒビド（登録商標）として市販される）、ロピナバー/リトナバー（カレトラ（登録商標）として市販される）、フォサムブレナバーカルシウム（レキシバ（登録商標）として市販される）、リトナバー（ノルバー（登録商標）として市販される）、ジドブジン（レトロパー（登録商標）として市販される）、アタザナバー硫酸塩（レヤタツ（登録商標）として市販される）、エファビレンツ（サスチバ（登録商標）として市販される）、アバカバー/ラミブジン/ジドブジン（トリジバー（登録商標）として市販される）、ジダノシン（ビデクス（登録商標）として市販される）、ネルフィナバーメシレート（ピラセプト（登録商標）として市販される）、ネビラピン（ピラムン（登録商標）として市販される）、テノフォバー・ジソプロキシルマル酸塩（ピリード（登録商標）として市販される）、スタブジン（ゼリット（登録商標）として市販される）、及びアバカバー硫酸塩（ジアゲン（登録商標）として市販される）；無水ベタイン（シスタダン（登録商標）として市販される）を含む、ホモシステイン除去剤；インスリン（アピドラ（登録商標）、フマログ（登録商標）、フムリン（登録商標）、イレチン（登録商標）、及びノボリン（登録商標）として市販される）の如き薬物；並びにHPV治療薬、例えば、ヒトパピローマウイルスワクチン（ガーダシル（登録商標）として市販される）又はヒトパピローマウイルスビバレント（セルバリクス（登録商標）として市販される）；シクロスポリン（ゲングラフ（登録商標）、ネオラル（登録商標）、サンジムン（登録商標）、及びアポ・シクロスポリン（登録商標）として市販される）を含む、免疫抑制剤を含んでもよい。

20

30

【0031】

本発明に有益な薬剤はまたプロラクチン阻害薬、例えば、プロモクリプチンメシレート（パーロデル（登録商標）として市販される）；ストレス試験で補助するための薬物、例えば、レガデノソン（レキシスカン（登録商標）として市販される）；フィナステリド（プロベシア（登録商標）及びプロスカ（登録商標）として市販される）を含む、はげ治療薬；膵臓炎治療薬、例えば、ゲムフィブロジル（ロピド（登録商標）として市販される）；ホルモン薬物、例えば、ノレシンドロン酢酸塩/エチニルエストラジオール（フェムHRT（登録商標）として市販される）、ゴセレリン酢酸塩（ゾラデクス（登録商標）として市販される）、プロゲステロンゲル（プロチープ（登録商標）として市販される）、プロゲステロン（プロメトリウム（登録商標）として市販される）、カルシトニン・サーモン（ミアカルシン（登録商標）として市販される）、カルシトリオール（ロカルトロール（登録商標）として市販される）、シンスロイド（レボスロイド（登録商標）、レボキ

40

50

シル（登録商標）、ユニスロイド（登録商標）として市販される）、テストステロン（テストペル（登録商標）、アンドロデルム（登録商標）、テストデルム（登録商標）、及びアンドロゲル（登録商標）として市販される）；閉経薬物、例えば、エストラジオール／ノレシンドロン酢酸塩（アクチベッラ（登録商標）として市販される）、ドロスピレノン／エストラジオール（アンゲリク（登録商標）として市販される）、エストラジオール／レボノルゲストレル（クリマラ・プロ（登録商標）として市販される）、エストラジオール／ノレシンドロン酢酸塩（コンビパッチ（登録商標）として市販される）、エストラジオール（エストラソープ（登録商標）、バギフェム（登録商標）及びエストロゲル（登録商標）として市販される）、エステル化エストロゲン及びメチルテストステロン（エストラテスト（登録商標）として市販される）、エストロゲン（アロラ（登録商標）、クリマラ（登録商標）、エスクリム（登録商標）、エストラデルム（登録商標）、ビベッレ（登録商標）、ビベッレ・ドット（登録商標）として市販される）、エストロピベート（オゲン（登録商標）として市販される）、コンジュゲートッド・エストロゲン（プレマリン（登録商標）として市販される）、及びメドロキシプロゲステロン酢酸塩（プロベラ（登録商標）として市販される）；ロイプロリド酢酸塩（ルブロン・デポー（登録商標）として市販される）、トラネキサム酸（リステダ（登録商標）として市販される）、及びノレシンドロン酢酸塩（アイゲスチン（登録商標）として市販される）を含む、月経薬物；並びにシクロペンザプリン塩酸塩（フレキシリル（登録商標）として市販される）、チザニジン（ザナフレクス（登録商標）として市販される）、及びヒオスシアミン硫酸塩（レブシン（登録商標）として市販される）を含む、筋肉弛緩薬を更に含んでもよい。

【 0 0 3 2 】

本明細書中の有益な薬剤はまたイブランドロネートナトリウム（ボニバ（登録商標）として市販される）、リセドロネート（アクトネル（登録商標）として市販される）、ラロキシフェン塩酸塩（エピスタ（登録商標）、フォルチカル（登録商標）として市販される）、及びアレンドロネートナトリウム（フォサマクス（登録商標）として市販される）を含む、骨多孔症薬；クロミフェンクエン酸塩（セロフェン（登録商標）、クロミド（登録商標）、セロフェン（登録商標）として市販される）を含む、排卵促進薬；ペジエット病治療薬、例えば、エチドロネートナトリウム（ジドロネル（登録商標）として市販される）；膵臓酵素欠乏症薬、例えば、パンクレリパーゼ（パンクレアーゼ（登録商標）又はゼンペブ（登録商標）として市販される）；パーキンソン病の治療薬、例えば、プラミペキソール二塩酸塩（ミラベクス（登録商標）として市販される）、ロビニロール塩酸塩（レクイブ（登録商標）として市販される）、カルビドーパ／レボドーパ（シネメットCR（登録商標）として市販される）、カルビドーパ／レボドーパ／エンタカボン（スタレボ（登録商標）として市販される）、セレギリン塩酸塩（ゼラパー（登録商標）として市販される）、ラサギリン（アジレクト（登録商標）として市販される）、エンタカボン（コムタン（登録商標）として市販される）、及びセレギリン塩酸塩（エルデプリル（登録商標）として市販される）；多発性硬化症薬、例えば、ダルファムプリジン（アムピラ（登録商標）として市販される）及びインターフェロンベータ - I b（エクスタビア（登録商標）として市販される）；フルタミド（エウレキシン（登録商標）として市販される）、ニルタミド（ニランドロン（登録商標）として市販される）、デュタステリド（アボダルト（登録商標）として市販される）、タムスロシン塩酸塩（フロマクス（登録商標）として市販される）、テラゾシン塩酸塩（ハイトリン（登録商標）として市販される）、及びアルフゾシン塩酸塩（ウロキサトラル（登録商標）として市販される）を含む、前立腺薬を含んでもよい。

【 0 0 3 3 】

本発明のフィルムは更にアルブラゾラム（ニラバム（登録商標）、キサナクス（登録商標）として市販される）、クロゾピン（クロザリル（登録商標）として市販される）、ハロペリドール（ハルドール（登録商標）として市販される）、フルオキセチン塩酸塩（プロザック（登録商標）として市販される）、セルトラリン塩酸塩（ゾロフト（登録商標）として市販される）、アセナピン（サフリス（登録商標）として市販される）、イロペリ

ドン（ファナプト（登録商標）として市販される）、パロキセチン塩酸塩（パキシル（登録商標）として市販される）、アリピプラゾール（アビリファイ（登録商標）として市販される）、グアンファシン（インツニブ（登録商標）として市販される）、アンフェタミン及びメタムフェタミン（アッデラル（登録商標）及びデソキシ（登録商標）として市販される）、クロミプラミン塩酸塩（アナフラニル（登録商標）として市販される）、ブスピロン塩酸塩（ブスパー（登録商標）として市販される）、シタロプラム臭化水素酸塩（セレキサ（登録商標）として市販される）、デュロキセチン塩酸塩（シムバルタ（登録商標）として市販される）、メチルフェニデート（リタリン、ダイトラナ（登録商標）として市販される）、ジバルプロエクスナトリウム（バルプロ酸）（デパコート（登録商標）として市販される）、デキストロアンフェタミン硫酸塩（デキセドリン（登録商標）として市販される）、ベンラファキシン塩酸塩（エフェキソル（登録商標）として市販される）、セレギリン（エムサム（登録商標）として市販される）、カルバマゼピン（エクエトロ（登録商標）として市販される）、炭酸リチウム（エスカリス（登録商標）として市販される）、フルボキサミンマレイン酸塩/デクスメチルフェニデート塩酸塩（フォカリン（登録商標）として市販される）、ジブラシドン塩酸塩（ゲオドン（登録商標）として市販される）、エルゴロイドメシレート（ハイデルギン（登録商標）として市販される）、エスシタロプラムシュウ酸塩（レキサプロ（登録商標）として市販される）、クロルジアゼポキシド（リブリウム（登録商標）として市販される）、モリンドン塩酸塩（モバン（登録商標）として市販される）、フェネルジン硫酸塩（ナルジル（登録商標）として市販される）、チオチキセン（ナバン（登録商標）として市販される）、デシプラミン塩酸塩（ノルプラミン（登録商標）として市販される）、ベンゾジアゼピン（例えば、オキサゼパム（登録商標）として市販されるもの）、ノルトリプチリン塩酸塩（パメロル（登録商標）として市販される）、トラニルシプロミン硫酸塩（パーネート（登録商標）として市販される）、プロクロペラジン、ミルタザピン（レメロン（登録商標）として市販される）、リスペリドン（リスペルダル（登録商標）として市販される）、クエチアピソフル酸塩（セロクエル（登録商標）として市販される）、ドキセピン塩酸塩（シネクアン（登録商標）として市販される）、アトモキセチン塩酸塩（ストラテラ（登録商標）として市販される）、トリミプラミンマレイン酸塩（スルモンチル（登録商標）として市販される）、オランザピン/フルオキセチン塩酸塩（シムビアクス（登録商標）として市販される）、イミプラミン塩酸塩（トフラニル（登録商標）として市販される）、プロトリプチリン塩酸塩（ビバクチル（登録商標）として市販される）、ブプロピオン塩酸塩（ウェルプトリン（登録商標）、ウェルプトリンSR（登録商標）、及びウェルプトリンXR（登録商標）として市販される）、及びオランザピン（ザイブレキサ（登録商標）として市販される）を含む、精神病薬を含んでいてもよい。

【0034】

本明細書中の有益な薬剤はまたアロプリノール（ザイロプリム（登録商標）として市販される）を含む、尿酸減少治療薬；ガバペンチン（ニューロンチン（登録商標）として市販される）、エトイン（ペガノン（登録商標）として市販される）、ピガバトリン（サブリン（登録商標）として市販される）、及びトピラメート（トパマクス（登録商標）として市販される）を含む、発作薬；帯状ヘルペスの治療薬、例えば、帯状ヘルペス生ワクチン（ゾスタバクス（登録商標）として市販される）；カルシポトリエン（ドボネクス（登録商標）として市販される）、ウステキヌマブ（ステララ（登録商標）として市販される）、テレバンシン（ビパチブ（登録商標）として市販される）、イソトレチノイン（アクタン（登録商標）として市販される）、ヒドロコルチゾン/ヨードキノール（アルコールチン（登録商標）として市販される）、スルファセタミドナトリウム/硫黄（アバル（登録商標）として市販される）、アゼライン酸（アゼレクス（登録商標）、フィナセア（登録商標）として市販される）、過酸化ベンゾイル（デスクラム-E（登録商標）として市販される）、アダパレン（ディフェリン（登録商標）として市販される）、フルオロウラシル（エフデクス（登録商標）として市販される）、ピメクロリムス（エリデル（登録商標）として市販される）、局所エリスロマイシン（A/T/S（登録商標）、エリセッテ（登

10

20

30

40

50

録商標)、T-スタット(登録商標)として市販される)、ヒドロコルチゾン(セタコルト(登録商標)、ハイトン(登録商標)、ヌトラコルト(登録商標)として市販される)、メトロニダゾール(メトロゲル(登録商標)として市販される)、ドキシサイクリン(オラセア(登録商標)として市販される)、トレチノイン(レチン-A(登録商標)及びレノバ(登録商標)として市販される)、メクイノール/トレチノイン(ソラゲ(登録商標)として市販される)、アシトレチン(ソリアタン(登録商標)として市販される)、カルシボトリエン水和物/ベタメタゾンニプロピオン酸塩(タクロネクス(登録商標)として市販される)、タザロテン(タゾラック(登録商標)として市販される)、フルオシノニド(パノス(登録商標)として市販される)、デソニド(ベルデソ(登録商標)として市販される)、ミコナゾール硝酸塩/酸化亜鉛(ブシオン(登録商標)として市販される)、ケトコナゾール(キシレゲル(登録商標)として市販される)、及びエファリズマブ(ラブチバ(登録商標)として市販される)を含む、皮膚ケア薬を含んでいてもよい。

10

【0035】

本明細書中の有益なその他の薬剤はザレプロン(ソナタ(登録商標)として市販される)、エスゾピクロン(ルネスタ(登録商標)として市販される)、ゾルピデム酒石酸塩(アムピエン(登録商標)、アムピエンCR(登録商標)、エドルアー(登録商標)として市販される)、ロラゼパム(アチバン(登録商標)として市販される)、フルラゼパム塩酸塩(ダルマン(登録商標)として市販される)、トリアゾラム(ハルシオン(登録商標)として市販される)、クロナゼパム(クロノピン(登録商標)として市販される)、バルピツエート、例えば、フェノバルビタール(登録商標)、モダフィニル(プロビギル(登録商標)として市販される)、テマゼパム(レストリル(登録商標)として市販される)、ラメルテオン(ロゼレム(登録商標)として市販される)、クロラゼパートニカリウム(トランキセン(登録商標)として市販される)、ジアゼパム(バリウム(登録商標)として市販される)、クアゼパム(ドラル(登録商標)として市販される)、及びエスタゾラム(プロソム(登録商標)として市販される)を含む、睡眠障害薬;喫煙停止薬、例えば、バレニクリン(チャンクス(登録商標)として市販される)、ニコチン、例えば、ニコトロール(登録商標)、及びブプロピオン塩酸塩(ザイバン(登録商標)として市販される);並びにアルクロメタゾンニプロピオン酸塩(アクロベート(登録商標)として市販される)、ベータメタゾンニプロピオン酸塩(ジプロレン(登録商標)として市販される)、モメタゾンフロニ酸塩(エロコン(登録商標)として市販される)、フルチカゾン(フロナーゼ(登録商標)、フロベント(登録商標)、フロベント・ディスク(登録商標)、フロベント・ロタディスク(登録商標)として市販される)、フルオシノニド(リデクス(登録商標)として市販される)、モメタゾンフロニ酸塩一水和物(ナソネクス(登録商標)として市販される)、デソキシメタゾン(トピコルト(登録商標)として市販される)、クロトリマゾール/ベータメタゾンニプロピオン酸塩(ロトリゾン(登録商標)として市販される)、プレドニソロン酢酸塩(プレド・フォルテ(登録商標)、プレドニゾン(登録商標)、ブデソニド・ブルミコルト(登録商標)、リノコルト・アクア(登録商標)として市販される)、プレドニソロンナトリウムリン酸塩(ベジアプレド(登録商標)として市販される)、デソニド(トリデシロン(登録商標)として市販される)、及びハロベタゾールプロピオン酸塩(ウルトラベート(登録商標)として市販される)を含む、ステロイドを含んでいてもよい。

20

30

40

【0036】

本発明のフィルムは更に甲状腺疾患治療に有益な薬剤、例えば、ホルモンTC及びTD(アルモウア・チロイド(登録商標)として市販される);塩化カリウム(ミクロ-K(登録商標)として市販される)を含む、カリウム欠乏治療薬;オメガ-3-酸エチルエステル(オマコル(登録商標)として市販される)を含む、トリグリセリド調節薬;尿薬物、例えば、フェナゾピリジン塩酸塩(ピリジウム(登録商標)として市販される)及びメテナミン、メチレンブルー/フェニルサリチレート/安息香酸/アトロピン硫酸塩/ヒオシアミン(ウリセド(登録商標)として市販される);プレナタルビタミン(アドバンスド・ナタルケア(登録商標)、マテルナ(登録商標)、ナタリンス(登録商標)、プレネ

50

ート・アドバンス（登録商標）として市販される）；オルリスタット（キセニカル（登録商標）として市販される）及びシブトラミン塩酸塩（メリジア（登録商標）として市販される）を含む、体重調節薬を含んでもよい。

本発明における使用に意図される一般のH₂-アンタゴニストとして、シメチジン、ラニチジン塩酸塩、ファモチジン、ニザチジン、エプロチジン、ミフェンチジン、ロキサチジン、ピサチジン及びアセロキサチジンが挙げられる。

活性制酸成分として、下記の水酸化アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノ酢酸塩、アミノ酢酸、リン酸アルミニウム、炭酸ジヒドロキシアルミニウムナトリウム、重炭酸塩、アルミン酸ピスマス、炭酸ピスマス、塩基性炭酸ピスマス、塩基性没食子酸ピスマス、塩基性硝酸ピスマス、塩基性サリチル酸ピスマス、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、クエン酸イオン（酸又は塩）、アミノ酢酸、硫酸アルミン酸マグネシウム水和物、マгалドレート、アミノケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、グリシン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、トリケイ酸マグネシウム、固形ミルク、アルミニウムモノ-オリジバシクカルシウムホスフェート、リン酸三カルシウム、重炭酸カリウム、酒石酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、アルミノケイ酸マグネシウム、酒石酸及びその塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0037】

本発明において使用される医薬活性薬剤はアレルギー又は抗原、例えば、草、木、又はブタクサからの植物花粉；動物のふけ（これらはネコ及びその他の有毛動物の皮膚及び毛髪から擦り取られた小さなスケールである）；昆虫、例えば、ハウスダストダニ、ハチ、及びスズメバチ；及びペニシリンの如き薬物（これらに限定されない）を含んでもよい。

特に活性物質が酸化感受性、例えば、光感受性である場合、酸化防止剤がまたフィルムに添加されて活性物質の分解を防止してもよい。

化粧活性薬剤は息清涼化合物、d-メントール及びl-メントール、その他の風味料、例えば、ミント、チェリー、レモンライム、混合ベリー、グレープフルーツ、ユーカリプトール、サリチル酸メチル、及びチモール、又は芳香剤、特に口衛生に使用されるものだけでなく、歯及び口の洗浄に使用される活性物質、例えば、四級アンモニウム塩基、過酸化水素、保湿剤、及びビタミンEを含んでもよい。風味料の効果は酒石酸、バニラ等のような風味増強剤を使用して増強されてもよい。

また、着色添加剤がフィルムを調製する際に使用し得る。このような着色添加剤として、食品、薬物及び化粧品の着色剤（FD&C）、薬物及び化粧品の着色剤（D&C）、又は外部の薬物及び化粧品の着色剤（Ext. D&C）が挙げられる。これらの着色剤は染料、それらの相当するレーキ、並びに或る種の天然着色剤及び誘導着色剤である。レーキは水酸化アルミニウムに吸収された染料である。

着色剤のその他の例として、既知のアゾ染料、有機又は無機顔料、或いは天然起源の着色剤が挙げられる。無機顔料として、例えば、鉄又はチタンの酸化物が挙げられる。鉄又はチタンの酸化物が全ての成分の質量を基準として、約0.001%から約10%までの範囲の濃度、更に好ましくは約0.5%～約3%の量で添加されることが好ましい。

【0038】

風味料は天然及び合成の風味液から選ばれてもよい。このような薬剤の例示リストとして、揮発性油、合成風味油、風味芳香族化合物、植物、葉、花、果実、幹及びこれらの組み合わせから誘導された油、液体、オレオ樹脂又はエキスが挙げられる。例の非限定的な代表的リストとして、ミントオイル、ココア、及び柑橘油、例えば、レモン、オレンジ、グレープ、ライム及びグレープフルーツ並びにフルーツエッセンスが挙げられ、リンゴ、なし、桃、ブドウ、ストロベリー、ラズベリー、チェリー、プラム、パイナップル、アプリコット又はその他のフルーツの風味料を含む。

風味料を含むフィルムが添加されて熱い又は冷たい風味料入りの飲料又はスープを得てもよい。これらの風味料として、茶風味料及びスープ風味料、例えば、ビーフ及びチキンが挙げられるが、これらに限定されない。

その他の有益な風味料として、アルデヒド及びエステル、例えば、ベンズアルデヒド（チェリー、アーモンド）、シトラル、即ち、アルファシトラル（レモン、ライム）、ネラル、即ち、ベータ-シトラル（レモン、ライム）、デカナール（オレンジ、レモン）、アルデヒドC-8（シトラスフルーツ）、アルデヒドC-9（シトラスフルーツ）、アルデヒドC-12（シトラスフルーツ）、トリルアルデヒド（チェリー、アーモンド）、2,6-ジメチルオクタノール（グリーンフルーツ）、及び2-ドデセナール（シトラス、マンダリン）、これらの組み合わせ等が挙げられる。

甘味料は下記の非限定リスト：グルコース（トウモロコシシロップ）、蔗糖、デキストロース、転化糖、フラクトース、及びこれらの組み合わせ；サッカリン及びその種々の塩、例えば、ナトリウム塩；ジペプチド甘味料、例えば、アスパルテーム；ジヒドロカルコン化合物、グリチルリチン；ステビア（ステビオシド）；蔗糖のクロロ誘導体、例えば、スクラロース；糖アルコール、例えば、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール等から選ばれてもよい。また、水素化澱粉加水分解物及び合成甘味料3,6-ジヒドロ-6-メチル-1-1-1,2,3-オキサチアジン-4-オン-2,2-ジオキサイド、特にそのカリウム塩（アセスルフェーム-K）、及びそのナトリウム塩及びカルシウム塩、並びに天然強力甘味料、例えば、ラカンカ(Lo Han Kuo)が意図されている。その他の甘味料がまた使用されてもよい。

【0039】

本発明のフィルム中の有益な可塑剤として、例えば、キシリトール、ポリアルキレンオキサイド、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレン-プロピレングリコール；低分子量を有する有機可塑剤、例えば、グリセロール（グリセリン）、グリセロールモノアセテート、ジアセテート又はトリアセテート、トリアセチン、ポリソルベート、セチルアルコール、プロピレングリコール、ソルビトール、ジエチルスルホコハク酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル等が挙げられる。

プルランの如き線状多糖を、経口可溶性フィルムをつくるのに使用する場合、その他のポリマー系よりもプルランで極めて一層証明された粘着性と脆性の間に微細な線がある。粘着性ではなく、脆く、又は破断感受性である可撓性フィルムをもたらす可塑剤の狭い選択が存在する。また、高速フィルム製造並びにパッケージング及び貯蔵についての全ての主観的試験に合格する経口可溶性フィルム（OSF）を製造するのに卓越する可塑剤の好ましい選択及び組み合わせがある。

可塑剤のこのような組み合わせはフィルム当りの一層多い量の活性医薬成分を配合し、依然としてフィルムが従来の型のOSFポリマー製剤と較べた時に一層速い部分浸漬溶解（PID）で溶解することを可能にする能力をもたらし得る。更に、狭い可塑剤選択の中に、可塑剤の量の好ましい範囲がある。

【0040】

従って、本発明に有益な可塑剤として、キシリトール、グリセリン、及びこれらの組み合わせが挙げられる。可塑剤は可塑剤及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約10質量%～約45質量%の量で存在する。本発明の局面において、可塑剤が可塑剤及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約10質量%～約40質量%の量で存在する。本発明の別の局面において、可塑剤が可塑剤及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約15質量%～約22.5質量%の量で存在する。本発明の更に別の局面において、可塑剤が可塑剤及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約18質量%～約21質量%の量で存在する。

先に説明されたように、有益なプルランフィルムを製造しようとする従来の試みは澱粉、キサンタン及びゲランガムを用いて、またこれらを用いずに水を可塑剤として使用していた。しかしながら、これらのフィルムはフィルム中に残った5-10%程度の比較的少量の水を含んで乾燥され、これがそれらを或る状況で微生物成長のための飼育地にし得る。更に、水（フィルム中の残留水分）はこのような製剤から経時蒸発する傾向があり、フィルムが熟成するにつれて可塑剤（水）の損失が完成フィルムの脆さをもたらす。

本発明の局面において、フィルム製品は実質的に水を含まない。例えば、本発明のフィルム製品の含水量はフィルム製品の合計質量の約10質量%以下、好ましくは約5質量%以

10

20

30

40

50

下である。本発明の局面において、フィルム製品の含水量がフィルム製品の合計質量の約4質量%以下、又は約2質量%以下である。

【0041】

本発明のフィルム製品は更に酸を含んでもよい。本発明の局面において、酸が水溶性カルボン酸である。有益な酸の例として、クエン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、アスコルビン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、及びこれらの組み合わせが挙げられる。フィルム製品中に存在する場合、酸はフィルム製品の合計質量を基準として約0.1質量%～約10質量%の量である。本発明の局面において、酸がフィルム製品の合計質量を基準として、約2質量%～約6質量%、又は約5質量%の量で存在する。本発明の局面において、酸がクエン酸である。

10

本発明の局面において、可塑剤がキシリトールであり、これがキシリトール及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約10質量%～約45質量%の量で存在する。本発明の別の局面において、可塑剤がキシリトールであり、これがキシリトール及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約20質量%～約40質量%の量で存在する。

本発明の局面において、可塑剤がグリセリンであり、これがグリセリン及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約15質量%～約22.5質量%の量で存在する。本発明の別の局面において、可塑剤がグリセリンであり、これがグリセリン及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約18質量%～約21質量%の量で存在する。

【0042】

本発明の局面において、可塑剤がキシリトールとグリセリンの組み合わせであり、この場合、1)グリセリンの量が質量基準でほぼキシリトールの量以下であり、かつ2)キシリトールとグリセリンの組み合わせがキシリトール、グリセリン、及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約40質量%以下の量で存在する。

20

本発明の局面において、フィルム製品がクエン酸を含み、かつ可塑剤がキシリトールであり、この場合、1)クエン酸の量が質量基準でほぼキシリトールの量以下であり、かつ2)キシリトールがキシリトール及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約10質量%～約40質量%の量で存在する。

本発明の局面において、フィルム製品がクエン酸を含み、かつ可塑剤がキシリトールとグリセリンの組み合わせであり、この場合、キシリトール、グリセリン、及びクエン酸の組み合わせがキシリトール、グリセリン、及び全ポリマー含量の合計質量を基準として約45質量%以下の量で存在する。

30

本発明の別の実施態様において、i)約60質量%のシルデナフィルクエン酸塩、ii)約18質量%のプルラン、iii)約0.1質量%のポリエチレンオキサイド、iv)約5.3質量%のキシリトール、v)約1.5質量%のグリセリン、及びvi)約4.7質量%のクエン酸を含むフィルム製品が提供され、全ての質量%はフィルム製品の乾燥質量を基準とする。本発明のこの実施態様は更に少なくとも一種の甘味料、少なくとも一種の着色剤、少なくとも一種の乳化剤、及び少なくとも一種の風味料を含んでもよい。本発明のこの実施態様において、少なくとも一種の甘味料がフラクトース、スクラロース、及びマルトデキストリンの組み合わせであり、少なくとも一種の着色剤が二酸化チタン及びFD&Cブルー#2の組み合わせであり、少なくとも一種の乳化剤がグリセリルモノオレエートであり、かつ少なくとも一種の風味料がミントである。

40

本発明の更なる実施態様において、a.少なくとも一種の線状多糖、b.治療有効量の少なくとも一種の活性成分、及びc.少なくとも一種の可塑剤を含むフィルム製品が提供される。

以下に実施例で説明されるように、本件出願人は水に暴露された時にフィルムが分解するのに必要とされる時間を推定するための試験をつくった。これが部分浸漬溶解(PID)試験と命名された。簡単に言えば、フィルムが水に部分浸漬され、浸漬から溶解までの時間が記録される。

本発明の局面において、フィルム製品が約60秒以下、又は約30秒以下、又は約10秒以下のPID時間を有する。本発明のその他の局面において、フィルム製品が約1秒～約60秒

50

、又は約2秒～約30秒、又は約2秒～約10秒、又は約10秒～約30秒のPID時間を有する。

以下に実施例で説明されるように、フィルム製品が引張強さについて試験されて応力にかけられた時にフィルムを破断するのに必要とされる力を測定し得る。本発明の局面において、フィルム製品が約0.8ニュートン/平方ミリメートル以上、例えば、1.0N/mm²以上の引張強さを有する。

【0043】

任意の成分

種々のその他の成分及び充填剤がまた本発明のフィルムに添加されてもよい。これらとして、表面活性剤、その他の消泡剤、例えば、シメチコン（これらは酸素をフィルムから放出することにより一層円滑なフィルム表面を促す）、熱硬化性ゲル、例えば、ペクチン、カラゲナン、及びゼラチン（これらは成分の分散を維持することを助ける）、包接化合物、例えば、シクロデキストリン及びケージド(caged)分子（これらは或る活性成分の溶解性及び/又は安定性を改良する）、及び結晶成長抑制剤、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（“HPMCA”）及びヒドロキシプロピル-シクロデキストリン（“HPCD”）（これらは本発明の適当な線状多糖とカップリングされた時に結晶の成長を抑制する）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

本発明の組成物に混入し得る種々の添加剤は種々の異なる機能を与えるかもしれない。添加剤のクラスの例として、賦形剤、滑剤、緩衝剤、安定剤、発泡剤、顔料、着色剤、充填剤、増量剤、甘味料、風味料、香料、放出改質剤、アジュバント、流れ促進剤、離型剤、造粒剤、希釈剤、バインダー、緩衝剤、吸収剤、滑剤、接着剤、接着防止剤、アシドラント、軟化剤、樹脂、粘滑薬、溶媒、表面活性剤、乳化剤、例えば、グリセロールモノオレエート、エラストマー及びこれらの混合物が挙げられる。これらの添加剤は一種以上の活性成分とともに添加されてもよい。

有益な添加剤として、例えば、ゼラチン、植物タンパク質、例えば、ヒマワリタンパク質、大豆タンパク質、綿実タンパク質、落花生タンパク質、ブドウ実タンパク質、乳漿タンパク質、乳漿タンパク質分離物、血液タンパク質、卵タンパク質、アクリル化タンパク質、水溶性多糖、例えば、アルギン酸塩、カラゲナン、グアーガム、寒天、キサンタンガム、ゲランガム、アラビアガム及び関連ガム（ガッチガム、カラヤガム、トラガカントガム）、ペクチン、セルロースの水溶性誘導体、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、及びヒドロキシアルキルアルキルセルロース、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、セルロースエステル及びヒドロキシアルキルセルロースエステル、例えば、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロースエステル、例えば、カルボキシメチルセルロース及びそれらのアルカリ金属塩が挙げられ、またフタル化ゼラチン、ゼラチンスクシネート、架橋ゼラチン、セラック、澱粉の水溶性化学誘導体、カチオン変性アクリレート及び、例えば、三級もしくは四級アミノ基、例えば、ジエチルアミノ基（これは所望により四級化されてもよい）を有するメタクリレート、及びその他の同様のポリマーが好適である。

このようなエキстенダーは必要により全成分の質量を基準として望ましくは約80%まで、望ましくは約3%～50%の範囲内、更に望ましくは3%～20%の範囲内の所望の量で添加されてもよい。

【0045】

更なる添加剤は望ましくは全成分の質量を基準として約0.02質量%～約3質量%、望ましくは約0.02%～約1%の濃度範囲の無機充填剤、例えば、マグネシウム、アルミニウム、ケイ素、チタン等の酸化物であってもよい。

澱粉物質の流動性を改良するための化合物が更に添加されてもよい。このような化合物として、動物脂肪又は植物脂肪、望ましくはそれらの水素化形態、特に室温で固体であるものが挙げられる。これらの脂肪は50以上の融点を有することが望ましい。C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-、C₁₈-、C₃₀-及びC₂₂-脂肪酸とのトリ-グリセリドが好ましい。これらの脂肪はエキстенダー又は可塑剤を添加しないで単独で添加でき、有利には単独で、又はモノ-及び/又はジ-グリセリド又はホスファチド、特にレシチンと一緒に添加し得る。モノ-及びジ-グリセリドは望ましくは上記された脂肪の型から、即ち、C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-、C₁₈-、C₂₀-及びC₂₂-脂肪酸で誘導される。

脂肪、モノ-、ジ-グリセリド及び/又はレシチンの使用される合計量は全組成物の約5質量%まで、好ましくは約0.5質量%～約2質量%の範囲内である。

全組成物の約0.02質量%～約1質量%の濃度の二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、又は二酸化チタンを添加することが更に有益である。

これらの添加剤はそれらの意図される目的を達成するのに十分な量で添加されるべきである。一般に、これらの添加剤の或る組み合わせが活性成分の総合の放出プロフィールを変え、また放出を変更、即ち、阻害又は促進するのに使用し得る。

レシチンは本発明における使用のための一種の表面活性剤である。レシチンは約0.25質量%～約2.00質量%の量で供給原料中に含まれ得る。その他の表面活性剤として、セチルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ICIアメリカズ社から市販されているスパンTM及びトゥイーンTMが挙げられるが、これらに限定されない。BASFから市販されているクレモフォー（登録商標）ELの如き、エトキシ化ヒマシ油を含む、エトキシ化油がまた有益である。カルボワックスTMが本発明に非常に有益である更に別の変性剤である。トゥイーンTM又は表面活性剤の組み合わせが所望の親水性-親油性バランス（“HLB”）を得るのに使用し得る。しかしながら、本発明は表面活性剤の使用を必要とせず、本発明のフィルム又はフィルム形成組成物は表面活性剤を本質的に含まないとともに本発明の望ましい一様性の特性を依然として与える。

【0046】

本発明の操作及び製品を増進する付加的な変性剤が同定されるので、本件出願人は特許請求される発明の範囲内に全てのこのような付加的な変性剤を含むことを意図している。

その他の成分として、生成の容易さ及びフィルムの一般品質に寄与するバインダーが挙げられる。バインダーの非限定例として、澱粉、前ゼラチン化澱粉、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキサゾリドン、及びポリビニルアルコールが挙げられる。

更なる潜在的添加剤として、溶解性増強剤、例えば、包接化合物を活性成分と生成する物質が挙げられる。このような薬剤は非常に不溶性かつ/又は不安定な活性物質の性質を改善するのに有益であるかもしれない。一般に、これらの物質は疎水性内部キャビティ及び親水性外部を有するドーナツ形分子である。不溶性かつ/又は不安定な活性物質は疎水性キャビティ内にフィットし、それにより包接錯体（これは水に可溶性である）を生成し得る。従って、包接錯体の生成は非常に不溶性かつ/又は不安定な活性物質が水に溶解されることを可能にする。このような薬剤の特に望ましい例はシクロデキストリンであり、これらは澱粉から誘導される環状炭水化物である。しかしながら、その他の同様の物質が本発明の範囲内にあると考えられる。

【0047】

フィルムの形成

本発明のフィルムは乾燥の前にシートに成形される必要がある。所望の成分が合わされて、ポリマー、水、及び活性物質、並びに所望されるその他の成分を含む、多成分マトリックスを生成した後に、その組み合わせが当業界で知られているあらゆる方法、例えば、多成分マトリックスの押出、被覆、塗布、キャストイング又は延伸により、シート又はフィルムに成形される。多層フィルムが所望される場合、これは同じ又は異なる組成であってもよい成分の一種より多い組み合わせを同時押出することにより達成し得る。多層フィ

10

20

30

40

50

フィルムはまた組み合わせを既に形成されたフィルム層に被覆、塗布、又はキャストすることにより得られてもよい。

種々の異なるフィルム形成技術が使用されてもよいが、可撓性フィルムを与える方法、例えば、リバースロール被覆を選ぶことが望ましい。フィルムの可撓性はフィルムのシートが回転され、貯蔵のために、又は個々の剤形に切断される前に輸送されることを可能にする。望ましくは、フィルムがまた自立性であり、即ち、換言すれば別の支持体の不在下でそれらの保全性及び構造を維持することができるであろう。更に、本発明のフィルムは食用又は消化性である選ばれた材料を使用してもよい。

被覆又はキャスト方法は本発明のフィルムを成形する目的に特に有益である。特別な例として、特に多層フィルムが所望される場合には、リバースロール被覆、フォワードロール被覆、グラビア被覆、浸漬被覆、計量ロッド又はマイヤーバー被覆、スロットダイ又は押出被覆、ギャップ又はナイフオーバーロール被覆、エアナイフ被覆、カーテン被覆、又はこれらの組み合わせが挙げられる。

ロール被覆、又は更に特別にはリバースロール被覆が、本発明のフィルムを成形する場合に特に所望される。この操作は得られるフィルムの優れた制御及び一様性を与え、これが本発明において所望される。この操作において、被覆材料が上部計量ロールとそれの下の適用ロールの間のギャップの正確な設定によりアプリケーションロール上に測定される。被覆物が適用ロールに隣接する支持ロールのまわりを通過する際に、それが適用ロールから支持体に移される。3本ロール方法及び4本ロール方法の両方が普通である。

【0048】

グラビア被覆方法は被覆浴中を走る彫刻ロールに頼り、その浴はそのロールの彫刻ドット又はラインに被覆材料を充填する。ロールの過剰の被覆物がドクターブレードにより拭き取られ、次いで被覆物が彫刻ロールと加圧ロールの間を通過する際にそれが支持体に付着される。

オフセットグラビアが普通であり、この場合、被覆物が支持体への移動の前に中間ロールに付着される。

浸漬被覆の簡単な方法において、支持体が被覆物の浴に浸漬され、支持体が出現する際にそれが低粘度のものであり、被覆物が浴へと逆に流れることを可能にする。

計量ロッド被覆方法において、過剰の被覆物が浴ロールの上を通過する際にそれが支持体に付着される。メイヤーバーとして時折知られる、ワイヤ巻き計量ロッドは、所望の量の被覆物が支持体の上に残ることを可能にする。その量はロッドに使用されるワイヤの直径により決められる。

スロットダイ方法において、被覆物がスロット中で重力により又は圧力下で支持体へと圧搾される。被覆物が100%の固形分付近である場合、その方法が“押出”と称され、この場合には、ライン速度が押出の速度よりも頻繁に極めて速い。これは被覆物がスロットの幅よりもかなり薄いことを可能にする。

ギャップ又はナイフオーバーロール方法は被覆物が支持体（これはその後“ナイフ”と支持ロールの間の“ギャップ”を通過する）に適用されることに頼る。被覆物及び支持体が通過する際に、過剰が溜めに逆に循環される。

エアナイフ被覆は被覆物が支持体に適用され、過剰がエアナイフからの強力なジェットにより“吹き去られる”操作である。この操作は水性被覆物に有益である。

【0049】

カーテン被覆方法において、ベース中にスロットを備えた浴は被覆物の連続カーテンが二つのコンベヤーの間のギャップに落ちることを可能にする。被覆される物体が制御された速度でコンベヤーに沿って通され、こうしてその上表面に被覆物を受け取る。

本発明は注意が組成物成分の凝集を減少することに払われる場合に格別に一様なフィルム製品を生じる。混合プロセス中に過剰の空気の導入を避け、排除することにより、制御可能な粘度を得るためにポリマー及び溶媒を選ぶことにより、またフィルムを下部から上に迅速な様式で乾燥することにより、このようなフィルムが生じる。

本発明の製品及び方法はフィルム内の成分の自己凝集を実質的に減少するフィルムを提

10

20

30

40

50

供するためにフィルムの製造の種々の工程間の相互作用に頼る。詳しくは、これらの工程がフィルムを形成するのに使用される特別な方法、気泡のとり込みを防止するための組成物混合物をつくること、フィルム形成組成物の粘度を調節すること、及びフィルムを乾燥する方法を含む。更に特別には、混合物中の成分の一層大きい粘度は活性物質が沈降することを防止するために活性物質が選ばれた極性溶媒に可溶性ではない場合に特に有益である。しかしながら、その粘度は選ばれたキャストイングの方法（これは実質的に一貫した厚さのフィルムを提供するその能力のためにリバースロール被覆を含むことが望ましい）を阻害又は阻止する程に大きくてはならない。

フィルム又はフィルム形成成分又はマトリックスの粘度に加えて、望ましいフィルム様性を得るために本発明により考慮されるその他の考慮事項がある。例えば、非コロイド適用で固体（例えば、薬物粒子）沈降を防止する安定な懸濁液が得られる。本発明により提供される一つのアプローチは粒状物（ ρ_p ）及び液相（ ρ_1 ）の密度をバランスさせ、液相の粘度（ μ ）を増大することである。分離された粒子につき、ストークス法則は以下のように、粘稠な流体中の半径（ r ）の剛性球体の終端沈降速度（ V_0 ）に関する。

【数 1】

$$V_0 = (2gr^r)(\rho_p - \rho_1) / 9\mu$$

しかしながら、高い粒子濃度で、局所粒子濃度が局所速度及び密度に影響するであろう。その懸濁液の粘度は固体体積分率の強関数であり、粒子間相互作用及び粒子 - 液体間相互作用が更に沈降速度を阻害するであろう。

ストキアン分析は第三の相、分散空気又は窒素の混入が、例えば、懸濁液安定性を促進することを示していた。更に、粒子の数の増大が固体体積分率に基づく阻害沈降作用をもたらす。希薄な粒子懸濁液では、沈降の速度、 v が以下のように表し得る。

【数 2】

$$v/V_0 = 1 \cdot (1 + \kappa\phi)$$

【0050】

式中、 κ は定数であり、かつ ϕ は分散相の体積分率である。液相中に懸濁された更に多くの粒子は減少された速度をもたらす。粒子形状寸法がまた重要な因子である。何とならば、粒子寸法が粒子間の流れ相互作用に影響するからであろう。

同様に、懸濁液の粘度は分散固体の体積分率に依存する。非相互作用球形粒子の希薄な懸濁液につき、懸濁液粘度についての表現は以下のように表し得る。

【数 3】

$$\mu/\mu_0 = 1 + 2.5\phi$$

式中、 μ_0 は連続相の粘度であり、かつ ϕ は固体体積分率である。一層高い体積分率では、分散液の粘度が以下のように表し得る。

【数 4】

$$\mu/\mu_0 = 1 + 2.5\phi + C_1\phi^2 + C_2\phi^3 + \dots$$

【0051】

式中、 C は定数である。

液相の粘度は重要であり、液体組成物を低降伏応力値で粘弾性非ニュートン流体にカスタマイズすることにより改質されることが望ましい。これが静止時に高粘度連続相を生じることの均等物である。粘弾性又は高度の構造液相の生成は粒子沈降に対する付加的な抵抗力を与える。更に、凝集が制御されて粒子間相互作用を最小にし得る。正味の作用は均

10

20

30

40

50

一な分散相の保存であろう。

懸濁液の水相へのヒドロコロイドの添加は粘度を増大し、粘弾性を生じることがあり、ヒドロコロイドの型、その濃度及び粒子組成、形状寸法、サイズ、及び体積分率に応じて安定性を付与し得る。分散相の粒子サイズ分布は高粘度媒体中の最小の実現粒子サイズ、即ち、500 μm未満を選ぶことにより調節される必要がある。低せん断速度におけるわずかな降伏応力又は弾性体の存在はまた見掛け粘度にかかわらず永久安定性を誘発し得る。重要な粒子直径は降伏応力値から計算し得る。分離された球形粒子の場合には、所定の粘度の媒体中の沈降で発生された最大せん断応力は以下のように示し得る。

【数5】

$$\tau_{\max} = 3V\mu / 2r$$

10

擬似塑性流体につき、このせん断応力レジメにおける粘度はニュートンプラトーにおけるゼロせん断速度粘度であり得る。

安定な懸濁液はフィルムキャスト機械加工フィルムに供給されるプレミックス組成物の製造だけでなく、十分な乾燥が粒子及びマトリックスを十分に固体の形態へとロックインするために生じて、その結果、一様性が維持されるまでの湿潤フィルム段階におけるこの安定性の維持に重要な特性である。粘弾性流体系につき、延長された時間の期間、例えば、24時間にわたって安定な懸濁液を生じるレオロジーが、高速フィルムキャスト操作の要件とバランスされる必要がある。フィルムに望ましい性質はせん断シニング(thinning)又は擬似塑性であり、それにより粘度がせん断速度増大により低下する。時間依存性せん断作用、例えば、チキソトロピーがまた有利である。構造回復及びせん断シニング挙動は、フィルムが形成される際にフィルムが自己レベリングするための能力であるように、重要な性質である。

20

【0052】

本発明の組成物及びフィルムについてのレオロジー要件は実に苛酷である。これは粒子の安定な懸濁液、例えば、30-60質量%を広いせん断速度範囲にわたって許容し得る粘度値を有する粘弾性流体マトリックス中で生成する必要のためである。混合、ポンプ輸送、及びフィルムキャスト中で、 10^{-10^5} 秒⁻¹の範囲のせん断速度が経験されることがあり、擬似塑性が好ましい実施態様である。

フィルムキャスト又は被覆において、レオロジーがまた所望の一様性を有するフィルムを形成する能力に関する決定因子である。せん断粘度、伸長粘度、粘弾性、及び構造回復がフィルムの品質に影響するであろう。例示の例として、せん断シニング擬似塑性流体のレベリングが以下のように誘導されていた。

30

【数6】

$$\alpha^{(n-1/n)} = \alpha_0^{(n-1/n)} - ((n-1)/(2n-1)) (\tau/K)^{1/n} (2\pi/\lambda)^{(3+n)/n} h^{(2n+1)/n} t$$

【0053】

式中、 α は表面波振幅であり、 α_0 は初期振幅であり、 λ は表面粗さの波長であり、かつ“n”及び“K”の両方は粘度力法則指数である。この例において、レベリング挙動は粘度に関連し、nが減少するにつれて増大し、またKを増大することにより減少する。

40

望ましくは、本発明のフィルム又はフィルム形成組成物は非常に迅速な構造回復を有し、即ち、フィルムが加工中に形成される際に、それが離れて落下せず、又はその構造及び組成の一様性において不連続にならない。このような非常に迅速な構造回復は粒子沈降を遅延する。更に、本発明のフィルム又はフィルム形成組成物はせん断シニング擬似塑性流体であることが望ましい。粘度及び弾性の如き性質の考慮事項を有するこのような流体は、薄いフィルム形成及び一様性を促進する。

こうして、成分の混合物における一様性は多くの変数に依存する。本明細書に記載されたように、成分の粘度、混合技術及び得られる混合組成物及び湿潤キャストフィルムのレ

50

オロジー特性が本発明の重要な局面である。更に、粒子サイズ及び粒子形状の制御が更なる考慮事項である。望ましくは、粒状物のサイズが150ミクロン以下、例えば、100ミクロン以下の粒子サイズである。更に、このような粒子は球形、実質的に球形、又は非球形、例えば、不規則な形状の粒子又は楕円形の形状の粒子であってもよい。楕円形の形状の粒子又は楕円体がフィルム形成マトリックス中の一様性を維持するそれらの能力のために望ましい。何とならば、それらが球形粒子と較べて少ない程度に沈降する傾向があるからである。

幾つかの技術が最終フィルム中の気泡混入を防止するために混合段階で使用し得る。最終製品中で実質的に気泡を形成しない組成物混合物を得るために、消泡剤又は表面張力低下剤が使用される。更に、混合の速度が制御されて空気を混合物に引き込む様式の混合物のキャピティ形成を防止することが望ましい。最後に、気泡減少は更に気泡がフィルムの乾燥の前に逃げるのに十分な時間にわたって混合物を放置することにより達成し得る。望ましくは、本発明の方法が最初に活性成分、例えば、薬物粒子又は揮発性材料、例えば、芳香油を含まないフィルム形成成分のマスタバッチを生成する。活性物質はキャストイングの直前にマスタバッチの一層少ない混合物に添加される。こうして、マスタバッチプレミックスは薬物又はその他の成分の不安定性を気にしないで一層長い時間にわたって放置し得る。

実施態様において、多成分マトリックスがポリマーマトリックスであり、これがその後上記のようにシートに成形される。実施態様において、ポリマーマトリックスが非ニュートン粘弾性ポリマーマトリックスである。一実施態様において、ポリマーマトリックスが 10^{-10} 秒 $^{-1}$ のせん断速度に暴露される時にせん断シニング擬似塑性流体である。

【0054】

フィルムの乾燥

乾燥工程はまたフィルム組成物の一様性を維持することに関する寄与因子である。制御された乾燥プロセスは、増粘性組成物又は粘度が、例えば、ポリマーの選択により調節される組成物の不在下で、フィルム内の成分が凝集又は団塊化する増大された傾向を有し得る場合に特に重要である。制御された乾燥プロセスを必要としない、正確な用量を有するフィルムを形成する別の方法は、フィルムを前もって決めたウェルの上にキャストすることであろう。この方法では、成分が凝集し得るが、これは隣接剤形への活性物質の移動をもたらさないであろう。何とならば、それぞれのウェルが投薬単位それ自体を形成し得るからである。

制御された又は迅速な乾燥プロセスが所望される場合、これは種々の方法により達成し得る。熱の適用を必要とする方法を含む種々の方法が使用し得る。液体担体は湿潤フィルムで得られる、一様性、又は更に詳しくは、非自己凝集性の一様な均一性が維持される様式でフィルムから除去される。

望ましくは、フィルムがフィルムの下部からフィルムの上部へと乾燥される。望ましくは、空気の流れがその初期の設定期間（その間に、固体の、粘弾性構造が形成される）中にフィルムの上部を横切って実質的に存在しない。初期の設定期間（その間に、固体の、粘弾性構造が形成される）は乾燥プロセスの最初の数分以内、例えば、最初の約4分以内又は最初の約0.5分～約4.0分で起こり得る。

実施態様において、溶媒の少なくとも一部がマトリックスから迅速に除去されて乾燥の開始後約4分以内にマトリックスの粘度を迅速に増大して活性物質のロック・イン又は移動の実質的な防止により活性物質の一様な分布を維持することにより実質的に一様にその中に分散された活性物質を有する粘弾性フィルムを形成する。

【0055】

この様式の乾燥の制御はフィルムの上表面の分解及び再形成（これは通常の乾燥方法から生じる）を防止する。これは液体の粘弾性組成物を上面及び下面を有する表面の上面に置くことにより達成される。次いで、熱が粘弾性フィルムの下面に最初に適用されて必要なエネルギーを与えて液体担体を蒸発させ、さもなければ除去する。この様式で乾燥されるフィルムは空気乾燥フィルム、又は通常の乾燥手段により乾燥されるフィルムと較べて

一層迅速かつ均等に乾燥する。最初に上部及び端部で乾燥する空気乾燥フィルムと対照的に、熱を下部に適用することにより乾燥されるフィルムは中央だけでなく、端部で同時に乾燥する。これはまた通常的手段により乾燥されるフィルムで生じる成分の沈降を防止する。

本発明の実施態様において、上部の空気流はポリマーマトリックス（例えば、粘弾性フィルム）の固有粘度を克服せず、かつ/又は上部の空気流は下記の一つ以上を生じるのに不十分である：(i)フィルムの深部を乾燥する前の表面スキニング、(ii)表面リップリング、(iii)成分の自己凝集、(iv)フィルムの厚さの非一様性、及び(v)単位体積当りの質量の非一様性。

フィルムの内部温度は初期の設定期間内（例えば、フィルムの乾燥の最初の約4分以内）で約100未満、望ましくは約90以下、最も望ましくは約80以下であるべきである。乾燥装置内の（即ち、フィルムに外因の）温度はあらゆる所望の温度であってもよく、100より上又は下であってもよい。本発明の実施態様において、内部温度と乾燥装置内の温度の温度差は少なくとも約5、好ましくは約5から約30までである。

乾燥プロセスを制御する別の方法（これは単独で使用されてもよく、又は先に開示されたその他の制御された方法と組み合わせて使用されてもよい）として、フィルムが乾燥されている乾燥装置内の湿度の制御及び変更が挙げられる。この様式において、フィルムの上表面の早期の乾燥が避けられる。

更に、乾燥時間の長さが適切に制御され、即ち、成分、特に芳香油及び薬物の熱感受性及び揮発性とバランスされることがまた発見された。エネルギーの量、温度並びにコンベヤーの長さ及び速度がバランスされてこのような活性物質を収容し、最終フィルムの損失、分解又は非有効性を最小にし得る。

【0056】

適当な乾燥方法の特別な例はMagoonにより開示された方法である。詳しくは、Magoonは果実パルプを乾燥する方法に関する。しかしながら、本発明者らは薄いフィルムの調製に関してこの方法を採用した。

Magoonの方法及び装置は水の重要な性質に基づく。水はその中及びその周囲の両方の伝導及び対流によりエネルギーを伝播するが、水のみがエネルギーを水中及び水に放射する。それ故、Magoonの装置は赤外線透過性である、果実パルプが置かれる表面を含む。表面の下面は温度制御された水浴と接触する。水浴温度は水の沸騰温度よりわずかに下の温度に制御されることが望ましい。湿潤果実パルプがその装置の表面に置かれる時に、これが“リフラクタンス・ウインドウ”を生じる。これは果実パルプが乾燥するまでのみ、赤外エネルギーが果実パルプにより占有される表面の領域にのみ表面中で放射することを許されることを意味する。Magoonの装置は有効な乾燥時間でフィルムの成分の凝集の実例を減少して本発明のフィルムを提供する。

乾燥プロセスを制御する別の方法はゾーン乾燥操作を伴う。ゾーン乾燥装置はその中に配置された一つ以上の乾燥ゾーンを有する連続ベルト乾燥トンネルを含んでもよい。それぞれの乾燥ゾーンの条件は変化してもよく、例えば、温度及び湿度が選択的に選ばれてもよい。ゾーンに段階的乾燥効果を与えるように連続的に命じることが望ましいかもしれない。

本発明の局面において、ゾーン乾燥コンベヤーの速度が一定であることが望ましい。また、速度が乾燥操作の特別な段階で変化されて所望のゾーンの条件へのフィルムの暴露を増大又は減少してもよい。連続又は変更を問わず、ゾーン乾燥が表面スキニングを生じないでフィルムを乾燥する。

温度及び湿度を更に制御するために、乾燥ゾーンが付加的な雰囲気条件、例えば、不活性ガスを含んでもよい。制御された乾燥が本発明に従って維持される限り、ゾーン乾燥装置は更にゾーン乾燥操作中に付加的なプロセス、例えば、噴霧プロセス及び積層プロセスを含むように適合されてもよい。

フィルムは初期に約500 μm ～約1,500 μm 、又は約20ミル～約60ミルの厚さを有してもよく、乾燥された時に約3 μm から約500 μm まで、又は約0.1ミル～約20ミルの厚さを有

10

20

30

40

50

してもよい。望ましくは、乾燥フィルムが約1ミル～約10ミル、更に望ましくは約2ミル～約8ミル、更に望ましくは約3ミルから約6ミルまでの厚さを有するであろう。

【0057】

一様性についてのフィルムの試験

本発明のフィルムをフィルム製造方法中の化学的及び物理的一様性について試験することが望ましいかもしれない。特に、フィルムのサンプルが除去され、種々のサンプル間でフィルム成分の一様性について分析試験されてもよい。フィルムの厚さ及び総合の外観がまた物理的一様性についてチェックされてもよい。活性な一様のフィルムが安全性及び効力の理由のために特に医薬活性成分を含むフィルムについて所望される。

本発明に従って一様性を試験するための方法はフィルムを製造方法中に運ぶとともにサンプリングを含む。このプロセスは中でも、フィルムを乾燥プロセスにかけて、フィルムを個々の投薬単位に分け、かつ/又は投薬物を包装することを含んでもよい。フィルムが製造方法中に、例えば、コンベヤーベルト装置で運ばれる際に、それが少なくとも一つの部分に幅方向に切断される。少なくとも一つの部分は互いのフィルム部分から分離している対向する端部を有する。例えば、フィルムがロールである場合、それが別々のサブロールに切断されてもよい。フィルムの切断は種々の方法、例えば、ナイフ、かみそり、レーザー、又はフィルムを切断するためのあらゆるその他の好適な手段で達成されてもよい。

切断されたフィルムはその後一つ以上の部分の中央を分断しないで、小片を一つ以上の部分の対向端部のそれぞれから除去することによりサンプリングされてもよい。中央部分が無傷で残すことはフィルムの主たる部分がフィルムの適合性を妨げず、サンプル誘発ギャップをフィルム中に生じないで製造方法中に進行させることを可能にする。従って、フィルムが更に加工、例えば、包装される際に用量を失うことに関心事が軽減される。更に、そのプロセス中の切断部分又はサブロールの完全性の維持が品質管理問題、例えば、失っている片の気付きのための警告停止のための更なるフィルム加工又は包装の中断の可能性を軽減することを助けるであろう。

【0058】

最終片、又はサンプリング部分が、一つ以上のフィルム部分から除去された後に、それらがフィルム中の物理的欠陥及びサンプル間の成分の含量における活性物質一様性の所望の量について試験し得る。フィルム片を検査し、試験するためのあらゆる通常的手段、例えば、目視検査、分析装置の使用、及び当業者に知られているあらゆるその他の好適な手段が使用されてもよい。活性物質の所望の量の含量一様性についての試験は高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)又は近赤外(NIR)分光分析を含む一つ以上の分析方法により行なわれてもよい。試験結果がフィルサンプル間で非一様性を示す場合、製造方法が変更されてもよい。例えば、組成成分、組成レオロジー、乾燥条件、及び混合条件が変化されてもよい。乾燥条件の変化は中でも、温度、乾燥時間、オープン中のフィルム速度、及び乾燥機配置を変化することを伴ない得る。

更に、製造方法中のサンプリング及び試験の工程を繰り返すことが望ましいかもしれない。多くの間隔における試験は物理的に一様なフィルム用量及び所望の活性含量一様性を含むフィルム用量が連続的に生じられることを確実にし得る。その方法の変化はいずれかの段階で履行されてサンプル間の非一様性を最小にし得る。

実施態様において、本発明のフィルムがフィルムの単位体積当りの質量基準の活性物質の実質的に一様な含量を有する。実施態様において、フィルムの実質的に等しいサイズにされた個々の投薬単位中の活性物質の量は所望の量(例えば、ラベル主張量、投薬量等)から10質量%より多く変化しない。別の実施態様において、フィルムの実質的に等しいサイズにされた個々の投薬単位中の活性物質の量が単位間で10%より多く変化しない。

しかしながら、フィルム製品又はフィルム製品の個々の投薬単位単独のサンプルの目視変化及び/又はその質量の比較もしくは評価はフィルム又はフィルム製品の個々の投薬単位中の活性物質の含量の一様性を実証するには充分ではないことが注目されるべきである。

本明細書に使用される投薬単位当りの活性成分の所望の量(例えば、ラベル主張量又は

10

20

30

40

50

投薬量)という用語はそれぞれの投薬単位中にあると意図される活性成分の量を意味する。或る製品、例えば、医薬品の場合には、製品のラベルに主張される活性成分の量があるかもしれない。こうして、投薬単位当りの所望の活性成分(又は薬物)ラベル主張は製品のラベルに基づくそれぞれの投薬単位中にあると主張される活性成分の量を意味する。

ロット中の活性成分の含量の一様性は最高量の活性成分を含むサンプル中の活性成分の量($\text{Max}_{\text{LOT}(N)}$) マイナス最小量の活性成分を含むサンプル中の活性成分の量($\text{Min}_{\text{LOT}(N)}$)の差を計り、その差をロットサンプル中の活性成分の平均量(ロット_(N) サンプル平均)で割ることにより求められた同じロット(N)からのそれぞれのサンプリングされた個々の投薬単位中に実際に存在する活性成分の量($A_{N(i)}$)を立証することにより測定されてもよい。

【0059】

【数7】

$$(\text{Max}_{\text{LOT}(N)} - \text{Min}_{\text{LOT}(N)}) / ((A_{N(1)} + A_{N(2)} + \dots + A_{N(10)}) / 10).$$

【0060】

異なるロットにわたっての含量の一様性は異なるロットからのサンプリングされた個々の投薬単位のそれぞれ中に実際に存在する活性成分の量を立証し、活性成分のその量をその中に含まれる活性成分の所望の量と比較することにより測定されてもよい。活性成分の所望の量は、それが医薬品である場合、“ラベル主張量”と称されてもよく、こうしてフィルム投薬単位中の医薬活性物質の量を同定し得る。

実施態様において、フィルムの実質的に等しいサイズにされた個々の投薬単位中の活性物質の量が所望の量の75%以上又は125%以下、好ましくは所望の量の85%以上又は115%以下である。

本発明の方法を使用して、活性物質の所望の量に関する含量の一様性はフィルムの大規模な製造中のフィルムの個々のロット内及びフィルムの異なるロット間の両方で得られる。本発明の方法を使用して、実質的に等しいサイズにされた個々の投薬単位中の活性物質の量に関する含量の一様性がフィルムの大規模な製造中のフィルムの個々のロット内及びフィルムの異なるロット間の両方で得られる。

【0061】

フィルムの使用

本発明のフィルムは多くの使用に良く適している。フィルム中の高度の所望の活性物質一様性はそれらを医薬品混入に特に適するようにする。更に、フィルムの構築に使用されるポリマーはフィルムについての或る範囲の崩壊時間を可能にするように選ばれてもよい。フィルムが崩壊する経時の変化又は延長は活性物質が放出される速度についての制御を達成するかもしれない、これが持続放出性送系を可能にし得る。加えて、フィルムは幾つかの生体表面、特に粘膜表面を含むもの、例えば、口(即ち、舌下、舌、頬、及び歯肉)、アナル、膣、眼、鼻、耳、眼球、及び腹腔環境中に見られるもの; 傷(皮膚表面上又は生体内の)、例えば、手術中の傷又は手術後に或る場所に残された傷の表面(外科手術が完結された後に所望の量の活性物質を送出するため); 器官(即ち、腎臓、肺、肝臓、心臓等)の表面、及びその他の同様の表面のいずれかへの所望の量の活性物質の投与に使用されてもよい。

フィルムは活性物質を経口投与するのに使用されてもよい。これは上記されたフィルムを調製し、それらを動物、例えば、哺乳類の口腔に導入することにより達成される。このフィルムは調製され、それが使用、即ち、口腔への導入の前に除去される第二の層又は支持層に接着されてもよい。接着剤がフィルムを当業界で知られているもののいずれかであってもよい支持材料又は裏材料に結合するのに使用されてもよく、水溶性ではないことが好ましい。接着剤が使用される場合、それは消化でき、活性物質の性質を変化しない食品等級の接着剤であることが望ましいであろう。粘着性組成物が特に有益である。フィルム

10

20

30

40

50

組成物は多くの場合に粘着剤それら自体として利用できる。

【0062】

フィルムは哺乳類の舌下又は舌に適用されてもよい。これが所望される場合、舌の形状に相当する、特別なフィルム形状が好ましいかもしれない。それ故、舌の裏に相当するフィルムの面が舌の前部に相当する面よりも長い形状に切断されてもよい。詳しくは、所望の形状は三角形又は台形の形状であってもよい。望ましくは、フィルムが口腔に接着してそれが口腔から追い出されることを防止し、フィルムが溶解する際に活性物質の多くが口腔に導入されることを可能にするであろう。

本発明のフィルムの別の使用は液体に導入する時に迅速に溶解するフィルムの傾向を利用する。活性物質がフィルムを本発明に従って調製し、それを液体に導入し、それを溶解させることにより液体に導入されてもよい。これが活性物質の液体剤形を調製し、又は飲料に風味を付けるために使用されてもよい。

本発明のフィルムはシールされた、空気及び水分に耐性のパッケージに包装されて活性物質を暴露酸化、加水分解、気化及び環境との相互作用から保護することが望ましい。更に、本発明のフィルムは唾液又は粘膜領域との接触後に瞬時に溶解し、投薬物を水で洗浄する必要を省く。

望ましくは、一連のこのような投薬単位が特別な治療に応じて、処方された養生法又は治療、例えば、10-90日供給に従って一緒に包装される。個々のフィルムが裏材料で包装され、使用のために剥離し得る。

本発明の特徴及び利点が下記の実施例により更に十分に示され、これらの実施例は説明の目的のために提示され、本発明を限定するものと何ら見なされるべきではない。

【実施例】

【0063】

本件出願人はフィルム製品の高速製造及び貯蔵のための製剤の丈夫さの評価のための幾つかの主観的試験及び客観的試験を開発又は使用した。

180度曲げ試験

この試験では、フィルムストリップを端部 - 端部で折り畳み（180度）、その柔軟性（軟らかさ及び可撓性）について判定する。フィルムが亀裂する場合、それを許容し得ないと考える。何とならば、それが自動化ラインでの包装中に破断し得るからである。フィルムの柔軟性はまた剤形との患者満足の重要な要素である。何とならば、軟らかい、可撓性フィルムストリップが硬い、剛性のフィルムストリップと較べて適用し易いからである。

乾燥曲げ

この試験では、フィルムにストレスをかけ、長期貯蔵の効果を2倍にするために、熱重力秤を使用して全ての水をフィルムから蒸発させる。次いで180度曲げ試験を使用してフィルムを直ちに折り畳む。フィルムが破断又は亀裂する場合、それは不合格である。

折り畳み耐久性

この試験では、折り畳み耐久性をストリップが破断するまで同じ場所でのストリップの反復折り畳みにより測定する。フィルムが破断しないで折り畳まれる回数を折り畳み耐久性値として演算する。破断又は破損しないで多くの折り畳み（例えば、180度）を克服する目標はフィルムが耐える必要がある包装機械中の高速ルートを採用するのに重要であるフィルムの引張強さ及び可撓性のインジケータである。

【0064】

熟成脆性

この試験では、フィルムを部屋雰囲気、温度、及び湿度に暴露し、毎日折り畳んで（例えば、180度）フィルムが脆くなるかを測定し、またその時を測定する。この試験はフィルムの長期貯蔵特性の良いインジケータである。

乾燥試験 / 粘着試験

フィルム乾燥プロセスのほぼ8つの段階を同定し、それらはセット - ツウ - タッチ (set-to-touch)、ダスト - フリー (dust-free)、指触乾燥 (表面乾燥)、ドライ - ツウ - タッチ (dry-to-touch)、硬く乾燥、完全乾燥 (取扱まで乾燥)、再被覆まで乾燥及びドライ

・プリント・フリー(dry print free)である。これらの試験は主に塗膜について使用されるが、研究の殆どを医薬OSFを同様に評価するために複雑に適合することができる。粘着性はストリップが接触まで押し付けられた後に表面又はそれ自体に接着する靱性である。グローブをつけた手を使用して二つのストリップを親指と人さし指の間で一緒に押し付ける。ストリップが粘着する場合、それらは不合格であり、フィルムが粘着しないで離れるようになる場合、それらは合格である。

部分浸漬溶解 (PID)

この試験を使用してフィルムが水に暴露された時に破断するのに必要とされる時間を推定する。この試験はフィルムストリップに適用可能であり、錠剤について行なわれる崩壊試験の代理とみなし得る。この試験では、アリゲータークランプをフィルムの上部に取り付け、2.8グラムの重りをフィルムの底部に取り付ける。フィルムをフィルムの半分が水中にあり、その他の半分が水の外に残るように水浴(37.0±0.2)に軽く下げる。ストップウォッチを浸漬時に開始し、フィルムの沈められた部分がフィルムの上半分から分離するのに十分に溶解する時に停止する。経験はPIDの目標値がフィルム製剤が設計される特別な適用に大きく依存することを示した。口腔中又は口粘膜上の迅速な溶解について設計されたフィルムストリップは一般に2~10秒のPID値を必要とする。口腔中又は口粘膜上の中間の溶解について設計されたフィルムストリップは一般に10~30秒のPID値を必要とする。PID溶解は生体内溶解の予測手段として使用される。何とならば、活性物質を含むフィルムは活性医薬品へのヒト暴露についての制限のために生体内で容易に試験し得ないからである。

引張強さ

この試験では、フィルムの引張強さを測定して応力に暴露された時にフィルムを破断するのに必要とされる力を測定する。試験はフィルムの反対端部を組織アナライザー(Texture Technologies Corp. Mode TAXT, Scarsdale, NY)のクランプに取り付けることにより行なわれる。二つのクランプは10-15mm離れており、5.0gのトリガー力で5mm/秒の速度で20mmの距離まで分離するようにプログラムされている。記録データは引張強さ、引張力、及び伸び%を含む。引張強さはフィルムを破断するのに必要とされる得られる力(N)をフィルムの断面積(mm²)で割ることにより計算される。これらの測定は種々の製剤の機械的強度を定量し、比較するための開発手段である。0.8N/mm²の引張強さが自動化(商用)包装ラインにおける下流の加工に必要な下限と考えられる。

【0065】

崩壊試験

この試験では、フィルムがそれらを37の水のビーカーの上表面に置き、フィルムが分解し、分散し始めるのに要した時間を評価することにより崩壊時間について評価される。攪拌が試験に使用されず、これは湿潤及び拡散の純粋な試験である。

ショック感受性

この試験では、DieMasters(Pacific Missouri)製の正確なサイズのダイを圧縮とともに使用してシートを個々の剤形に切断する。ストリップを最終のサイズに切断した後にフィルム端部を不規則性について目視観察する。端部がきれい(紙の切断片のような)である場合には、フィルムが合格である。端部がとがって、不規則である場合、フィルムが不合格である。この主観的試験は高速包装プロセス中に製造スローダウンを生じるフィルムのインジケータである。

実施例1-22

22のフィルム製剤を調製し(実施例1-22)、以下に示されるように試験した。これらのフィルムは表1に示されるような種々の可塑剤又は可塑剤の組み合わせを含んでいた。これらの可塑剤はソルビトール、エリスリトール、グリセリン、キシリトール、クエン酸、PEG、プロピレングリコール、デキストロース、及びマルチトールであった。下記の成分を加工ガラスボウルに添加し、ゲート羽根車を備えたDegussa Dental Multivac 攪拌機を使用して混合した。以下のように成分を混合して被覆溶液を生成した：

1. プルラン*

2. 可塑剤 (表 1) **

3. 消泡剤 (0.065%)

4. 蒸留水 (67.5%)

* プルラン + 可塑剤の合計% = 32.435%

** 使用した可塑剤を乾燥ポリマー質量 + 可塑剤のw/w%として添加した。

【 0 0 6 6 】

【表 1】

実施例	可塑剤								
	ソルビトール	エリスリトール	グリセリン	キシリトール	クエン酸	PEG	プロピレングリコール	デキストロース	マルチトール
1		30							
2	30								
3			15						
4		30	10						
5		26.5	8.75						
6				30					
7							30		
8					10				
9			30						
10			15	15					
11				20	10				
12			20		10				
13			10	10	10				
14			22.5						
15									30
16						30			
17								30	
18				10					
19				40					
20							10		
21							40		
22			18.75						

表 1 : プルラン / 可塑剤評価についてのフィルム組成物 (可塑剤についての数値はポリマー乾燥質量 + 可塑剤を基準とするw/w%を表す)

【 0 0 6 7 】

成分を下記のスケジュールに従って真空下で混合して被覆溶液を生成した :

20分 攪拌 = 125rpm 真空 = 60% (18インチHg)
 20分 攪拌 = 125rpm 真空 = 90% (26インチHg)
 20分 攪拌 = 125rpm 真空 = 95% (27インチHg)
 12分 攪拌 = 125rpm 真空 = 98% (28インチHg)
 8分 攪拌 = 125rpm 真空 = 100% (29インチHg)

マイラー支持体に500マイクロンにセットされたマイクロメーター調節可能なくさびバーを備えたK-コントロール・コーターを使用してその被覆溶液を湿潤フィルムにキャストした。キャスト湿潤フィルムを80 の対流空気オープン中で18分間乾燥させた。乾燥フィルムは1.33%の含水量を有していた。メトラーHR73水分分析装置を使用して含水率を測定し

た。フィルムは3.5～4ミルの厚さを有していた。

フィルムをオープン及び水分分析装置から出して完全乾燥後に可撓性について観察した。フィルムをまたフィルムを引っ張ることによる強さについて主観的に観察した。

フィルムを部屋雰囲気中で一夜放置した。一夜放置した後、DieMastersにより加工された鋼ルールダイを使用してフィルムを18mm X 22mmのストリップに切断した。ストリップをショック感受性及び粘着性について観察した。360度曲げ試験をフィルムストリップについて行なってフィルムストリップが100回未満の曲げで不合格になるか否かを測定した。部分浸漬溶解(PID)を、37℃の水を使用して45～50mgのストリップで測定した。

初期の試験に合格したフィルムを室温及び部屋雰囲気条件下で置いて、熟成による脆性を観察するために経時試験した。

試験の結果を表2に示す。

【0068】

【表2】

実施例	フィルムの性質の分析							
	粘着性	初期の曲げ	乾燥曲げ	強さ	初期の脆性	熟成脆性	曲げ試験	ショック感受性
1	粘着性	P	P	良好	P	F	N/A	F
2	粘着性	P	P	良好	P	F	N/A	F
3	非粘着性	F	F	良好	F	N/A	N/A	F
4	粘着性	P	P	良好	P	F	N/A	F
5	粘着性	P	P	良好	P	F	N/A	F
6	非粘着性	P	P	良好	P	P(22日)	P	わずか
7	非粘着性	F	F	N/A	F	F	N/A	F
8	非粘着性	P	F	N/A	P	F	N/A	N/A
9	粘着性	P	P	N/A	P	P	P	P
10	非粘着性	P	P	良好	P	P	P	P
11	非粘着性	P	P	N/A	P	F	F	F
12	粘着性	P	P	N/A	P	P	P	P
13	非粘着性	P	P	N/A	P	P	P	P
14	粘着性	P	P	良好	P	P	P	P
15	非粘着性	F	F	N/A	F	N/A	N/A	F
16	非粘着性	F	F	N/A	F	N/A	N/A	F
17	非粘着性	F	F	N/A	F	N/A	N/A	N/A
18	非粘着性	F	F	N/A	F	F	N/A	N/A
19	粘着性	P	P	N/A	P	P(22日)	N/A	N/A
20	非粘着性	F	F	N/A	F	F	N/A	N/A
21	粘着性	P	P	N/A	P	F	N/A	N/A
22	非粘着性	P	P	良好	P	P	P	P

表2：プルランフィルムの性質についての可塑剤の評価

【0069】

比較例23-27

下に示される成分及びプロトコルを使用して比較フィルム組成物を調製した。

成分：

1. HPMC27.75g(46.25%)
2. ポリエチレンオキサイド13.875g(23.125%)
3. マルチトールシロップ18.5g

10

20

30

40

50

4. 人工甘味料1.8g(3.000%)
5. 風味料2.4g(4.000%)
6. 消泡剤0.3g(0.500%)
7. 着色剤0.024g
8. 蒸留水135.375g

成分1、3、及び6を加工ガラスボウル中でスパチュラで一緒に混合した。次いで成分7及び8をそのボウルに添加し、スパチュラで更に混合した。Degussa Dental Multivac Compactを使用して被覆溶液を以下に記載されるようにこの混合物から調製した。

【0070】

その混合物を真空(100%(29インチHg))下で125rpmで44分間攪拌した。蒸留水を添加してQSを得た。次いで成分2及び4のブレンドをそのボウルに添加した。攪拌を真空(60%(18.5インチHg))下で125rpmで更に20分間続けた。攪拌を真空(100%(29インチHg))下で125rpmで更に60分間続けた。蒸留水を添加してQSを得た。攪拌を真空(100%(29インチHg))下で125rpmで更に4分間続けた。次いでその混合物を攪拌又は真空なしで80分間放置した。蒸留水を添加してQSを得た。次いで成分5を添加した。次いでその混合物を真空(100%(29インチHg))下で125rpmで8分間攪拌して被覆溶液を生成した。

マイラー支持体に200ミクロン、400ミクロン、600ミクロン、800ミクロン、及び1000ミクロンでセットされたマイクロメーター調節可能なくさびバーを備えたK-コントロール・コーターを使用してその被覆溶液を湿潤フィルムにキャストした。その湿潤フィルムを80の対流空気オープン中でマイクロメーターくさびバーセッティングに応じて18~30分間乾燥させた。乾燥フィルムはメトラーHR73水分分析装置を使用して試験した時に0.79%~2.21%の含水率を有していた。フィルムは1.9~8ミルの厚さを有していた。フィルムを2mm X 20mmのストリップ(これらは18~97mgの範囲の質量を有していた)に切断した。

乾燥フィルムストリップを攪拌しないで500mlのビーカー中で37℃の水の上に置いた後に37℃における部分浸漬溶解及び分散時間について試験した。結果を表3に示す。

【0071】

【表3】

例番号	フィルム厚さ	ストリップ質量(mg)	PID 37℃	攪拌しない37℃の水中の分散時間
23	1.9 ミル	18mg	1.4 秒	22.3秒
24	3.3 ミル	36mg	9.4 秒	3分53秒
25	4.75ミル	56~57mg	24.0秒	9.0 分
26	6.15ミル	78~79mg	46.0秒	20.0分
27	8.0 ミル	95~97mg	1分8秒	20分23秒

表3 : HPMC/PEO/マルチトールをベースとするフィルム* ストリップ(22mm X 20mm)の溶解試験

【0072】

実施例28-32

下に示される成分及びプロトコルを使用して本発明のフィルム製品を調製した。

成分:

1. プルラン33.67g (64.75%)
2. キシリトール7.215g (13.875%)
3. グリセリン7.215g (13.875%)
4. 人工甘味料1.56 g (3.000%)
5. 風味料2.08 g (4.000%)
6. 消泡剤0.26 g (0.500%)
7. 着色剤0.021g

8. 蒸留水108g

成分 1、2、3、4、6、7、及び 8 を加工ガラスポウルに添加した。Degussa Dental Multivac Compact を使用して被覆溶液を以下に記載されるように調製した。その混合物を真空（60%（18.5インチHg））下で125rpmで20分間攪拌した。次いでその混合物を真空（90%（26インチHg））下で125rpmで20分間攪拌した。次いでその混合物を真空（95%（27インチHg））下で125rpmで20分間攪拌した。次いでその混合物を真空（98%（28インチHg））下で125rpmで12分間攪拌した。蒸留水を添加してQSを得た。成分5を添加した。次いでその混合物を真空（100%（29インチHg））下で125rpmで8分間攪拌して被覆溶液を生成した。

マイラー支持体に200ミクロン、360ミクロン、560ミクロン、780ミクロン、及び950ミクロンでセットされたマイクロメーター調節可能なくさびバーを備えたK-コントロール・コーターを使用してその被覆溶液を湿潤フィルムにキャストした。その湿潤フィルムを80の対流空気オープン中でマイクロメーターくさびバーセッティングに応じて15～34分間乾燥させた。乾燥フィルムはメトラーHR73水分分析装置を使用して試験した時に1.44%～2.80%の含水率を有していた。乾燥フィルムは1.35～6.3ミルの厚さを有していた。フィルムを22mm X 20mm のストリップ（これらは18～97mgの範囲の質量を有していた）に切断した。乾燥フィルムストリップを攪拌しない500mlのビーカー中の37 の水の上に置いた後に37 における部分浸漬溶解及び分散時間について試験した。結果を表4に示す。

【0073】

【表4】

実施例番号	フィルム厚さ	ストリップ質量 (mg)	PID 37℃	攪拌しない37℃の水 中の分散時間
28	1.35ミル	18～19mg	0.8 秒	4.1 秒
29	2.6 ミル	35～37mg	3.06秒	6.5 秒
30	4.3 ミル	56～58mg	5.8 秒	23.6秒
31	5.25ミル	77～79mg	10.3秒	33.0秒
32	6.3 ミル	95～97mg	15.2秒	3分44.0秒

表4：プルラン/キシリトール/グリセリンをベースとするフィルム**ストリップ（22mm X 20mm）の溶解試験

【0074】

図1は比較フィルム組成物（HPMC/PEO）と本発明のフィルム製品（プルラン）についての部分浸漬溶解時間の比較を示す。図2は比較フィルム組成物及び本発明のフィルム製品についての部分浸漬溶解時間データを示し、フィルムの一層大きい質量についての部分浸漬溶解時間の外挿を含む。実施例に基づいて、クエン酸を含む、又は含まない、キシリトール及びグリセロール、単独又は組み合わせられての使用は、高速フィルム製造及び包装及び貯蔵についての全ての主観的試験に合格するOSFを生じる。更に、このようなフィルムはフィルム当りの一層多い量の活性医薬成分を装填する能力を有し、従来のOSFポリマー製剤と較べた場合に一層速いPID時間での溶解を依然として可能にする。4～5倍より大きいフィルム質量が同じサイズのフィルム（領域）に詰め込まれ、従来のポリマーフィルム製剤と較べた場合にPID時間を依然として維持し得る。更に、これらのデータはフィルム製品中のこれらの可塑剤に好ましい範囲があることを実証する。

実施例33-38

本発明のフィルム製品を下記の表に示される成分を用いて上記されたように調製した。

【0075】

実施例33：シデナフィルクエン酸塩70mg（50mgのシデナフィル塩基均等物）

【表 5】

組成	乾燥基準 (% w/w)	乾燥基準 (mg/フィルム)	湿潤基準 (% w/w)	仕込まれた 質量(g)
シデナフィルクエン酸塩	61.508	70.008	31.463	26.086
単糖類甘味料	0.545	0.620	0.279	0.231
プルラン	16.454	18.728	8.417	6.979
キシリトール	5.328	6.064	2.725	2.259
人工甘味料	0.679	0.773	0.347	0.288
澱粉誘導体	1.044	1.188	0.534	0.443
グリセリン	1.565	1.781	0.800	0.663
消泡剤	1.565	1.781	0.800	0.663
不透明剤	2.216	2.522	1.133	0.939
ポリエーテル	0.283	0.322	0.145	0.120
クエン酸	4.715	5.367	2.412	2.000
着色剤	0.071	0.081	0.036	0.030
風味料	4.027	4.584	2.060	1.708
合計		113.819	51.151	42.409
精製水		4.101	48.849	40.499
合計	100.000	117.920	100.000	82.908

10

20

表 5 : 50mgのシルデナフィル塩基均等物を含む本発明のフィルム製品

【 0 0 7 6 】

実施例33のフィルム製品は表 6 (下記) に示される物理的データを有していた。

【表 6】

物理的データ50mgの実施例			引張 データ*
貯蔵条件		PID (秒)	N/mm
初期の分析		6	1.460
25℃/60%RH	2週	6	NT
	3週	NT	1.196
	4週	6	2.431
	3ヶ月	6	1.607
40℃/75%RH	1週	7	1.139
	2週	6	NT
	3週	NT	5.363
	4週	6	2.657
	3ヶ月	5	2.062

30

40

表 6 : 50mgのシルデナフィル塩基均等物を含む本発明のフィルム製品 (実施例33)

【 0 0 7 7 】

実施例34 : シルデナフィルクエン酸塩140mg (100mgのシルデナフィル塩基均等物)

【表 7】

組成	乾燥基準 (% w/w)	乾燥基準 (mg/フィルム)	湿潤基準 (% w/w)	仕込まれた 質量(g)
シデナフィルクエン酸塩	63.283	140.001	32.384	26.846
単糖類甘味料	0.542	1.199	0.277	0.230
プルラン	14.000	30.972	7.164	5.939
キシリトール	5.327	11.785	2.726	2.260
人工甘味料	0.679	1.502	0.347	0.288
澱粉誘導体	1.045	2.312	0.535	0.444
グリセリン	1.565	3.462	0.801	0.664
消泡剤	1.565	3.462	0.801	0.664
不透明剤	2.216	4.902	1.134	0.940
ポリエーテル	1.000	2.212	0.512	0.424
クエン酸	4.691	10.378	2.401	1.990
着色剤	0.073	0.161	0.037	0.031
風味料	4.014	8.880	2.054	1.703
合計		221.228	51.173	42.423
精製水		7.962	48.827	40.478
合計	100.000	229.190	100.000	82.901

10

20

表 7 : 100mg のシデナフィル塩基均等物を含む本発明のフィルム製品

【 0 0 7 8 】

実施例35 : シデナフィルクエン酸塩140mg (100mgのシデナフィル塩基均等物)

【表 8】

組成	乾燥基準 (% w/w)	乾燥基準 (mg/フィルム)	湿潤基準 (% w/w)	仕込まれた 質量(g)
シデナフィルクエン酸塩	60.183	140.004	30.789	25.524
単糖類甘味料	0.542	1.261	0.277	0.230
プルラン	18.000	41.873	9.209	7.634
キシリトール	5.328	12.395	2.726	2.260
人工甘味料	0.679	1.580	0.347	0.288
澱粉誘導体	1.044	2.429	0.534	0.443
グリセリン	1.565	3.641	0.801	0.664
消泡剤	1.565	3.641	0.801	0.664
不透明剤	2.216	5.155	1.134	0.940
ポリエーテル	0.100	0.233	0.051	0.042
クエン酸	4.691	10.913	2.400	1.990
着色剤	0.073	0.170	0.037	0.031
風味料	4.014	9.338	2.054	1.702
合計		232.633	51.160	42.412
精製水		8.367	48.840	40.488
合計	100.000	241.000	100.000	82.900

30

40

表 8 : 100mgのシデナフィル塩基均等物を含む本発明のフィルム製品

【 0 0 7 9 】

実施例36 : シデナフィルクエン酸塩140mg (100mgのシデナフィル塩基均等物)

50

【表 9】

組成	乾燥基準 (% w/w)	乾燥基準 (mg/フィルム)	湿潤基準 (% w/w)	仕込まれた 質量(g)
シデナフィルクエン酸塩	64.184	140.004	32.867	27.247
単糖類甘味料	0.542	1.182	0.277	0.230
プルラン	14.000	30.538	7.169	5.943
キシリトール	5.327	11.620	2.728	2.262
人工甘味料	0.679	1.481	0.348	0.288
澱粉誘導体	1.044	2.277	0.535	0.444
グリセリン	1.565	3.414	0.801	0.664
消泡剤	1.565	3.414	0.801	0.664
不透明剤	2.216	4.834	1.135	0.941
ポリエーテル	0.100	0.218	0.051	0.042
クエン酸	4.691	10.232	2.402	1.991
着色剤	0.073	0.159	0.037	0.031
風味料	4.014	8.756	2.056	1.704
合計		218.129	51.207	42.451
精製水		7.851	48.793	40.449
合計	100.000	225.980	100.000	82.900

10

20

表 9 : 100mgのシルデナフィル塩基均等物を含む本発明のフィルム製品

【 0 0 8 0 】

実施例37 : シデナフィルクエン酸塩140mg (100mgのシルデナフィル塩基均等物)

【表 1 0】

組成	乾燥基準 (% w/w)	乾燥基準 (mg/フィルム)	湿潤基準 (% w/w)	仕込まれた 質量(g)
シデナフィルクエン酸塩	59.284	140.005	30.337	25.149
単糖類甘味料	0.542	1.280	0.277	0.230
プルラン	18.000	42.509	9.211	7.636
キシリトール	5.327	12.580	2.726	2.260
人工甘味料	0.679	1.604	0.348	0.288
澱粉誘導体	1.044	2.466	0.534	0.443
グリセリン	1.565	3.696	0.801	0.664
消泡剤	1.565	3.696	0.801	0.664
不透明剤	2.216	5.233	1.134	0.940
ポリエーテル	1.000	2.362	0.512	0.424
クエン酸	4.691	11.078	2.400	1.990
着色剤	0.073	0.172	0.037	0.031
風味料	4.014	9.479	2.054	1.703
合計		236.160	51.172	42.422
精製水		8.500	48.828	40.478
合計	100.000	244.660	100.000	82.900

30

40

表10 : 100mgのシルデナフィル塩基均等物を含む本発明のフィルム製品

【 0 0 8 1 】

実施例38 : ロラタジン100mg

50

【表 1 1】

成分	乾燥基準 (%w/w)	乾燥基準 (mg/フィルム)
プルラン	27.94*	46.58
キシリトール	5.99*	9.98
グリセリン	5.99*	9.98
消泡剤	0.08	0.13
ロラタジン	60.00	100.00
合計	100	166.67

10

表11：100mgのロラタジンを含む本発明のフィルム製品

【0082】

比較例39：HPMC/PEO製剤中のロラタジン100mg

【表 1 2】

成分	乾燥基準 (%w/w)	乾燥基準 (mg/フィルム)
HPMC	19.96	33.28
マルチトール	9.98	16.63
PEO	9.98	16.63
消泡剤	0.08	0.13
ロラタジン	60.00	100.00
合計	100	166.67

20

表12：100mgのロラタジンを含む比較フィルム

【0083】

実施例38及び例39は同じサイズ及び質量、即ち、22mm x 20mm及び166.67mgであった。

下記の表13は実施例33-38についての可塑剤、ポリマー、及び酸の%を示し、可塑剤、酸、及びポリマーの合計量に対する可塑剤及び酸の組み合わせの質量比を提示する。

30

【0084】

【表 1 3】

実施例	ポリマー 質量%	可塑剤質量%		クエン 酸	全可塑剤 質量%	可塑剤と酸 ポリマー+酸 +可塑剤の w/w%
		キシリトール	グリセリン			
33	17.5	5.33	1.57	4.72	11.62	39.9
34	16	5.33	1.57	4.69	11.59	42
35	19.1	5.33	1.57	4.69	11.59	37.8
36	15.1	5.33	1.57	4.69	11.59	43.4
37	20	5.33	1.57	4.69	11.59	36.7
38	27.94	5.99	5.99		11.98	30

40

表13：可塑剤、酸、ポリマー比較

【0085】

下記の表14は実施例34-37の100mgのシルデナフィルをベースとする均等物フィルム製品についての含量一様性及び物理的試験データを示す。

【表 1 4】

実施例	含量一様性(n=10)*				PID (n=3)	引張強さ (n=3) @35% RH N/mm ²	%伸び@ 最大力@35% RH
	平均	最小	最大	RSD%			
34	101.7	98.5	103.5	1.6	12	1.44	7.37
35	101.4	98.4	105.1	2.0	24	3.01	4.62
36	106.7	104.9	108.2	1.0	14	1.65	4.71
37	105.8	103.0	108.6	1.4	29	2.15	4.54

10

表14：100mgのシルデナフィル塩基均等物フィルム製品についての含量一様性及び物理的試験データ

【 0 0 8 6 】

140mgのシルデナフィルクエン酸塩の実施例に基づいて、実施例34は含量一様性、PID、引張強さ、及び伸び研究に関して最も望ましい製剤である。

下記の表15は実施例34、38、及び比較例39についての物理的試験データを示す。例38（本発明）と例39（比較）の比較からわかるように、本発明のフィルム製品は試験された物理的パラメーターの全てにおいて満足とわかった。一方、比較フィルム製品は、多くのパラメーターで不満足であった。更に、実施例38の本発明のフィルム製品は例39の比較フィルム製品のPIDよりも6倍より速いPIDを有する。

20

【 0 0 8 7 】

【表 1 5】

例	粘着性	初期の 曲げ	乾燥 曲げ	強さ	初期の 脆性	熟成 脆性	曲げ 試験	ショック 感受性	PID (秒)
34	非粘着性	P	P	良好	P	P	P	P	12
38*	非粘着性	P	P	良好	P	N/A	P	P	29
39*	非粘着性	F	F	良好	F	N/A	N/A	P	193

30

表15：例34、38、及び39についての物理的試験データ

*例38及び39は同じサイズ及び質量（22mm x 20mm ; 166.67mg）であった。

【 0 0 8 8 】

薬物動態学的試験

本発明のフィルム製品を血漿シルデナフィルレベルについてパイアグラTM錠剤に対して試験した。特に、50mgのパイアグラTM錠剤をシルデナフィルクエン酸塩又はシルデナフィルレジネートとしてシルデナフィルの塩基均等物50mgを含む本発明のフィルム製品に対して試験した。試験物品は以下のとおりであった：1)パイアグラTM錠剤50mg、2)本発明の50mgの塩基均等物シルデナフィルクエン酸塩フィルム製品、3)ゼラチンカプセル中の本発明の50mgの塩基均等物シルデナフィルクエン酸塩フィルム製品、及び4)本発明の50mgの塩基均等物シルデナフィルレジネートフィルム製品。それぞれの場合に、試験物品をビーグル犬の口の奥に入れた。

40

血液を種々の時点でビーグル犬から集め、シルデナフィルの血漿レベルについて分析した。

結果を図3-11に示す。特に図3-6は4種の試験物品のそれぞれについての個々のイヌについての血漿シルデナフィルレベルをそれぞれ示す。図7-10は4種の試験物品のそれぞれについての平均血漿シルデナフィルレベルをそれぞれ示す。図11及び12は試験物品についての平均血漿シルデナフィルレベルの比較を示す。

試験物品は下記の薬物動態学的プロフィールを有していた。

【 0 0 8 9 】

50

表16：シルデナフィルクエン酸塩フィルム、50mgのバイアグラ™錠剤、及びシルデナフィルクエン酸塩の経口溶液についての薬物動態学的試験結果

【表16】

剤形	AUC _{0-30分} (ng/mL・hr)	AUC _{0-2hr} (ng/mL・hr)	AUC _{0-10hr} (ng/mL・hr)	C _{MAX} (ng/mL)	T _{MAX} (分)
バイアグラ™錠剤	29.62	546.6	2584	550.7	120
シルデナフィルク エン酸塩フィルム	160.0	982.1	3062	616.3	30
シルデナフィルク エン酸塩フィルム /カプセル†	55.52	964.9	3581	758.0	120
0.1N HCl溶液* 1.0mg/kg (4mg/kgに標準化)	N/A	N/A	842 (3368)	117 (468)	66 (メジアン)

10

† 約4.0mg/kgの平均用量

* Walkerら著 “マウス、ラット、イヌ、及びヒトにおけるシルデナフィルの薬物動態学及び代謝”, Xenobiotica 29(3):297-310 (1999)

20

【0090】

50mgのバイアグラ™錠剤と較べて、シルデナフィルクエン酸塩舌側フィルムは投薬30分後に全身暴露の5倍の増加を示した。更に、シルデナフィルクエン酸塩フィルムはバイアグラ™錠剤（2時間）及び経口溶液（約1時間）と較べて一層速いT_{max}（30分）を示した。50mgのバイアグラ™錠剤及びシルデナフィルクエン酸塩舌側フィルムについてのC_{max}値は同様であった。最後に、シルデナフィルクエン酸塩舌側フィルムは50mgのバイアグラ™錠剤と較べて一層高い（1.2倍）総全身暴露（AUC_{0-10hr}）を有していた。

実施例33に先に調製されたシルデナフィルクエン酸塩フィルムを3ヶ月まで安定性について試験した。この試験の結果を表17及び18に示す。

30

【0091】

表17：シルデナフィルクエン酸塩フィルムについての安定性試験結果

【表17】

貯蔵条件	サンプリング時間	API のアッセイ (%ラベル主張)	分解生成物	
			個々の未特定分解生成物 RRT=0.36 (%)	全分解生成物 (%)
初期	T=0	104.3	0.45	0.45
25°C/60% RH	2週	103.9	0.54	0.54
	4週	105.9	0.39	0.39
	3ヶ月	103.8	0.36	0.36
40°C/75% RH	1週	103.9	0.44	0.44
	2週	105.0	0.58	0.58
	4週	104.5	0.36	0.36
	3ヶ月	105.6	0.36	0.36

40

【0092】

表18：シルデナフィルクエン酸塩フィルムについての安定性試験結果

【表 18】

貯蔵条件	外観*	PID † (秒)	引張強さ N/mm ²	溶解 (Q=80%@10分)	
				平均(n=3)	(最小、最大)
初期	従う	6	1.460	104	(98, 110)
25°C/60% RH					
2週	従う	6	NT	104	(102, 105)
3週	NT	NT	1.196	NT	NT
4週	従う	6	2.431	107	(103, 110)
3ヶ月	従う	6	1.607	105	(102, 109)
40°C/75% RH					
1週	従う	7	1.139	106	(103, 109)
2週	従う	6	NT	108	(106, 109)
3週	NT	NT	5.363	NT	NT
4週	従う	6	2.657	104	(103, 105)
3ヶ月	従う	5	2.062	103	(102, 103)

10

* 約31mm x 22mm、明るい青色の不透明フィルム

20

† 部分浸漬溶解試験

NT—試験せず

【0093】

検出された未特定の不純物(表17)をフィルム中に使用されたチェリー風味料の成分であるとスペクトル分析により同定した。それは活性物質(シルデナフィルクエン酸塩)の分解生成物ではない。それ故、分解は定量の限界(0.1%)以上で検出されなかった。従って、この製剤についての活性物質の分解は実時間データで25及び60%の相対湿度と40及び75%の相対湿度の両方で3ヶ月まで3にわたって検出されなかった。

30

アッセイ結果は質量バランスを示す合致したままであった。溶解試験は分解速度のスロウダウンを示さない合致したままであった。総合して、このフィルムについてのデータは製剤(50mgのシルデナフィルをベースとする)がアッセイ/不純物レベル及び溶解の両方に関して25、60%の相対湿度と40、75%の相対湿度の両方で3ヶ月まで3にわたって安定な安定性であるという結論を支持する(図13を参照のこと)。

【0094】

実施例40：プレガバリン150mg

本発明のフィルム製品を表に示される成分を用いて上記されたように調製した。

【表 19】

組成	乾燥基準 (% w/w)	乾燥基準 (mg/フィルム)	湿潤基準 (% w/w)	仕込まれた 質量(g)
プレガバリン	66.67	150.00	29.44	50.00
pH調節剤	5.20	11.70	2.29	3.90
グリセリン	1.04	2.35	0.46	0.78
消泡剤	1.32	2.98	0.58	0.99
澱粉誘導體	0.67	1.50	0.29	0.50
人工甘味料	0.73	1.65	0.32	0.55
単糖類甘味料	0.33	0.75	0.15	0.25
キシリトール	4.65	10.46	2.05	3.49
ポリエーテル	1.00	2.25	0.44	0.75
風味料	3.97	8.90	2.38	4.05
プルラン	7.19	16.18	3.18	5.39
バインダー	7.24	16.28	3.20	5.42
合計	100.00	225.00	44.78	76.07
精製水			55.20	93.75
合計	100.00	225.00	100.00	169.83

10

20

表19：プレガバリン150mg を含む本発明のフィルム製品

【0095】

実施例41：タダラフィル5mg、10mg、及び20mg

本発明のフィルム製品を表に示される成分を用いて上記されたように調製した。

【0096】

【表 20】

組成	5mgのフィルム (% w/w)	10mgのフィルム (% w/w)	20mgのフィルム (% w/w)
タダラフィル	6.02	11.35	20.38
単糖類甘味料	1.42	1.34	1.20
プルラン	36.74	34.65	31.12
キシリトール	13.98	13.19	11.84
人工甘味料	1.78	1.68	1.51
澱粉誘導體	2.74	2.58	2.32
グリセリン	4.11	3.87	3.48
消泡剤	4.11	3.87	3.48
不透明剤	5.82	5.49	4.93
ポリエーテル	0.26	0.25	0.22
クエン酸	12.31	11.61	10.43
着色剤	0.19	0.18	0.16
風味料	10.53	9.94	8.92
合計	100.00	100.00	100.00

30

40

表20：タダラフィル5mg、10mg又は20mgを含む本発明のフィルム製品

【0097】

実施例42：100mgのシルデナフィル経口可溶性フィルムの含量一様性

本発明のフィルムの2種の別々のバッチを下記の表21(バッチA)及び表22(バッチB)

50

) に示される成分を用いて上記されたように調製した。

バッチ A :

【表 2 1】

成分	乾燥基準 (% w/w)	乾燥基準 (mg/フィルム)	湿潤基準 (% w/w)
シルデナフィルクエン酸塩	65.05	140.00	33.29
単糖類甘味料	0.54	1.16	0.28
プルラン	12.77	27.47	6.53
キシリトール	5.31	11.43	2.72
人工甘味料	0.67	1.45	0.35
澱粉誘導体	1.04	2.23	0.53
グリセリン	1.55	3.35	0.80
消泡剤	1.55	3.35	0.80
不透明剤	0.78	1.67	0.40
ポリエーテル	0.99	2.14	0.51
クエン酸	0.05	0.11	0.03
着色剤	0.07	0.15	0.04
風味料	5.96	12.83	3.05
カルボキシメチルセルロース	2.98	6.41	1.52
塩化ナトリウム	0.68	1.47	0.35
合計	100	215.22	51.20
精製水			48.83
合計	100	215.22	100

10

20

表21：100mgのシルデナフィル塩基均等物を含む本発明のフィルム製品

【0098】

バッチ B :

【表 2 2】

成分	乾燥基準 (% w/w)	乾燥基準 (mg/フィルム)	湿潤基準 (% w/w)
シルデナフィルクエン酸塩	65.50	140.0	33.52
単糖類甘味料	0.54	1.16	0.28
プルラン	15.76	33.69	8.07
キシリトール	5.35	11.43	2.74
人工甘味料	0.68	1.45	0.35
澱粉誘導体	1.05	2.23	0.53
グリセリン	1.57	3.35	0.80
消泡剤	1.57	3.35	0.80
不透明剤	0.78	1.67	0.40
ポリエーテル	1.00	2.14	0.51
クエン酸	0.05	0.11	0.03
着色剤	0.07	0.16	0.04
風味料	6.00	12.83	3.07
カルボキシメチルセルロース	0.09	0.19	0.05
合計	100	213.76	51.17
精製水			48.83
合計	100	213.76	100

10

20

表22：100mgのシルデナフィル塩基均等物を含む本発明のフィルム製品

【 0 0 9 9 】

バッチ A のフィルムはフィルムの合計質量を基準として3.94%の含水量を有し、またバッチ B のフィルムは3.93%の含水量を有していた。

10個の個々の単位用量をフィルムの2種のバッチのそれぞれからサンプリングした。それぞれのサンプリングされた個々の単位用量は所望の量（例えば、投薬量又はラベル主張量）の140mgのシルデナフィルクエン酸塩（100mgのシルデナフィル塩基と均等）を有していた。それぞれのサンプル中のシルデナフィルの含量を測定した。サンプリングされた個々の単位用量のそれぞれについての結果を以下に表23及び24に報告する。

30

バッチ A

【 0 1 0 0 】

【表 2 3】

サンプル	所望の量の質量%
1	100.9
2	96.1
3	92.5
4	97.1
5	98.4
6	97.2
7	99.1
8	97.2
9	97.1
10	100.0

40

表23

【 0 1 0 1 】

50

バッチ B

【表 2 4】

サンプル	所望の量の質量%
1	99.9
2	106.8
3	110.6
4	103.8
5	102.2
6	99.1
7	105.2
8	106.0
9	105.2
10	109.4

10

表24

【 0 1 0 2】

適切な統計分析をそれぞれのバッチについて行ない、結果は以下のとおりであった。

バッチ A :

所望の量の平均質量 % = 97.5 %

S D = 2.3 %

R S D = 2.4 %

バッチ B :

所望の量の平均質量 % = 104.8 %

S D = 2.3 %

R S D = 2.4 %

【 0 1 0 3】

この含量一様性試験は本発明のフィルムの実質的に等しいサイズにされた個々の投薬単位が活性物質の所望の量、投薬量、又は薬物ラベル主張量の10質量%より大きく変化しない量の活性物質を含むことを実証する。

30

本発明の或る望ましい実施態様であると現在考えられるものが記載されたとともに、当業者は変化及び変更が本発明の精神から逸脱しないでなし得ることを理解し、本発明の真の範囲内に入るような全てのこのような変化及び変更を含むことが意図されている。

【 図 1 】

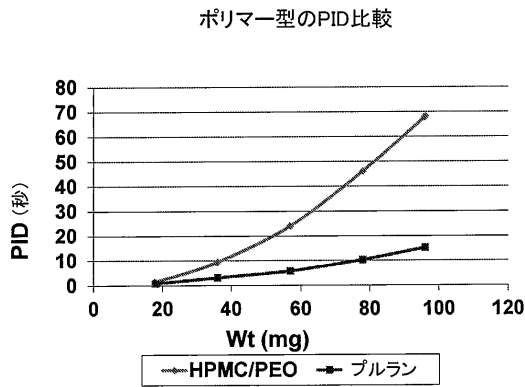


FIGURE 1

【 図 2 】

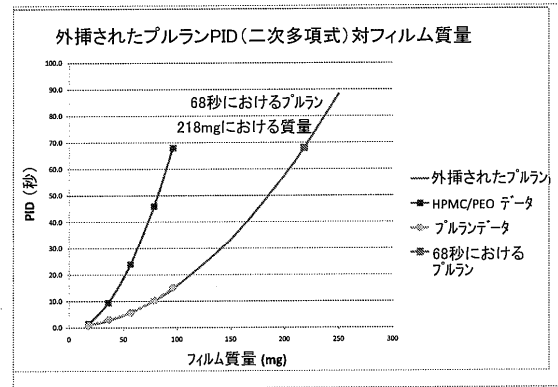


FIGURE 2

【 図 3 】

経口投与後のビーグル犬におけるバイアグラ™50mgの錠剤の薬物動態学的プロフィール

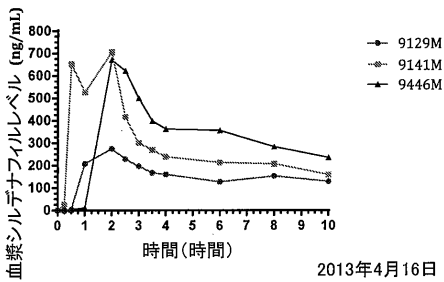


FIGURE 3

【 図 4 】

経口投与後のビーグル犬におけるシルデナフィルクエン酸塩™ 50mgの医薬フィルムの薬物動態学的プロフィール

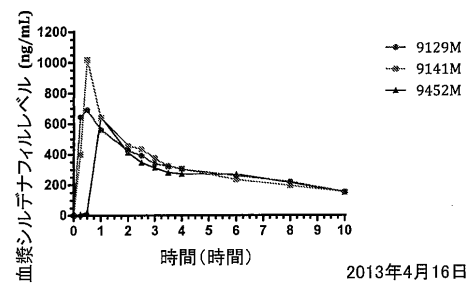


FIGURE 4

【 図 5 】

経口投与後のビーグル犬におけるシルденаフィルクエン酸塩TM 50mgの医薬フィルムTMの薬物動態学的プロフィール (ゼラチンカプセル中のフィルム)

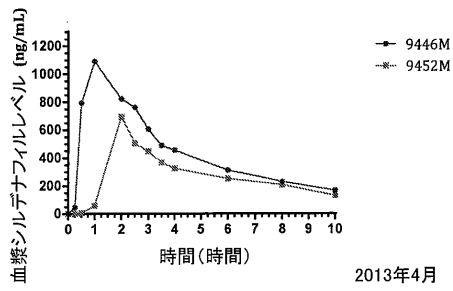


FIGURE 5

【 図 6 】

経口投与後のビーグル犬におけるシルденаフィリレジネートTM 50mgの医薬フィルムTMの薬物動態学的プロフィール

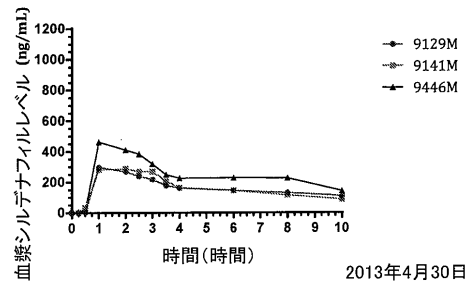


FIGURE 6

【 図 7 】

経口投与後のビーグル犬におけるバイアグラTM 50mg錠剤の薬物動態学的プロフィール

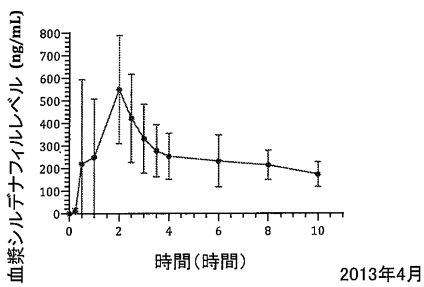


FIGURE 7

【 図 8 】

経口投与後のビーグル犬におけるシルденаフィルクエン酸塩 50mg医薬フィルムTMの薬物動態学的プロフィール

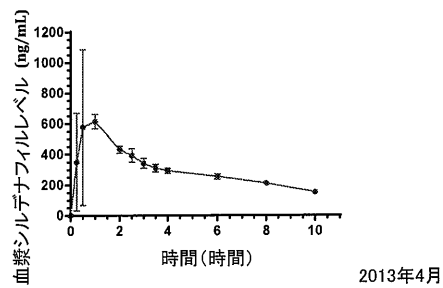


FIGURE 8

【 図 9 】

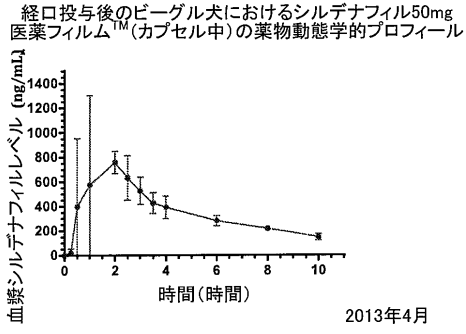


FIGURE 9

【 図 1 0 】

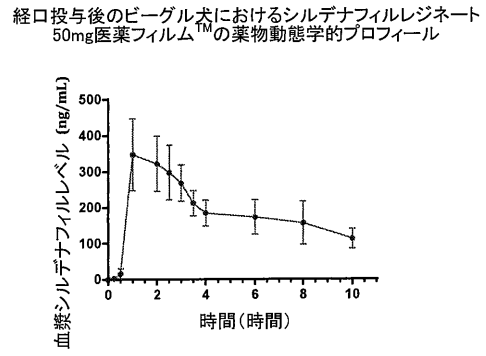


FIGURE 10

【 図 1 1 】

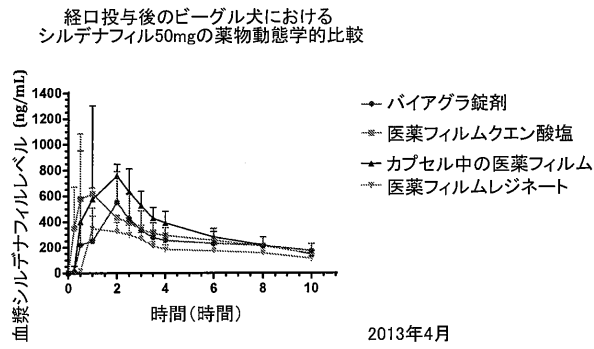


FIGURE 11

【 図 1 2 】

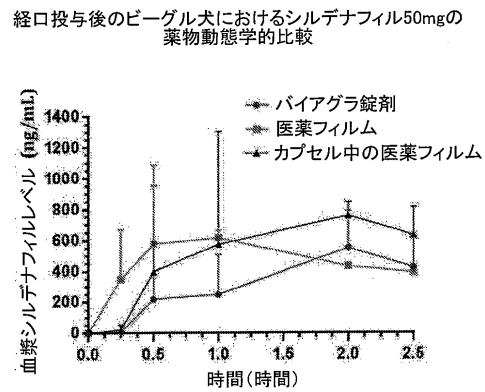


FIGURE 12

【 図 1 3 】

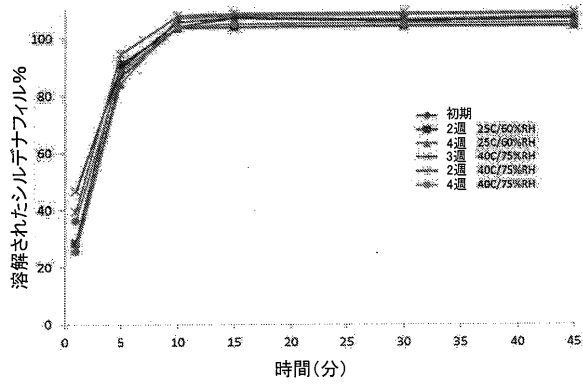


FIGURE 13

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/064806

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K47/36 A61K31/00 ADD.		
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) 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 practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/053006 A2 (PANACEA BIOTECH LTD [IN]; JAIN RAJESH [IN]; SINGH SARABJIT [IN]; SINGH) 26 April 2012 (2012-04-26) page 12; example 7 -----	1-8, 17-28, 30,31
X	WO 2013/085224 A1 (KWANG DONG PHARM CO LTD [KR]; C L PHARM [KR]; SONG DAE-KUN [KR]; WON Y) 13 June 2013 (2013-06-13) table 7 -----	1-8, 17-29
X	CA 2 864 322 A1 (SEOUL PHARMA CO LTD [KR]) 6 September 2013 (2013-09-06) page 21, line 5 - line 12; examples 5-6; table 7 -----	1-29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 2 March 2016		Date of mailing of the international search report 09/03/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Frelichowska, J

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/064806

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012053006 A2	26-04-2012	NONE	

WO 2013085224 A1	13-06-2013	CN 103974695 A	06-08-2014
		KR 101188594 B1	08-10-2012
		WO 2013085224 A1	13-06-2013

CA 2864322 A1	06-09-2013	CA 2864322 A1	06-09-2013
		CN 104168895 A	26-11-2014
		EP 2821066 A2	07-01-2015
		JP 2015504916 A	16-02-2015
		US 2015025084 A1	22-01-2015
		WO 2013129889 A2	06-09-2013

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 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 3
A 6 1 P 11/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/10	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 23/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 23/00	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
	A 6 1 P 25/18	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74) 代理人 100154988

弁理士 小林 真知

(72) 発明者 マイヤーズ ギャリー エル

アメリカ合衆国 テネシー州 3 7 6 6 0 キングSPORT ペンドラゴン ロード 2 3 5 3

(72) 発明者 リ マイケル

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 0 1 ウォレン ソフトウッド ウェイ 2 3

(72) 発明者 ボーグ ビューフォード アーリー

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 3 8 5 ヴァルパレーゾ ウィンドリッジ ロード 1 2 5

(72) 発明者 ダディー エリック

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 1 8 9 2 5 ファーロン ランカシャー ロード 3 3 2 0

F ターム(参考) 4C076 AA71 AA89 BB01 BB02 BB21 BB24 BB25 BB26 BB29 BB30

BB31 CC01 CC05 CC15 CC17 CC19 CC32 DD38 DD41 DD43

	DD59	EE23	EE30	EE32	EE36	EE38	EE42	EE58	FF68	
4C086	AA01	AA10	CB06	CB09	MA03	MA05	MA52	MA56	MA58	MA59
	MA60	MA63	NA10	ZA81	ZC20					
4C206	AA01	AA10	FA44	MA03	MA05	MA72	MA76	MA78	MA79	MA80
	MA83	NA10	ZA02	ZA08						