

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5941558号
(P5941558)

(45) 発行日 平成28年6月29日 (2016. 6. 29)

(24) 登録日 平成28年5月27日 (2016. 5. 27)

(51) Int. Cl. F I

A 6 1 K 31/519	(2006. 01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 15/10	(2006. 01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 K 9/70	(2006. 01)	A 6 1 K 9/70
A 6 1 K 47/14	(2006. 01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/26	(2006. 01)	A 6 1 K 47/26

請求項の数 10 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-554675 (P2014-554675)
 (86) (22) 出願日 平成25年2月28日 (2013. 2. 28)
 (65) 公表番号 特表2015-504916 (P2015-504916A)
 (43) 公表日 平成27年2月16日 (2015. 2. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2013/001679
 (87) 国際公開番号 W02013/129889
 (87) 国際公開日 平成25年9月6日 (2013. 9. 6)
 審査請求日 平成26年7月28日 (2014. 7. 28)
 (31) 優先権主張番号 10-2012-0020316
 (32) 優先日 平成24年2月28日 (2012. 2. 28)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)
 (31) 優先権主張番号 10-2012-0117233
 (32) 優先日 平成24年10月22日 (2012. 10. 22)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 514191025
 株式会社ソウル製薬
 SEOUL PHARMA. CO.,
 LTD.
 大韓民国 429-848 キョンギード
 シフン-シ キョンジェ-ロ 59 シ
 ファ工業団地 1 ラ 603
 Gyeongero 59, Sihwa
 industrial complex
 1 la 603 Siheung G
 yeonggi-do 429-848
 Republic of Korea
 (74) 代理人 100094570
 弁理士 ▲高▼野 俊彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シルデナフィルを有効成分として含有し、且つ、苦味の隠蔽された高含量速溶フィルム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩、水溶性ヒドロコロイド、及び可塑剤を含む速溶フィルムであって、

シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を 100mg 以上含み、又は、フィルム総重量に対し 50 重量%以上を含み、水酸化ナトリウム及び酸化マグネシウムを含むことを特徴とする速溶フィルム。

【請求項 2】

前記可塑剤は、グリセリン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステル、レシチン、酵素処理レシチン、ポリソルベート、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水添水飴、水飴、グリセリン、トリアセチン、オレイン酸グリセロール、ショ糖脂肪酸エステル及び中鎖脂肪酸からなる群から選ばれ得ることを特徴とする、請求項 1 に記載の速溶フィルム。

【請求項 3】

前記可塑剤としてグリセリン又はソルビトールを含むことを特徴とする、請求項 2 に記載の速溶フィルム。

【請求項 4】

前記水溶性ヒドロコロイドは、プルラン、ゼラチン、ペクチン、低粘度ペクチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低粘度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、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、メタクリル酸メチル共重合体、カルボキシビニル重合体、ポリエチレングリコール、アルギン酸、低粘度アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、変性デンプン、カゼイン、乳漿タンパク分離物、大豆タンパク分離物、ゼイン、レバン、エルシナン、グルテン、アカシアガム、カラギーナン、アラビアガム、グアーガム、ローカストビーンガム、キサンタンガム、ゲランガム及び寒天からなる群から選ばれることを特徴とする請求項 1 に記載の速溶フィルム。

【請求項 5】

前記水溶性ヒドロコロイドは、プルラン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、ポリビニルアルコール、ペクチン、低粘度ペクチン、低粘度アルギン酸及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選ばれることを特徴とする、請求項 4 に記載の速溶フィルム。

10

【請求項 6】

前記酸化マグネシウム及び水酸化ナトリウムは 1 : 4 ~ 4 : 1 の比で含まれることを特徴とする請求項 1 に記載の速溶フィルム。

【請求項 7】

(a) シルデナフィルクエン酸塩、フィルム形成剤、可塑剤、苦味隠蔽剤、及び薬剤学的に許容される添加剤を均質となるように攪はんして経口用フィルム剤形製造用の粗液を提供する段階；

(b) 前記粗液を成形器に投入してフィルムを成形する段階；及び

20

(c) 前記成形されたフィルムをスリッティングし切断して、容器又はアルミニウム包装紙に充填する段階を具備する、シルデナフィルクエン酸塩を含む経口用フィルム剤形を製造する方法であって、

前記 (a) 段階における苦味隠蔽剤は酸化マグネシウム及び水酸化ナトリウムであり、前記フィルム剤形は、シルデナフィルクエン酸塩を 100 mg 以上含み、又は、フィルム総重量に対し 50 % 以上で含む速溶フィルムであることを特徴とする、速溶フィルムの製造方法。

【請求項 8】

前記可塑剤としてグリセリン又はソルビトールを含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の速溶フィルムの製造方法。

30

【請求項 9】

甘味剤として、アスパルテーム、タウマチン又はタウマチン混合物、スクラロースから選ばれる 1 種以上の高甘味甘味料が使用されることを特徴とする、請求項 7 に記載の速溶フィルムの製造方法。

【請求項 10】

高甘味甘味剤であるアスパルテーム、スクラロース、タウマチンデキストリン混合物が 1 : 1.5 : 2 の比で使用されることを特徴とする、請求項 9 に記載の速溶フィルムの製造方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を高含量で含む速溶フィルムに関する。特に、特定の可塑剤を特定の含量で使用することによって、従来では不可能とされた、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩をフィルム 1 枚当たり 100 mg 以上又はフィルム総重量の 50 % 以上で含有することを特徴とする速溶フィルムに関する。

【0002】

また、本発明は、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含有する速溶フィルムであって、有効成分の苦味が隠蔽された速溶フィルムに関する。特に

50

、本発明は、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含有し、特定の苦味隠蔽剤を含有することを特徴とする、苦味の隠蔽された速溶フィルムに関する。

【0003】

最後に、本発明は、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を高含量で含有する経口用フィルム形態の速溶フィルムであって、特定の苦味隠蔽剤又は苦味隠蔽剤の組合せを含有することによって苦味が隠蔽され、フィルムの形成に悪影響を及ぼさない速溶フィルムに関する。

【背景技術】

【0004】

勃起不全 (erectile dysfunction) とは、性交のために発起誘導や発起状態の維持が難しいか、早漏症、早漏症などのような射精障害があるか、又は、オルガスムを感じることができない等、正常の性生活ができない状態のことを意味する。18～75歳における米国男性の3～5%が慢性勃起不全症に病んでおり、その大多数は55歳以上と知られている。

【0005】

このような勃起不全を治療するために、cGMPホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase) の subtype 5を抑制できる薬物 (PDEv抑制剤) を使用することができる。PDEv抑制剤は、cGMPの分解を抑制して組織内cGMPの濃度を増加させる。組織内cGMPの濃度が増加すると、陰茎の平滑筋の弛緩につながり、陰茎の海綿状組織に流入する血流量を増加させ、勃起不全を治療することが可能になる。

【0006】

現在まで知られたPDEv抑制剤の例には、バルデナフィル (Vardenafil) ([3- (1, 4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ [5, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -4-エトキシフェニル] スルホニル] -4-エチル、 $C_{23}H_{32}N_6O_4S$ 、CAS no. 224785-90-4)、シルデナフィル (Sildenafil) (1- [[3- (6, 7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -4-エトキシフェニル] スルホニル] -4-メチルピペラジン、 $C_{22}H_{30}N_6O_4S$ 、CAS no. 171599-83-0)、タダラフィル (Tadalafil) (ピラジノ [1', 2': 1, 6] ピリド [3, 4-b] インドール-1, 4-ジオン、6- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-, (6R, 12aR) -, $C_{22}H_{19}N_3O_4$ 、CAS no. 171596-29-5)、ウデナフィル (Udenafil) ($C_{25}H_{36}N_6O_4S$ 、CAS no. 268203-93-6) などがある。バルデナフィルは韓国特許第0430355号に、シルデナフィルは韓国特許第0262926号に、タダラフィルは韓国特許第0357411号に、ウデナフィルは韓国特許第0353014号に、その物質又は医薬用途がそれぞれ開示されている。このようなPDEv抑制剤は、製剤化に当たり、迅速な吸収と良好な生物学的利用率を確保するために、水溶性塩を使って錠剤形態に製造され、経口用勃起不全治療剤として市販されている。

【0007】

この中で、シルデナフィルは、勃起不全の治療、狭心症及び肺動脈高血圧の治療及び予防に使われる薬物であるが、初めは狭心症治療剤として臨床試験が実施された。ところで、シルデナフィルは、臨床試験の過程で男性の性器を硬直にさせるのに優れた効果を示すことが確認され、勃起不全治療剤として開発されるに至った。シルデナフィルのクエン酸塩は、1998年3月に米国FDAにより許可されて商業化されて以来、勃起不全治療と関連して最も広く使われる医薬品となっている。韓国ではピアグラ錠 (登録商標) という商品名で1999年10月から市販されている。

【0008】

10

20

30

40

50

ところが、シルデナフィルは、性行為の直前に投与する薬物であるため、不定期的に投与される場合が多いという点、また、都合上、事前に予定されていない状況で急に投与される場合があるため、簡便に携帯できるようにすることが望ましいという点に着目し、通常の錠剤やカプセル剤にするよりは、水無しでも簡便に服用できる剤形にしようとする試みが行われてきた。

【0009】

例えば、韓国特許公開公報第2006-31552号では、シルデナフィルなどのPDE γ 抑制剤を有効成分として含有する、PDE-5抑制剤の経口用速溶性組成物を開示している。ここでは、シルデナフィルをシクロデキストリンに包接させた固体分散体を用いて口腔内で速かに崩壊する錠(ODT)の剤形を開示している。

10

【0010】

また、韓国特許第627199号では、シルデナフィルクエン酸塩を有効成分とし、口腔内で速かに溶解する溶解性フィルム(ODF)の剤形を開示している。ここでは、フィルム形成高分子としてヒドロコロイドを使用し、フィルム剤形の粘膜付着増進剤として澱粉グラフト共重合体を使用することを開示している。

【0011】

一方、シルデナフィルを含む速溶フィルムは、口腔内で容易に崩壊又は溶解し、水無しでも服用できるため、錠剤やカプセル剤を服用することに困難を感じる老人の他、子供、身体の不自由な人、ベッドに寝たきりの患者、及び忙しい現代人にも非常に有用な製剤である。老人や子供に錠剤又はカプセル剤の代用として液剤を処方することもあるが、液剤は安定性に乏しく、容量が正確でないという欠点がある。

20

【0012】

特に、薬物が口腔粘膜に吸収される場合、肝初回通過も回避することができるため、速溶フィルムは、消化管から吸収される薬物の中で肝代謝を多く受ける薬物に対しても適用できる有用な新規剤形である。

【0013】

フィルム製剤は、通常、1分以内に崩壊する特性を持つフィルム形の製剤であるため、50~150 μ mの厚さ、及び広さ7cm²に相当する横22mm×縦32mmのサイズを有するのが一般的である。縦、横のサイズをやや伸ばした製剤もあるが、消費者の服用便利性を勘案して10cm²を越える例は未だ報告されていない。厚さ及びサイズの制限から、速溶フィルム1枚当たりに重量が50mg~150mg程度である製品が商用化されている。

30

【0014】

このようなフィルム製剤は、その便宜性にもかかわらず、フィルム1枚当たりの重量の限界から、高容量製剤には適用し難い現状である。現在まで商品化された高含量製剤としてNovartisのGas-X Thin Strips(登録商標)があるが、これは、フィルム1枚当たりに重さが110mgであり、活性成分(すなわち、Sildenafil)が62.5mgと、フィルム1枚当たりの活性成分の含量が57%であり、50%以上の活性成分を含有して商用化された唯一の速溶フィルム製剤として知られている。一般に、フィルム1枚当たりに適度な活性成分の含量は約30%以内と知られている。活性成分が含まれていると、フィルムの物理的な物性が弱くなって脆性(brittleness)が増加し、製造工程及び流通中に破れる現象が発生するため、商用化し難い。Gas-X thin strip(登録商標)は、商用化された速溶フィルム製剤のうち、活性成分の比率が50%以上である、脆性が比較的良好な唯一の速溶フィルム製剤である。

40

【0015】

シルデナフィルクエン酸塩含有製剤は、現在、Viagra(登録商標)というブランドでPfizer社から販売しており、25mg、50mg、100mgの3種類の容量として市販中である。100mgの場合、シルデナフィルとして100mgであるから、実際にシルデナフィルクエン酸塩として換算すれば140.45mgであり、現在市販中

50

の高含量製剤 Gas-X の重量よりも大きい。したがって、シルデナフィル 100 mg をフィルム製剤に作るには 50 % 以上の活性成分を含有した製剤を設計しなければならない。活性成分であるシルデナフィルクエン酸塩が 50 % 含まれた場合、フィルムの重量は約 281 mg となり、フィルムの厚さが 280 μ m と厚すぎるだけでなく、フィルムの物性及び脆性が顕著に低下し、製造し難くなる。

【0016】

また、シルデナフィルクエン酸塩は苦味が多すぎるため、コーティング、イオン交換樹脂吸着又はマスキング補助剤の使用がさらに要求されるが、この場合、厚さはより厚くなり、フィルムの物性及び脆性はより低下する。

【0017】

このような欠点を解決するための試みとして、米国公開特許 US 2008/0220029 号では、フィルム重量の 40 % 以上が活性成分である速溶フィルムを開示している。この特許では、事前コーティング工程によってマスキングされたイブプロフェンなどの速溶フィルムを実施例として開示している。

【0018】

米国公開特許 US 2008/0233174 では、活性成分をフィルム重量の 30 % 以上含有した速溶フィルムを開示している。この特許の実施例では、カプセル化されたアセトアミノフェンの使用を開示している。コーティングやカプセル化を用いた事前マスキング後に高含量速溶フィルムを製造する特許であって、ガラス転移温度がそれぞれ異なる 2 種の高分子を用いる高含量速溶フィルムを記述している。米国登録特許 US 652024 は、シルデナフィルクエン酸塩を含有した速溶フィルムを記述している。しかしながら、シルデナフィルクエン酸塩を活性成分として使用するにもかかわらず、マスキングに関しては何らの記述も見受けられない。速溶フィルム製剤は、製剤の特性上、活性成分が口腔で崩壊又は溶解する際に活性成分の苦味又は不快味をマスキングしなければ産業的利用可能性がない。シルデナフィル製剤のマスキングを記述した米国公開特許 2009/0047330 では、シルデナフィルなどの PDE ν 抑制剤を有効成分として含有する、PDE-5 抑制剤の経口用速溶フィルム組成物を開示しており、ここでは、シルデナフィルをシクロデキストリンでマスキングした実施例を開示している。

【0019】

また、その他にも、苦い味を持つ薬物の苦味を隠蔽するための手段を開示している文献として国際公開特許 WO 2001/70194 では、味遮断剤としてのイオン交換樹脂に活性成分を吸着させて速溶性の経口消耗フィルムを製造した。ところが、この場合、マスキングのために活性成分対比 1 ~ 3 倍の樹脂を使用しなければならず、50 % 以上の高含量速溶フィルムを製造することは難しい。また、国際公開特許 WO 2003/070227 は、炭酸水素ナトリウムのような二酸化炭素形成物質を含有させて味をマスキングしているが、炭酸水素ナトリウムは、苦味の強い薬物には隠蔽に限界がある。

【0020】

韓国特許第 1074271 号では、後味の改善のために、ステビオシド系の甘味料と高甘味甘味料が使用された。しかし、これは、通常の甘味剤の組合せを用いて有効成分の苦い味を抑制しようとする試みであって、シルデナフィルクエン酸塩のように苦味の激しい薬物には適用に限界がある。また、この文献では、有効成分の含量はフィルム重量対比 0.1 ~ 30 重量 % (w/w) となっており、有効成分の含量が剤形の総重量対比 40 重量 % (w/w) 以上の実施例は見つけれない。米国公開特許 2007/0292515 では、ケトプロフェンの苦味を隠蔽する手段として水酸化ナトリウムなどのアルカリ化剤を用いて pH を増加させたケトプロフェンをフィルム剤形に搭載することを開示している。また、韓国特許第 354310 号では、アジスロマイシンの苦い味を最小化するために塩基性緩衝液又は pH 調節剤を含める技術思想を開示している。韓国登録特許 10-1188594 では、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム又はこれらの混合物による苦味のマスキングを開示している。韓国公開特許 10-2012-0101301 では、シルデナフィル遊離塩基を使用した技術を開示している。これも、活性成分の含量が 50 % 以下

10

20

30

40

50

である実施例を記述している。

【0021】

以上の通り、現在までは、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含む口腔内速崩壊フィルム剤形として、有効成分の苦味を隠蔽し、活性成分が50%以上と高含量であり、且つ、速溶フィルムの脆性を格段に改善した剤形は存在していないと見なされる。苦味を隠蔽した場合はフィルム物性及び脆性が格段に劣り、フィルム物性が良好な場合は低含量の活性成分が含まれているため、市販可能な *v i a g r a* 100mg 含有速溶フィルム剤形を製造することは難しい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0022】

そこで、本発明では、シルデナフィルクエン酸塩又はその薬剤学的に許容される塩を高含量で含む速溶フィルムを提供すること、を解決しようとする課題とする。具体的には、従来技術において、フィルム剤形に有効成分を高含量で搭載できなかった理由が、有効成分をフィルム総重量の50%以上含めるとフィルムの脆性問題が深刻に台頭することになった点に着目し、本発明では、有効成分を高含量で搭載しても脆性問題が発生しない速溶フィルムを提供すること、を解決しようとする課題とする。さらに、本発明は、有効成分を高含量で搭載するとともに、脆性問題も解決したとしても、有効成分であるシルデナフィルクエン酸塩の苦味が効果的に隠蔽されないと、投与時に患者の服薬順応度が顕著に劣るという点を考慮して、本剤形に特化した苦味隠蔽手段を提供すること、を追加の課題とする。

20

【0023】

特に、本発明は、特定の苦味隠蔽剤及び／又は特定の苦味隠蔽剤の組合せを使用することによってシルデナフィルの苦味が隠蔽されたことを特徴とする速溶フィルムを提供すること、を解決しようとする課題とする。さらに、本発明は、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含有する、口腔内で速かに崩壊する速溶フィルムであって、特定の苦味隠蔽剤の組合せを使用することによって、有効成分の苦味を隠蔽するとともに、優れたフィルム形成能を有することを特徴とする薬剤学的組成物を提供すること、を解決しようとする課題とする。

【0024】

30

すなわち、本発明の究極の技術的な特徴は、シルデナフィルクエン酸塩又はその薬剤学的に許容される塩を高含量で含む速溶フィルムであって、特定の苦味隠蔽剤及び／又は特定の苦味隠蔽剤の組合せを用いて苦味が完全に隠蔽されたことを特徴とする速溶フィルムに関する。また、このように高含量で搭載するとともに、苦味隠蔽効果を達成し、且つフィルム形成能に問題を起こさない速溶フィルムを提供することに本発明の技術的意義がある。

【課題を解決するための手段】

【0025】

そのために、本発明では、

【0026】

40

シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩、水溶性ヒドロコロイド、及び可塑剤を含む速溶フィルムであって、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を、100mg以上含んだり、又は、フィルム総重量に対し50重量%以上で含むことを特徴とする速溶フィルムが開示される。

【0027】

また、前記速溶フィルムにおいて、前記可塑剤は、グリセリン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステル、レシチン、酵素処理レシチン、ポリソルベート、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水添水飴、水飴、グリセリン、トリアセチン、オレイン酸グリセロール、ショ糖脂肪酸エステル、及び中鎖脂肪酸からなる群から選ばれることを

50

特徴とする速溶フィルムが開示される。

【0028】

また、前記速溶フィルムにおいて、前記可塑剤としてグリセリン又はソルビトールを含むことを特徴とする速溶フィルムが開示される。

【0029】

また、前記速溶フィルムにおいて、水溶性ヒドロコロイドは、プルラン、ゼラチン、ペクチン、低粘度ペクチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低粘度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、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、メタクリル酸メチル共重合体、カルボキシビニル重合体、ポリエチレングリコール、アルギン酸、低粘度アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、変性デンプン、カゼイン、乳漿タンパク分離物、大豆タンパク分離物、ゼイン、レバン、エルシナン、グルテン、アカシアガム、カラギーナン、アラビアガム、グアーガム、ローカストビーンガム、キサンタンガム、ゲランガム及び寒天からなる群から選ばれることを特徴とする速溶フィルムが開示される。

10

【0030】

また、前記速溶フィルムにおいて、ヒドロコロイドは、プルラン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、ポリビニルアルコール、ペクチン、低粘度ペクチン、低粘度アルギン酸及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選ばれることを特徴とする速溶フィルムが開示される。

20

【0031】

さらに、本発明によれば、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩、及び水溶性ヒドロコロイドを含む速溶フィルムにおいて、水酸化ナトリウム、リン酸カルシウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、酸化マグネシウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化カルシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる苦味隠蔽剤を含むことを特徴とする速溶フィルムが開示される。

【0032】

また、前記速溶フィルムにおいて、前記苦味隠蔽剤は、水酸化ナトリウム及び／又は酸化マグネシウムであることを特徴とする速溶フィルムが開示される。

【0033】

また、前記速溶フィルムにおいて、前記苦味隠蔽剤は酸化マグネシウム及び水酸化ナトリウムであり、酸化マグネシウム及び水酸化ナトリウムは1：4～4：1の比で含まれることを特徴とする速溶フィルムが開示される。

30

【0034】

また、本発明では、前記速溶フィルムの製造方法であって、(a)シルデナフィルクエン酸塩、フィルム形成剤、可塑剤、苦味隠蔽剤、及び薬剤学的に許容される添加剤を均質となるように攪はんして経口用フィルム剤形製造用の粗液を提供する段階、

【0035】

(b)前記粗液を成形器に投入してフィルムを成形する段階、及び

【0036】

(c)前記成形されたフィルムをスリッティング(s l i t t i n g)して切断し、容器又はアルミニウム包装紙に充填する段階を含む、シルデナフィルクエン酸塩を含む経口用フィルム剤形を製造する方法において、前記(a)段階における苦味隠蔽剤は、酸化マグネシウム及び水酸化ナトリウムからなる群から選ばれ、前記フィルム剤形は、シルデナフィルクエン酸塩を100mg以上で含んだり又はフィルム総重量に対し50%以上で含む速溶フィルムであることを特徴とする速溶フィルムの製造方法が開示される。

40

【0037】

また、前記製造方法において、前記可塑剤としてグリセリン又はソルビトールを含むことを特徴とする速溶フィルムの製造方法が開示される。

【0038】

50

また、前記製造方法において、甘味剤として、アスパルテーム、タウマチン又はタウマチン混合物、スクラロースから選ばれる1種以上の高甘味甘味料が使用されることを特徴とする速溶フィルムの製造方法が開示される。

【0039】

また、前記製造方法において、高甘味甘味剤であるアスパルテーム、スクラロース、タウマチンデキストリン混合物が1：1.5：2の比で使用されることを特徴とする速溶フィルムの製造方法が開示される。

【0040】

また、前記製造方法において、

【0041】

(a) シルデナフィルベース、フィルム形成剤、可塑剤、苦味隠蔽剤、及び薬剤学的に許容される添加剤を均質となるように攪はんして経口用フィルム剤形製造用の粗液を提供する段階、

【0042】

(b) 前記粗液を成形器に投入してフィルムを成形する段階、及び

【0043】

(c) 前記成形されたフィルムをスリッティングし切断して、容器又はアルミニウム包装紙に充填する段階を具備する、シルデナフィルベースを含む経口用フィルム剤形を製造する方法において、前記(a)段階における可塑剤として、グリセリン、ソルビトール及び／又はポリエチレングリコールを含むことを特徴とし、シルデナフィルを100mg以上で含んだり又はフィルム総重量に対し50%以上で含むことを特徴とする速溶フィルムの製造方法が開示される。

【0044】

また、前記製造方法において、甘味剤として、アスパルテーム、タウマチン又はタウマチン混合物、スクラロースから選ばれる1種以上の高甘味甘味料が使用されることを特徴とする速溶フィルムの製造方法が開示される。

【0045】

また、前記製造方法において、高甘味甘味剤であるアスパルテーム、スクラロース、タウマチンデキストリン混合物が1：1.5：2の比で使用されることを特徴とする速溶フィルムの製造方法が開示される。

【発明の効果】

【0046】

本発明の速溶フィルムは、有効成分であるシルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を、フィルム総重量の50%以上、又はフィルム1枚当たりに100mg以上で含むことができるとともに、フィルム剤の限界である、有効成分の搭載量が増加する時に発生する脆性の問題を解決でき、且つ有効成分の苦い味を解消できるという効果がある。

【発明を実施するための形態】

【0047】

苦味を有する薬物の場合、通常の錠剤にしたりカプセル剤にすると、剤形が口腔内に留まる時間がごく短く、且つ口腔内でほとんど溶解しないため、患者が服用時に苦い味によって不便を感じる事が少ない。しかし、苦味を有する薬物を口腔内で崩壊する剤形、例えば、口腔内速崩壊錠(ODT)又は口腔内速崩壊フィルム(ODF)に含める場合は、これらの剤形が短くは数秒から長くは数分まで口腔内に留まりながら崩壊及び／又は溶解するため、これを服用する患者は苦い味を感じざるを得ず、それだけに、苦味を隠蔽する適切な手段を導出する必要性が高くなる。苦味を隠蔽する最も一般的な手段は、各種の甘味剤を用いることである。しかし、甘味剤を剤形に含めるだけでは、患者にとって苦い味が感じられない程度に苦味を隠蔽することができない場合が多い。そこで、有効成分の粒子サイズを調節したり、包接化合物を用いたり、又は不溶性高分子で薬物をコートしたり、固体分散体などを用いるような、多くの手段が工夫されてきた。

【0048】

ところが、上記のような手段は、各薬物の物性及び最終剤形によって苦味隠蔽効果に大きなばらつきを示す。そのため、ある特定の薬物及び特定の剤形に効果があったとして、他の有効成分及び他の剤形にもそのまま借用できる性質のものではないとされている。

【0049】

一方、PDE ν 抑制剤、例えば、シルデナフィルクエン酸塩はごく強い苦味を有する薬物であり、これを、口腔内で速かに崩壊する剤形であるODTやODFに開発しようとする試みが続いてきており、その結果、様々な苦味隠蔽手段が採用されたことがある。しかし、ODTやODF剤形の本来の特性を損ねない一方で、苦味隠蔽効果も効果的に達成することは困難であると考えられている。

【0050】

特に、本発明の薬剤学的組成物は、例えば、経口用フィルム剤形にすることができる。このような経口用フィルム製剤は、老人や身体の不自由な人のように嚥下に困難を感じる患者にとっての服用の困難や恐れを解消することができ、液剤などに比べて正確な容量を投与することによって安全性及び有効性を向上させることができ、薬物によっては、肝初回通過効果(First pass effect)無しで口腔内の粘膜などを通して薬物が直接伝達されるような設計が可能であるため、生物学的利用率を向上させ、相対的に少ない用量でより速い効能を得ることができる。また、経口用フィルム剤形は、既存の剤形とは違い、ごく薄い包装材に個装(Unit package)されるため、携帯及び保管が簡便であるという利点がある。さらに、既存の錠剤、カプセル剤又は液状シロップ剤形で販売されている小児用、老人用、脳神経疾患製剤、勃起不全治療剤などの医薬品を

【0051】

しかし、このような利点にもかかわらず、PDE ν 抑制剤、例えば、シルデナフィル又はその薬学的に許容される塩を経口用フィルム製剤にするには様々な技術的な困難性が存在する。

【0052】

その第一は、フィルム形成能及び有効成分の搭載量に関する問題である。例えば、シルデナフィルクエン酸塩を有効成分とする場合、現在市販中のピアグラ錠では50mg及び100mgが存在するが、これを速溶フィルム剤形とするには、シルデナフィルとして100mg(シルデナフィルクエン酸塩として140.45mg)以上をフィルム剤形に搭載しなければならない。しかし、フィルム剤形に有効成分を100mg以上搭載することは技術的に極めて難しいとされている。すなわち、有効成分の量が多くなるにつれてフィルム形成剤の使用量も増加させなければならないが、口腔内で速かに崩壊しなければならないというフィルム剤形の特性上、剤形の大きさ、厚さ及び総重量には厳格な制限が加えられており、制限されたフィルム剤形の総重量範囲内で有効成分を100mg以上搭載すると、その分、剤形に含まれるフィルム形成剤又は他の添加剤の量が減るため、優れたフィルム形成能及び物性を維持する一方で多量の有効成分を搭載することは難しい。特に、本発明者の研究によれば、通常のフィルムの処方によってシルデナフィルクエン酸塩をフィルムに100mg以上搭載する場合には脆性の問題が深刻となり、商業的に利用可能な速溶フィルムを形成できないという知見が得られた。すなわち、通常の処方において、シルデナフィルクエン酸塩の量を無理して100mg以上と増加させると、フィルムそのものが形成されないか、形成されても破れやすくなる現象が発生するため、これを保管及び流通する場合、患者の投与時まで製品が元の形状を維持することができないという知見が得られた。このような理由で、現在、シルデナフィルクエン酸塩を含む経口用フィルムのうち、シルデナフィルクエン酸塩を100mg以上搭載して実際に製品化に成功した事例はない。

【0053】

第二は、このようにシルデナフィルクエン酸塩を高含量で含む速溶フィルムの場合、フィルム形成能に影響を及ぼさない一方で、苦味を隠蔽する手段を導出することが難しいという問題である。本発明者らは、経口用フィルムに苦味薬物を含めるに当たり、従来に使われた様々な苦味隠蔽手段について鋭意研究を重ねた結果、従来の手段を、本発明のように有効成分が高含量で搭載される速溶フィルムに適用する場合、苦味隠蔽効果が全くないか、フィルムが形成されないか、又はフィルムが形成されてもその品質が極めて劣るため、商業的に市販可能な製品として不適であるという事実を見出した。すなわち、通常の処方による場合、本発明のようにシルデナフィルクエン酸塩を100mg以上含めるとともに、既存周知の苦味隠蔽手段を適用すると、フィルム形成能に致命的な悪影響を及ぼすことを見出した。これは、上の剤形の場合、フィルム総重量の50%以上が有効成分となるため、有効成分以外の成分、例えば、フィルム形成剤の量が通常の処方に比べて大変少なくなり、このような環境下では、従来の知られた苦味隠蔽手段をそのまま適用できないということの意味する。

10

【0054】

したがって、シルデナフィルクエン酸塩を高含量で含む本発明の場合、それに特化した苦味隠蔽手段を伴わなければならない。

【0055】

第三は、高含量速溶フィルムにおける脆性の問題である。本発明のように有効成分を高含量で含める場合、通常の処方に従うと、フィルムがよく形成されず、たとえフィルム形成に成功したとしても、製造後のフィルムの性状に大きな問題が発生する。すなわち、高含量速溶フィルムは有効成分が多量含まれるため、必然的にフィルム形成剤の量が減ることになり、このようにフィルム形成剤を少ない量で使用する場合には、フィルムが形成されても、そのフィルムを保管する過程で小さい衝撃にも破れる現象が発生しやすい。このような理由で、当該技術の分野では、シルデナフィルクエン酸塩を100mg以上含有するフィルム剤形を実際産業上に利用可能な製品とすることは不可能だと考えられている。

20

【0056】

特に、上記3つの問題点は独立して発生するものではなく、互いに有機的に関連している点で、その解決は極めて難しい。すなわち、苦味隠蔽手段を強化するために甘味剤を大量使用したり又はシクロデキストリンを使用すると、速溶フィルムに高含量で有効成分を搭載させることができない他、フィルム形成能に問題が発生したり、脆性の問題を改善させることができない。また、脆性の問題を解決するためにフィルム形成剤の量を増やすと、有効成分の量を増加させるには限界がある。すなわち、有効成分の量を最大化するとともに、苦味を隠蔽し、且つ脆性の問題を解決するには、既存にない新規で進歩した処方が望まれる。

30

【0057】

そこで、本発明者らは、研究を重ねた結果、上の3つの問題点を同時に解決できる技術的な手段、すなわち、有効成分を高含量で含めるうえ、優れたフィルム形成能を維持でき、有効成分の苦味を効果的に隠蔽でき、且つ、脆性の問題を解決できる新しい技術的な手段を導出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を高含量で含む速溶フィルムにおいて、特定の可塑剤を特定含量とするとともに、苦味隠蔽手段として水酸化ナトリウム及び酸化マグネシウムの組合せを使用することによって、脆性の問題を解決し、且つ苦味を効果的に隠蔽できるという知見を得、本発明に至った。

40

【0058】

より具体的に説明すると、本発明の経口用フィルム剤形は、治療学的有効量の有効成分、アルカリ化剤、高甘味甘味料、フィルム形成剤及び薬剤学的に許容可能な添加剤を含有することができ、水無しで服用したとき、口腔内で100秒以内、好ましくは60秒以内、より好ましくは30秒以内に完全に崩壊及び／又は溶解し、胃腸管に移動して吸収されることとなる。

【0059】

50

より具体的に、本発明に係る好適な経口用フィルム剤形は、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を高含量、すなわち、フィルム総重量の50%以上又はフィルム1枚当たり100mg以上含み、苦味隠蔽剤、可塑剤、甘味料、フィルム形成剤及び追加分を含むことができる。この追加分としては、増粘剤、充填剤、追加甘味剤、酸味剤、香料、界面活性剤、水溶性高分子、保全剤、着色剤、冷却剤などの薬学的に許容可能な添加剤が挙げられる。上記成分について詳細に説明すると、次の通りである。

【0060】

苦味隠蔽剤

【0061】

苦味を有する薬物の場合、通常の錠剤にしたりカプセル剤にすると、剤形が口腔内に留まる時間がごく短く、且つ口腔内でほとんど溶解しないため、患者が服用時に苦い味によって不便を感じる事が少ない。しかし、苦味を有する薬物を口腔内で崩壊する剤形、例えば、口腔内速崩壊錠（ODT）又は口腔内速崩壊フィルム（ODF）に含める場合は、これらの剤形が短くは数秒から長くは数分まで口腔内に留まりながら崩壊及び／又は溶解するため、これを服用する患者は苦い味を感じざるを得ず、それだけに、苦味を隠蔽する適切な手段を導出する必要性が高くなる。苦味を隠蔽する最も一般的な手段は、各種の甘味剤を用いることである。しかし、甘味剤を剤形に含めるだけでは、患者にとって苦い味が感じられない程度に苦味を隠蔽することができない場合が多い。そこで、有効成分の粒子サイズを調節したり、包接化合物を用いたり、又は不溶性高分子で薬物をコートしたり、固体分散体などを用いるような、多くの手段が工夫されてきた。

【0062】

ところが、上記のような手段は、各薬物の物性及び最終剤形によって苦味隠蔽効果に大きなばらつきを示す。そのため、ある特定の薬物及び特定の剤形に効果があったとして、他の有効成分及び他の剤形にもそのまま借用できる性質のものではないとされている。

【0063】

一方、PDE ν 抑制剤、例えば、シルデナフィルクエン酸塩はごく強い苦味を有する薬物であり、これを、口腔内で速かに崩壊する剤形であるODTやODFに開発しようとする試みが続いてきており、その結果、様々な苦味隠蔽手段が採用されたことがある。しかし、ODTやODF剤形の本来の特性を損ねない一方で、苦味隠蔽効果も効果的に達成することは困難であると考えられている。また、上述した通り、本発明では、有効成分を高含量で含有するため、通常の苦味隠蔽手段を適用する場合に、その苦味隠蔽効果が良好でないか、脆性の問題が発生するか、又はフィルム自体が形成されないという問題点が発生する。

【0064】

そこで、本発明では次のような新しい苦味隠蔽手段を開示する。本発明において、苦味隠蔽剤の使用は、経口用フィルムを形成するための粗液におけるpHを4.8乃至7の範囲に調節することによってシルデナフィルクエン酸塩の苦味を隠蔽するためである。すなわち、本発明者は、シルデナフィルクエン酸塩を含有する経口用フィルム製剤の苦味が一般的な甘味剤を使用するだけでは効果的に隠蔽されないことを知見し、鋭意検討した結果、特定苦味隠蔽剤及び／又は特定苦味隠蔽剤の組合せを用いて粗液のpH範囲を上記の範囲に調節すると苦味がなくなるという知見を得た。ところが、本発明者の追加の研究によれば、上記のpH範囲に限定する場合、苦味が隠蔽されるが、具体的に使用する物質によって苦味隠蔽効果が充分でないこともあり、何よりフィルム形成能及び脆性に問題が発生するということがわかった。

【0065】

すなわち、本発明において、粗液のpHを高めるための適切なpH調節剤として、例えば、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カリウム、及び水酸化アルミニウムを使用することができ、これらの苦味隠蔽剤の使用量は、上記のpH範囲となるように適宜調整すればよく、1.0～1

0.0重量%が好ましいということを第1の知見とする。

【0066】

一方、本発明の主な他の特徴は、上記苦味隠蔽剤のうちの特定の苦味隠蔽剤及び／又は特定の苦味隠蔽剤の組合せによって、フィルム形成に悪影響を与えず、特に、脆性の問題が発生しない最適の範囲を導出できるということにある。すなわち、本発明者らの研究によれば、上記苦味隠蔽剤を用いてpH範囲を調節し、甘味剤などを組み合わせて使用する場合、苦味隠蔽効果を達成することはできたが、フィルムがよく形成れず、さらには脆性の問題が発生するという予期せぬ問題点が発見された。すなわち、シルデナフィルクエン酸塩の含量を高含量とする場合には、単純にpHを上記範囲に合わせるだけでは、実際に生産可能な速溶フィルム剤形を構成することが困難であった。

10

【0067】

このような問題点を解決するために鋭意研究した結果、本発明者らは、苦味隠蔽剤として酸化マグネシウム及び水酸化ナトリウムの組合せを用いてpH範囲を4.8乃至7の範囲に調節する場合、優れたフィルム形成能を達成するとともに、脆性の問題が解消されることを確認した。また、酸化マグネシウムと水酸化ナトリウムは1:4～4:1の比で使用することが好ましく、酸化マグネシウムと水酸化ナトリウムとの合計量は、総剤形重量の1～10%にすることが好ましい。

【0068】

甘味剤

【0069】

本発明の薬剤学的組成物には甘味剤を含めることができる。甘味剤としては、砂糖、ブドウ糖、麦芽糖、オリゴ糖、ガラクトース、水飴、ソルビトール、マルチトール、転化糖、キシリトール、エリスリトール、水添水飴、マンニトール、トレハロース、アスパルテーム、アセスルファム塩、スクラロース、サッカリン塩、ネオテーム、タウマチン、タウマチン混合物、シクラミン酸塩、羅漢果抽出物、甘草抽出物、ステビオシド、酵素処理ステビオシド、ネオヘスペリジン及びモネリンからなる群から選ばれる1種以上の高甘味甘味料が挙げられる。より好ましくは、アスパルテーム、トマチン混合物、スクラロース、ネオテーム、アセスルファムから選ばれる1種以上の高甘味甘味料を使用することができる。

20

【0070】

不快味が強い薬品の場合には、後味から苦味及び不快味が強く感じられるので、全体重量に対し0.1～10.0重量% (w/w) のアスパルテーム及び1種以上の追加甘味料を併用すると、苦味及び不快味を遮蔽することができる。特に、アスパルテーム及びタリンMD90を組み合わせて使用する場合、苦味隠蔽効果及びフィルム形成能に優れ、且つ、服用感が卓越する。

30

【0071】

フィルム形成剤

【0072】

本発明の経口用フィルム剤形はフィルム形成剤として水溶性高分子を含む。水溶性高分子としては、プルラン、ゼラチン、ペクチン、低粘度ペクチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低粘度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、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、メタクリル酸メチル共重合体、カルボキシビニル重合体、ポリエチレングリコール、アルギン酸、低粘度アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、変性デンプン、カゼイン、乳漿タンパク分離物、大豆タンパク分離物、ゼイン、レバン、エルシナン、グルテン、アカシアガム、カラギーナン、アラビアガム、グアーガム、ローカストビーンガム、キサントガム、ゲランガム及び寒天からなる群から選ばれる1種以上の水溶性高分子が挙げられる。好ましくは、プルラン、ゼラチン、ペクチン、低粘度ペクチン、低粘度アルギン酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び変性デンプンからなる群から選ばれる1種以上の水溶性高分子が挙げられる。

40

50

【0073】

上記水溶性高分子は、経口用フィルム剤形全体重量に対し5～70重量% (w/w) を含有させることができる。

【0074】

有効成分

【0075】

本発明の経口用フィルム剤形に使用される医薬的活性成分は、経口投与される薬理学的活性成分であればいずれも可能である。

【0076】

例えば、グリメピリド、ピオグリタゾンなどの糖尿病治療剤；ゾルピデム、エスゾピクロンなどの不眠症治療剤；トロテロジン、トロスピウムなどの泌尿生殖器治療剤；シブトラミンなどの肥満治療剤；ストレプトキナーゼなどの酵素剤；オメプラゾールなどの消化性潰瘍用剤；テオフィリン、グレンブテロールなどの鎮咳去痰剤；フィナステリドなどの皮膚疾患治療剤；オンダンセトロンなどの抗嘔吐剤；フルオキセチンなどの抗うつ剤；塩酸フェキソフェナジンなどの抗ヒスタミン剤；アスピリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、メロキシカムなどの解熱鎮痛消炎剤；テストステロンなどのホルモン製剤；フェロジピン、アトルバスタチン、カンシル酸アムロジピン、ドキサゾシン、シンバスタチン、レルカニジピンなどの循環器用治療剤；ファモチジン、ラニチジン、ランソプラゾールなどの消化器用治療剤；アムロジピン、ニトログリセリンなどの心臓血管剤；パロキセチンなどの精神神経用剤；シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィルなどの勃起不全治療剤；ドネペジルなどのアルツハイマー治療剤；骨粗しょう症治療剤；関節炎治療剤；てんかん治療剤；筋肉弛緩剤；脳機能改善剤；精神分裂症治療剤；免疫抑制剤；アンピシリン、アモキシシリンなどの抗生剤；抗癌剤；抗癌治療補助剤；ワクチン剤；洗口剤；貧血治療剤；便秘治療剤；アレルギー治療剤；血液凝固防止剤；経口用ワクチン；メラトニン；ビタミン；栄養剤；乳酸菌製剤；総合風邪薬；又は健康機能食品などを含むことができる。

【0077】

また、トリクロサン、塩化セチルピリジニウム、臭化ドミフェン、第4級アンモニウム塩、亜鉛化合物、サンギナリン、フルオライド、アレキシジン、オクテニジン、EDTA、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ジフルニサル、フェノプロフェンカルシウム、ナプロキセン、トルメチンナトリウム、インドメタシン、ベンゾナテート、カラミフェン、エジシレート、メントール、臭化水素酸デキストロメトルファン、塩酸クロフェジアノール、ジフェンヒドラミン、シュードエフェドリン、フェニルエフェリン、フェニルプロパノールアミン、硫酸シュードエフェドリン、マレイン酸ブロムフェニラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸カルビノキサミン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸デキスクロルフェラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、クエン酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、コハク酸ドキシラミン、塩酸プロメタジン、マレイン酸ピラミン、クエン酸トリペレンアミン、塩酸トリプロリジン、アクリバスチン、ロラタジン、ブロムフェニラミン、デキスブロムフェラミン、グアイフェネシン、イペカック、ヨウ化カルシウム、テルペンヒドレート、ロペラミド、ファモチジン、ラニチジン、オメプラゾール、ランソプラゾール、脂肪族アルコール、ニコチン、カフェイン、ストリキニン、ピクロトキシン、ベンチレンテトラゾール、フェニルヒダントイン、フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン、エトスクシミド、メトスクシミド、フェンシクシミド、トリメタジオン、ジアゼパム、ベンゾジアゼピン、フェナセミド、フェネトリド、アセタゾラミド、スルチアム、プロマイド、レボドパ、アマンタジン、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルフォン、メトポン、オキシモルフォン、レボルファノール、コデイン、ヒドロコドン、キシコドン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、サリチレート、フェニルブタゾン、インドメタシン、フェナセチン、クロルプロマジン、メトトリメプラジン、ハロペリドール、クロザピン、レセルピン、イミプラミン、トラニルシプロミン、フェネルジン、リチウム、アポモルヒネ、シルデナフィル、タダラフ

10

20

30

40

50

イル、バルデナフィル、オンダンセトロン、ドネペジル、酒石酸ゾルピデム、グラニセトロン、モンテルカスト、ホルコジン、ブチルスコポラミン、クエン酸フェンタニル、塩酸オキシコドン、塩酸ブプレノルフィン、シュウ酸エスシタロプラム、酒石酸リバスチグミン、エソメプラゾールマグネシウム、アリピプラゾール、ゾルミトリプタン、安息香酸リザトリプタン、テルミサルタン、リスペリドン、ベンゾカイン、塩酸セチリジン、塩酸パンブテロール、臭化水素酸ガランタミン、塩酸レルカニジピン、塩酸パロキセチン、メロキシカム、酒石酸トルテロジン及びドキサゾシンメシラート、及び薬学的に許容されるこれらの塩からなる群から選ばれる１種以上の成分であってよい。上記活性成分は、経口用フィルム剤形全体重量に対し７５重量％（w/w）まで含有することができる。

【００７８】

充填剤

【００７９】

本発明の経口用フィルム剤形は充填剤を含むことができる。この充填剤は、フィルムの密度増大及び形態維持を可能にする。また、フィルム同士が粘着する性質も減少させ、粘つき、口腔中におけるフィルムの分解速度と薬物の溶出速度を調節することができる。この充填剤は経口用フィルム剤形の全体重量に対し０．５～１０重量％（w/w）添加すればよい。

【００８０】

一具体例において、充填剤としては、微結晶セルロース、セルロース重合体、微結晶セルロースカルボキシメチルセルロースナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、石灰石粉、ケイ酸塩、粘土、滑石、二酸化チタン及びリン酸カルシウムからなる群から選ばれる１種以上を使用することができる。

【００８１】

可塑剤

【００８２】

本発明の経口用フィルム剤形は可塑剤を含むことができる。可塑剤はフィルムの柔軟性及び脆性を調節するために使用することができる。本発明の特徴は、シルデナフィルクエン酸塩がフィルムに含まれる量を、フィルム総重量の５０％以上又は１００mg以上とすることにある。ところが、このようにシルデナフィルクエン酸塩を高含量とする場合、通常の処方によれば脆性問題が発生し、実際に商業上利用可能な製品とはならない。

【００８３】

一方、シルデナフィルクエン酸塩製剤は現在、ピアグラという商品名で２５mg、５０mg、１００mgの３種の容量が市販されており、１００mg容量は、シルデナフィルクエン酸塩として約１４０．４５mgが含まれた製剤である。これをフィルム製剤にする場合、フィルム総重量の５０％を有効成分とすると、２８０mgの速溶フィルム製剤が作られるはずである。しかし、通常、２５０mg以上の製剤は、フィルムの大きさが口腔に一度に投与しにくい程度に大きくなり、口腔に一度に投与するに適した横２７mm×縦３２mmにすると厚さが増加し、フィルム物性及び商品性が低下する。そこで、本発明では、横２７mm×縦３２mm、重量約２２０mgにフィルム剤形を限定しながらも、シルデナフィルの量を１００mg含めることができる速溶フィルムを製造しようとした。

【００８４】

ところが、この時の速溶フィルム１枚あたりにシルデナフィルクエン酸塩の含量は６０～７０％であって、高含量速溶フィルムとなるが、通常の処方を適用してこのようなフィルムを製造すると、フィルムの柔軟性及び強度が顕著に低下する。特に、脆性が顕著に低下し、アルミニウム銀箔包装紙を開封後、相対湿度５５％RH、温度２２℃の条件で経時ベンディングテストを実施する場合、大部分のフィルムが直ちに破れたことがわかる。

【００８５】

本発明者は、このような高含量製剤の脆性を改善するために鋭意検討した結果、グリセリン１％～１０％、ソルビトール０．１～１０％及び／又はこれらの組合せを投与時に脆性が顕著に改善され、高含量速溶フィルムを製造できるという新しい知見を得た。すなわ

10

20

30

40

50

ち、このような可塑剤を使用すると、フィルム形成剤の量が少ない場合にも脆性の問題が発生せず、しかも、本発明で初めて提案した水酸化ナトリウム及び酸化マグネシウムとの組合せによる苦味隠蔽手段とも関係し、苦味が完全に除去されるという事実がわかった。

【0086】

一方、可塑剤としては、グリセリン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステル、レシチン、酵素処理レシチン、ポリソルベート、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水添水飴、水飴、グリセリン、トリアセチン、オレイン酸グリセロール、ショ糖脂肪酸エステル及び中鎖脂肪酸からなる群から選ばれる1種以上を含むことができ、最も好ましくは、上述した通り、グリセリン又はソルビトール含む。

10

【0087】

酸味剤

【0088】

本発明の経口用フィルム剤形は酸味剤をさらに含むことができる。酸味剤は甘味剤と共に味を調節し、食用フィルムがよく溶けるように唾の発生を刺激する役割を果たすことができる。酸味剤は、経口用フィルム剤形組成物の全体重量に対し0.1～10重量% (w/w) で添加することができる。

【0089】

一具体例において、酸味剤として、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、アジピン酸及び乳酸からなる群から選ばれる1種以上を含むことができる。

20

【0090】

香料

【0091】

本発明の経口用フィルム剤形は香料をさらに含むことができる。本発明の経口用フィルム剤形は、口腔内で溶解してされる製品であるため、適切な香りを加える必要がある。香料としては、天然香料、人工香料又はこれらの混合物が挙げられる。

【0092】

天然香料の例には、植物の葉、花、実などからの抽出物、植物のオイルなどがある。植物のオイルとしては、スペアミント油、桂皮油、ペパーミント油、レモン油、丁子 (clove) 油、ベイ (bay) 油、タイム (thyme) 油、ニオイヒバ (cedar leaf) 油、ナツメグ (nutmeg) 油、セージ (sage) 油、アーモンド (almond) 油などを使用することができる。また、人工香料としては、レモン、オレンジ、ブドウ、ライム、イチゴなどの果物の人工合成果物香及びバニラ、チョコレート、コーヒー、ココア、松葉、朝鮮人参、紅参、シトラスなどの人工合成香を使用することができる。

30

【0093】

香料は、通常使用される香料の形態、種類及び所望の強度といった多数の因子によってその使用量が異なり、一般に、経口用フィルム剤形の全体重量に対し0.1乃至10.0重量% (w/w) を使用することができる。オイル形態の香料に対しては、水溶性物質と混和するように乳化剤を併用することができる。乳化剤は、香料の種類及び量によってその含量を調節することができ、一般に、経口用フィルム剤形の全体重量に対し0.5～10重量% (w/w) で添加すればよい。

40

【0094】

色素

【0095】

また、本発明の経口用フィルム剤形は、製品に相応しい色素を含むことができる。色素は、必要に応じて適度に含量を調節することができ、一般に、経口用フィルム剤形の全体重量に対し0.1～1.0重量% (w/w) で添加すればよい。色素は天然色素であっても、合成色素であってもよい。

50

【0096】

清涼剤

【0097】

本発明の経口用フィルム剤形は清涼剤をさらに含むことができる。清涼剤は、特に制限されるものではないが、例えば、1-メントール、WS3、WS23、又は、Questice-Lが挙げられる。清涼剤は、必要に応じてその含量を適切に調節することができ、一般に、経口用フィルム剤形の全体重量に対し10重量% (w/w) 以下で添加すればよい。

【0098】

口臭除去剤

10

【0099】

本発明の経口用フィルム剤形は、口腔の悪臭を軽減させる口臭除去剤をさらに含むことができる。

【0100】

口臭除去剤は金属塩とすることができる。金属塩としては、例えば、亜塩素酸金属 (metal chlorites)、グルコン酸銅、塩化亜鉛、クエン酸亜鉛及びグルコン酸亜鉛からなる群から選ばれる1種以上を含むことができる。他の具体例において、口臭除去剤としては、トリクロサン、アレキシジン、ヘキセチジン、塩化ベンザルコニウム、サリチルアニリド、臭化ドミフェン、テトラデシルピリジニウムクロリド、N-テトラデシル-4-エチルピリジニウムクロリド、オクテニジン、ヨウ素、スルホンアミド、ビスビグアニド、フェノール類、デルモピノール、オクタピノール、クロルヘキシジン、ナisin製剤物、ナイスタチン、サンギナリン、セチルピリジニウムクロリド、紅参抽出物、緑茶抽出物、海藻抽出物、薬草抽出物、グレープフルーツ抽出物、リンゴ抽出物、タイムオイル、チモール、抗生剤、ゲラニオール、カルバクロール、シトラール、ヒノキチオール、ユーカリプトール、カテコール、サルチル酸メチル及び過酸化水素からなる群から選ばれる1種以上の成分を含むことができる。このような1種以上の口臭除去剤の成分は、上記1種以上の金属塩と併せて又は独立して使用することができる。

20

【0101】

本発明の経口用フィルム剤形は、非常に薄い膜状態で、適度な範囲の引張強度と強じん性を維持する薄膜フィルムとすることが好ましい。

30

【0102】

一具体例として、本発明の経口用フィルム剤形の厚さは、50 μm 乃至 300 μm であり、好ましくは、60 μm 乃至 280 μm 、最も好ましくは70 μm 乃至 260 μm である。本発明の経口用フィルム剤形の大きさは、1 cm^2 乃至 12 cm^2 、好ましくは2 cm^2 乃至 10 cm^2 、より好ましくは4 cm^2 乃至 8 cm^2 である。

【0103】

本発明はまた、経口用フィルム剤形の製造方法を提供する。一具体例として、本発明の経口用フィルム剤形の製造方法は

【0104】

(1) 活性成分、高甘味甘味料2種、水溶性高分子を含む経口用フィルム剤形組成物を製造し；

40

【0105】

(2) 前記経口用フィルム剤形組成物を成形器に投入し、15乃至150 $^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは25乃至120 $^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは40乃至100 $^{\circ}\text{C}$ でフィルムを成形し；

【0106】

(3) 前記成形されたフィルムを相対湿度30乃至90%で1日乃至30日間熟成させること、を含むことができる。

【0107】

より具体的に、本発明に係る経口用フィルム剤形の製造方法は、例えば、次のような工程によって行うことができる。

50

【0108】

(1) 粗液工程：活性成分とアルカリ化剤、界面活性剤、可塑剤などを入れて均一に攪はん

【0109】

した後、甘味剤、着香剤、水溶性ポリマー、着色剤を入れて均質となるように攪はんして経口用フィルム剤形製造用の粗液を作る。このとき、粗液の最終pHの範囲を4.8乃至7とし、且つ、苦味隠蔽剤として好ましくは酸化マグネシウム及び／又は水酸化ナトリウムを用いることができ、可塑剤としてグリセリン及び／又はソルビトールを使用することができる。また、溶媒（溶剤）としては、プロピレングリコール、ポリオキシシロキシ油、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール300、トリクロロモノフルオロメタン、炭酸水素ナトリウム、酢酸エチル、注射用水、錠剤豆油、精製水、イソプロパノール、流動パラフィン、塩化ナトリウム、エタノール、アセトン、生理食塩注射液、ベンジルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、無水エタノール、滅菌精製水、N-メチルピロリドン、グリセリン、塩化メチレン、トルエンからなる群から選ばれる1種以上の溶剤、好ましくは、滅菌精製水、注射用水、精製水、イソプロパノール、エタノール、塩化メチレン、トルエンからなる群から選ばれる1種以上の溶剤、より好ましくは、滅菌精製水、精製水、エタノール、塩化メチレン、トルエンからなる群から選ばれる1種以上の溶剤を使用できるが、ここに限定されるものではない。また、粗液のpHは、本発明の薬剤学的組成物を溶剤に溶かし、製造された粗液のpHを測定して得る。

10

【0110】

(2) 成形工程：上記混合液を成形器に投入してフィルムを成形する。この時、成形器の温度を15乃至150℃、好ましくは25乃至120℃、より好ましくは40乃至100℃としてフィルムを成形し、ロール状に製造する。

20

【0111】

(3) 熟成工程：成形されたフィルムは、相対湿度30乃至90%で1日乃至30日程度の熟成工程を経ることでスリッティングや切断するのに適度な水分を含有するようになる。この時の水分含量は15%以下が適当である。

【0112】

(4) カッティング工程：熟成されたロールを小さいロールにスリッティングし、適度の大きさに切断した後、小さい容器又はアルミニウム包装紙に充填する。

30

【0113】

(5) 包装工程：充填された小さい容器又はアルミニウム包装紙の製品は、小ボックスに再包装したりブリスターを経て製品化する。

【0114】

このような方法によって、本発明では、シルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含有し、苦味隠蔽剤である酸化マグネシウム(MgO)及び／又は水酸化ナトリウム(NaOH)をフィルム重量に対しそれぞれ1.0~12.0重量%(w/w)範囲で含有し、粗液のpHを4.8乃至7に維持し、甘味剤としてアスパルテム及びタリンMD90をそれぞれ1.0%~4.0%範囲で含有することによって、フィルムを効果的に形成し、薬物の不快味を効果的に隠蔽し、水無しでも口腔内で溶かして食べることができる、患者の服用順応度及びフィルム物性が向上した経口用フィルム剤形を製造することができた。また、本発明の方法によって製造された経口用フィルム剤形は、別に水を飲まなくても口腔内の唾液によって迅速に崩壊及び溶解するため、錠剤が飲み込みにくい患者にも容易に投与することが可能である。

40

【0115】

以下、本発明を、下記の実施例を用いてより詳しく説明する。ただし、下記の実施例は、本発明を例示するためのもので、本発明の範囲を限定するためのものではない。

【実施例】

【0116】

本発明の実施例を、苦味隠蔽及びフィルム形成能に関する実施例グループ（以下、実施

50

例Aグループという。)と、苦味隠蔽、フィルム形成能及び高含量搭載に関する実施例グループ(以下、実施例Bグループという。)とに分けて説明する。

【0117】

【0118】

1. 実施例Aグループ

【0119】

比較例1～21

【0120】

下記の表1及び表2に記載されたように経口用フィルム製剤用薬剤学的組成物を製造し、粗液のpH、苦味スコア及びフィルム形成能を、下記基準に基づいて評価した。 10

【0121】

*苦味スコア：下記事項に関して25歳～40歳の男女10名の平均値を計算した。(数値は小数点2桁目で四捨五入)

【0122】

0：苦味が全く感じられない

【0123】

1：無味

【0124】

2：苦味が知覚される 20

【0125】

3：苦味がやや感じられる

【0126】

4：苦味が感じられる

【0127】

5：苦味が強く感じられる

【0128】

*フィルム形成能

【0129】

○：フィルム製造良好 30

【0130】

△：フィルム製造は可能であるが、商品性低下

【0131】

X：フィルム製造不可

【0132】

フィルム形成能の評価において、フィルム製造が不可であると判定したり、又は商品性が低下したと判定する時に主に考慮した事項は次の通りである。

【0133】

－粗液段階：混合均一性、沈殿、析出、相分離、性状(変色など)、内部硬化及び表面硬化など 40

【0134】

－乾燥段階：過乾燥、乾燥不良、相分離、縁の歪(反り)、気泡発生、ムラ発生など

【0135】

－スリッティング及びカッティング段階：べたつき(互にくっつく現象)、フィルム剥離(PETとの剥離)、破れ及び割れ、縁の荒れなど

【0136】

－最終製品：強い刺激、崩壊遅延、溶出遅延、悪い臭気又は味の発生など

【0137】

【表 1】

構成成分	Control 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8	比較例 9	比較例 10
シルデナフィ ルクエン酸塩	74.36	74.00	70.70	66.90	74.00	70.70	66.90	74.00	70.70	66.90	74.00
プロピレング リコール	1.48	1.50	1.40	1.30	1.50	1.40	1.30	1.50	1.40	1.30	1.50
ポリソルベ ート20	2.97	3.00	2.80	2.70	3.00	2.80	2.70	3.00	2.80	2.70	3.00
チョコレート 香	1.06	1.10	1.00	1.00	1.10	1.00	1.00	1.10	1.00	1.00	1.10
プルラン	20.13	20.10	19.10	18.10	20.10	19.10	18.10	20.10	19.10	18.10	20.10
アセスルファ ムK	0.00	0.30	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
スクラロース	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00
アスパルター ム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	5.00	10.00	0.00
ネオヘスペリ ジンDC	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30
タリンMD90	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甘草抽出物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ステビオシド	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
固形分総量	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
溶媒使用比 率 ¹	1.0-1.2										
粗液のpH	3.89	4.04	4.01	4.00	4.03	4.02	4.08	4.01	4.06	4.09	4.06
苦味スコア	5.0	5.0	4.8	4.6	5.0	4.9	4.8	5.0	4.5	4.2	5.0

【0138】

¹) 溶媒使用比率：固形分重量総量対比使用比率（倍）

【0139】

【表 2】

構成成分	Control 11	比較例 11	比較例 12	比較例 13	比較例 14	比較例 15	比較例 16	比較例 17	比較例 18	比較例 19	比較例 20	比較例 21
シルデナフィ ルクエン酸塩	74.36	70.70	66.90	74.00	70.70	66.90	74.00	70.70	66.90	74.00	70.70	66.90
プロピレング リコール	1.48	1.40	1.30	1.50	1.40	1.30	1.50	1.40	1.30	1.50	1.40	1.30
ポリソルベ ート20	2.97	2.80	2.70	3.00	2.80	2.70	3.00	2.80	2.70	3.00	2.80	2.70
チョコレート 香	1.06	1.00	1.00	1.10	1.00	1.00	1.10	1.00	1.00	1.10	1.00	1.00
ブルラン	20.13	19.10	18.10	20.10	19.10	18.10	20.10	19.10	18.10	20.10	19.10	18.10
アセスルファ ムK	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
スクラロース	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
アスパルター ム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ネオヘスペリ ジンDC	0.00	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
タリンMD90	0.00	0.00	0.00	0.30	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甘草抽出物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00
ステビオシド ¹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	5.00	10.00
固形分総量	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
溶媒使用比 率 ¹	1.0-1.12											
粗液のpH	3.89	4.03	4.01	4.02	4.00	4.02	4.01	4.03	4.04	4.08	4.07	4.09
苦味スコア	5.0	4.6	4.4	5.0	4.3	4.1	5.0	4.6	4.5	5.0	4.9	4.7

【0140】

¹）溶媒使用比率：固形分重量総量対比使用比率（倍）

【0141】

【0142】

上記の表1及び表2から、シルデナフィルクエン酸塩の苦味は甘味剤だけでは隠蔽され
ないことが確認できた。

【0143】

実施例1～27

【0144】

下記の表3及び表4に記載されたように経口用フィルム製剤用薬剤学的組成物を製造し
、粗液のpH、苦味スコア及びフィルム形成能を評価した。

【0145】

【0146】

10

20

30

40

【表 3】

構成成分	C1	実施 例#1	実施 例#2	実施 例#3	実施 例#4	実施 例#5	実施 例#6	実施 例#7	実施 例#8	実施 例#9	実施 例#10	実施 例#11	実施 例#12
シルデナフィ ルクエン酸塩	74.36	73.61	70.70	66.90	73.61	70.70	66.90	73.61	70.70	66.90	73.61	70.70	66.90
プロピレング リコール	1.48	1.47	1.40	1.30	1.47	1.40	1.30	1.47	1.40	1.30	1.47	1.40	1.30
ポリソルベ ート20	2.97	2.94	2.80	2.70	2.94	2.80	2.70	2.94	2.80	2.70	2.94	2.80	2.70
チョコレート 香	1.06	1.05	1.00	1.00	1.05	1.00	1.00	1.05	1.00	1.00	1.05	1.00	1.00
プルラン	20.13	19.93	19.10	18.10	19.93	19.10	18.10	19.93	19.10	18.10	19.93	19.10	18.10
水酸化ナトリ ウム	0.00	1.00	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
リン酸カルシ ウム	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
水酸化カリウ ム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00
水酸化カル シウム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	5.00	10.00
酸化マグネシ ウム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
りん酸二水 素カリウム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
りん酸二水 素ナトリウム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
塩化カルシウ ム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
塩化カリウム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
固形分総量 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
溶媒使用比 率 ¹	1.0-1.2												
粗液のpH	3.89	4.41	5.24	5.81	3.97	4.16	4.23	4.22	4.41	4.48	4.17	4.32	4.51
苦味スコア	5.0	3.5	1.9	1.2	4.7	4.3	4.1	4.8	4.4	2.1	4.9	4.1	1.9
フィルム形成 の有無	○	○	○	×	○	○	△	○	○	×	○	○	×

【0147】

¹）溶媒使用比率：固形分重量総量対比使用比率（倍）

【0148】

10

20

30

40

【表 4】

構成成分	C1	実施 例 #13	実施 例 #14	実施 例 #15	実施 例 #16	実施 例 #17	実施 例 #18	実施 例 #19	実施 例 #20	実施 例 #21	実施 例 #22	実施 例 #23	実施 例 #24	実施 例 #25	実施 例 #26	実施 例 #27
シルデナフィ ルクエン酸塩	74.36	73.61	70.70	66.90	73.61	70.70	66.90	73.61	70.70	66.90	74.00	70.70	66.90	74.00	70.70	66.90
プロピレンゲ リコール	1.48	1.47	1.40	1.30	1.47	1.40	1.30	1.47	1.40	1.30	1.50	1.40	1.30	1.50	1.40	1.30
ポリソルベ ート20	2.97	2.94	2.80	2.70	2.94	2.80	2.70	2.94	2.80	2.70	3.00	2.80	2.70	3.00	2.80	2.70
チョコレート 香	1.06	1.05	1.00	1.00	1.05	1.00	1.00	1.05	1.00	1.00	1.10	1.00	1.00	1.10	1.00	1.00
プルラン	20.13	19.93	19.10	18.10	19.93	19.10	18.10	19.93	19.10	18.10	20.10	19.10	18.10	20.10	19.10	18.10
水酸化ナトリ ウム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
リン酸カルシ ウム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
水酸化カリウ ム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
水酸化カルシ ウム	0.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
酸化マグネシ ウム	0.00	1.00	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
りん酸二水素 カリウム	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
りん酸二水素 ナトリウム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
塩化カルシウ ム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	5.00	10.00	0.00	0.00	0.00
塩化カリウム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	5.00	10.00
固形分総量 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
溶媒使用比 率 ¹	1.0-1.2															
粗液のpH	3.89	4.31	4.41	4.78	4.07	4.16	4.24	4.08	4.21	4.45	4.01	4.15	4.19	4.18	4.31	4.44
苦味スコア	5.0	4.1	3.5	1.9	4.5	4.0	3.9	4.6	4.1	3.4	4.7	3.8	3.7	4.6	3.7	3.7
フィルム形成 の有無	○	△	△	○	○	△	○	○	○	×	○	○	△	○	○	×

【0149】

¹）溶媒使用比率：固形分重量総量対比使用比率（倍）

【0150】

上記の表3及び表4から、単独のアルカリ化剤を使用してpHの範囲を4.41以上（最大pH5.81）にする場合、苦味隠蔽効果を達成することはできるが、フィルム形成能が大幅に低下するため、これを経口用フィルム剤形にするには困難であるということが

【0151】

実施例28～40

【0152】

下記の表5に記載されたように経口用フィルム製剤用薬剤学的組成物を製造し、粗液のpH、苦味スコア及びフィルム形成能を評価した。

【0153】

【表 5】

構成成分	Control 1	実施 例28	実施 例29	実施 例30	実施 例31	実施 例32	実施 例33	実施 例34	実施 例35	実施 例36	実施 例37	実施 例38	実施 例39	実施 例40
シルデナフィ ルクエン酸塩	74.36	73.62	72.87	71.39	70.64	70.64	70.64	70.64	70.64	69.90	68.42	66.94	65.45	63.95
プロピレング リコール	1.48	1.46	1.45	1.42	1.41	1.41	1.41	1.41	1.41	1.39	1.36	1.33	1.30	1.28
ポリソルベ ート20	2.97	2.94	2.91	2.85	2.82	2.82	2.82	2.82	2.82	2.79	2.73	2.67	2.61	2.55
チョコレート 香	1.06	1.05	1.04	1.02	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.00	0.97	0.95	0.93	0.91
プルラン	20.13	19.93	19.73	19.32	19.12	19.12	19.12	19.12	19.12	18.92	18.52	18.11	17.71	17.31
水酸化ナトリ ウム	0.00	0.50	1.00	2.00	1.00	2.00	2.50	3.00	4.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
酸化マグネシ ウム	0.00	0.50	1.00	2.00	4.00	3.00	2.50	2.00	1.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
固形分総量 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
溶媒使用比 率 ¹	1.0-1.2													
粗液のpH	3.89	3.92	4.38	4.77	4.49	4.75	4.82	4.89	5.21	4.96	5.25	5.29	5.41	5.58
苦味スコア	5.0	3.9	2.0	1.4	1.9	1.2	1.3	1.4	1.3	1.2	1.2	1.1	1.0	0.8
フィルム形成 の有無	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	×

【0154】

¹ 溶媒使用比率：固形分重量総量対比使用比率（倍）

【0155】

【0156】

上記の表5から、アルカリ化剤として酸化マグネシウム及び水酸化ナトリウムを組み合わせ使用する場合は、苦味隠蔽効果とともにフィルム形成能にも優れることがわかった。

【0157】

実施例41～44

【0158】

下記の表6に記載されたように経口用フィルム製剤用薬剤学的組成物を製造し、粗液のpH、苦味スコア及びフィルム形成能を評価した。

【0159】

【表 6】

構成成分	Control 2	実施例41	実施例42	実施例43	実施例44
シルデナフィルクエン酸塩	70.64	66.93	66.93	66.93	66.93
プロピレングリコール	1.41	1.33	1.33	1.33	1.33
ポリソルベート20	2.82	2.67	2.67	2.67	2.67
チョコレート香	1.01	0.95	0.95	0.95	0.95
プルラン	19.12	18.12	18.12	18.12	18.12
水酸化ナトリウム	2.00	2.5	2.5	2.5	2.5
酸化マグネシウム	3.00	2.5	2.5	2.5	2.5
タリンMD90	0	1.00	2.00	3.00	4.00
アスパルテーム	0	4.00	3.00	2.00	1.00
固形分総量 (%)	100	100	100	100	100
溶媒使用比率 ¹	1.0-1.2				
粗液のpH	4.75	4.77	4.79	4.77	4.78
苦味スコア	1.2	0.9	0.9	0.5	0.7
フィルム形成の有無	○	○	○	○	○

【0160】

¹）溶媒使用比率：固形分重量総量対比使用比率（倍）

【0161】

【0162】

上記の表6から、アルカリ化剤として水酸化ナトリウム及び酸化マグネシウムの組合せを使用し、ここにタリンMD90とアスパルテームを一定比率で混合した場合、苦味隠蔽効果、フィルム形成能及び服用感に極めて優れることが確認できた。

【0163】

【0164】

2. 実施例Bグループ

【0165】

比較例1～8、及び実施例1～15

【0166】

下記の表に記載されたように経口用速溶フィルム製剤を製造し、粗液のpH、苦味スコア、剥離テスト及びフィルム物性、すなわちベンディングテストを、下記基準に基づいて評価した。下記の表では、フィルム1枚に含まれるそれぞれの成分を重量%で表記した。

【0167】

*苦味スコア：下記事項に関して25歳～40歳の男女10名の平均値を計算した。（数値は小数点1桁目で四捨五入）

【0168】

1：苦味がほとんど無い

【0169】

2：苦味が少ない

【0170】

3：苦味が普通である

【0171】

4：苦味が強い

【0172】

5：苦味が極めて強い

【0173】

*剥離テスト

【0174】

剥離テストは、支持フィルムであるPETフィルムから剥離される度合を測定する

【0175】

1：ほとんど剥離されない

【0176】

2：よく剥離されない

【0177】

3：剥離が普通である

【0178】

4：よく剥離される

10

【0179】

5：極めてよく剥離される

【0180】

＊ベンディングテスト (bending test)

【0181】

ベンディングテストは、速溶フィルムが割れるまで、2本の指を使って速溶フィルムを半分に繰り返し折り畳んだ回数を計数する。表7～表9のベンディングテストは、アルミニウムフィルムで包装された速溶フィルムを開封して30分経過後にテストを実施した。この時の温度及び湿度は22℃、55%RHだった。数字が高いほど脆性が良好であると推定できる。

20

【0182】

【表7】

組成	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
シルデナフィルクエン酸塩	46.7% (70 mg)	46.7% (70 mg)	70% (140 mg)	70% (140 mg)	70% (140 mg)	70% (140 mg)
プルラン	38.3%	34.3%	17%	17%	17.6%	17.1%
グリセリン					1.4%	1.4%
プロピレングリコール	1.4					
ポリエチレングリコール600	4.5%	3%	3%	1%	2%	0.5%
キシリトール	3.5%	2%	2%	1%	1%	0.5%
水酸化ナトリウム		4%		4%		4%
アスパルテーム	1.5%	2%	2%	1.5%	2%	1.5%
スクラロース	1.5%	3%	3%	2.5%	3%	2.5%
香料	2%	2%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
メントール	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
ポリソルベート20	1.5%	1.5%	1%	1%	1%	1%
色素	微量	微量	微量	微量	微量	微量
小計	100%	100%	100%	100%	100%	100%
総重量(mg/枚)	150	150	200	200	200	200
フィルム形成の有無	○	○	△	△	○	○
pH	3.95	5.5	3.9	5.6	3.85	5.7
官能テスト結果	5	2	5	4	5	4
ベンディングテスト結果	4	3	1	1	2	2
剥離テスト結果	3	3	2	1	2	1

30

40

【0183】

下記の表8～表11に記載されたように経口用速溶フィルム製剤を製造した。実施例8～実施例15は、1バッチ当たり20,000枚規模のパイロットテスト実施結果であり、キャストリング、スリッティング及びカッティング適合性を、剥離テスト、スリッティングテスト及びカッティングテスト結果によってさらに検討した。

50

【 0 1 8 4 】

【表 8】

組成	比較例7	比較例8	実施例1	実施例2	実施例3
シルデナフィルクエン酸塩	64.9% (シルデ ナフィルとして 100mg)		63.8% (シルデ ナフィルとして 100mg)	63.8% (シルデ ナフィルとして 100mg)	63.8% (シルデ ナフィルとして 100mg)
シメチコン		55.8%			
メトセルE15	10.3%				
ポロキサマL-44	5.2%				
プルラン			17.0%	17.0%	17.0%
ポリプロ	2.1%				
プロピレングリコール	8.2%		8.2%		
グリセリン					
ポリエチレングリコール600				8.2%	
キシリトール	7.2%				8.2%
ソルビトール					
水酸化ナトリウム			2.0%	2.0%	2.0%
酸化マグネシウム			0.7%	0.7%	0.7%
アスパルテーム	1.0%		1.4%	1.4%	1.4%
スクラロース			1.0%	1.0%	1.0%
タリンMD90			1.9%	1.9%	1.9%
クエン酸			1.0%	1.0%	1.0%
ペパーミント油	1.0%				
ストロベリー香			1.0%	1.0%	1.0%
メントール			0.5%	0.5%	0.5%
ポリソルベート20			1.5%	1.5%	1.5%
FD&C赤色40号			0.01%	0.01%	0.01%
安息香酸	0.01%				
ソジウムEDTA	0.01%				
小計	100.0%		100.0%	100.0%	100.0%
pH	3.9		4.38	4.4	4.37
官能テスト結果	5		5	5	5
ベンディングテスト結果	2	3	1	1	1
剥離テスト結果	3		3	3	3

【 0 1 8 5 】

(上記の表において、

【 0 1 8 6 】

1) 比較例7はUS652024の実施例である。

【 0 1 8 7 】

2) 比較例8で、Gas-Xの処方は知られていないが、市販製品のうち、APIが50%以上と最も高いものと知られている

【 0 1 8 8 】

3) 官能テスト：1－苦味がほとんどない、2－苦味が少ない、3：苦味がややある、4－苦味が強い、5－苦味が極めて強い

【 0 1 8 9 】

4) ベンディングテスト：フィルムが破れるまで、2本の指で半分に繰り返し折り畳んだ回数。数字が高いほど破れる度合いが少ない。

【 0 1 9 0 】

5) 剥離テスト：フィルムを乾燥後、支持フィルムであるPETフィルムから剥離される

度を測定する。数字が高いほど剥離がよくできたことを意味する。)

【0191】

【表9】

組成	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
シルデナフィルクエン酸塩	63.8%	69.8%	67.2%	63.2%
シメチコン				
メトセルE15				
ポロキサマール-44				
プルラン	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%
ポリビニルアルコール				
ポリプロ				
プロピレングリコール				
グリセリン				
ポリエチレングリコール600		0.5%	0.5%	0.5%
キシリトール				
ソルビトール	8.2%			
水酸化ナトリウム	2.0%	4.0%	8.0%	12.0%
酸化マグネシウム	0.7%	1.4%	0.0%	0.0%
アスパルテーム	1.4%	1.4%	1.4%	1.4%
スクラロース	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
タリンMD90	1.9%	1.9%	1.9%	1.9%
クエン酸	1.0%			
ペパーミント油				
ストロベリー香	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
メントール	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
ポリソルベート20	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%
FD&C赤色40号	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
安息香酸				
ソジウムEDTA				
小計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
pH	4.38	4.8	5.8	6.9
官能テスト結果	4	2	2	1
ベンディングテスト結果	2	2	1	1
剥離テスト結果	3	3	1	1

【0192】

(上記の表において、

【0193】

1) 官能テスト: 1 - 苦味がほとんどない、2 - 苦味が少ない、3 - 苦味がややある、
4 - 苦味が強い、5 - 苦味が極めて強い

【0194】

2) ベンディングテスト: フィルムが破れるまで、2本の指で半分に繰り返し折り畳んだ回数。数字が高いほど破れる度合いが少ない。

【0195】

3) 剥離テスト: フィルムを乾燥後、支持フィルムであるPETフィルムから剥離される度を測定する。数字が高いほど剥離がよくできたことを意味する。)

10

20

30

40

50

【0196】

【表10】

組成	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12
シルデナフィルクエン酸塩	68.3%	67.9	67.3%	65.3%	63.3%
シメチコン					
メトセルE15					
ポロキサマール-44					
プルラン	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%
ポリビニルアルコール					
ポリプロ					
プロピレングリコール					
グリセリン	1.0%	1.4%	2.0%	4.0%	6.0%
ポリエチレングリコール600	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
キシリトール					
ソルビトール	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
水酸化ナトリウム	4.0%	4.0%	4.0%	4.0%	4.0%
酸化マグネシウム	1.4%	1.4%	1.4%	1.4%	1.4%
アスパルテーム	1.4%	1.4%	1.4%	1.4%	1.4%
スクラロース	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
タリンMD90	1.9%	1.9%	1.9%	1.9%	1.9%
ペパーミント油					
ストロベリー香	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
メントール	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
ポリソルベート20	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%
FD&C赤色40号	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
小計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
官能テスト結果	1	1	1	1	1
ベンディングテスト結果	1	2	3	4	5
崩壊テスト結果	20秒	21秒	23秒	25秒	28秒
剥離テスト結果	5	5	5	4	3
スリッティングテスト結果	○	○	○	○	○
カッティングテスト結果	○	○	○	○	○

【0197】

(上記の表において、

【0198】

1) 官能テスト1－苦味がほとんどない、2－苦味が少ない、3－苦味がややある、4－苦味が強い、5－苦味が極めて強い

【0199】

2) ベンディングテスト：フィルムが破れるまで、2本の指で半分に繰り返し折り畳んだ回数。数字が高いほど破れる度合いが少ない。

【0200】

3) 剥離テスト：フィルムを乾燥後、支持フィルムであるPETフィルムから剥離される度合いを測定する。数字が高いほど剥離がよくできたことを意味する。）

10

20

30

40

50

【 0 2 0 1 】

【表 1 1】

組成	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16
シルデナフィルクエン酸塩	61.3%	59.3%	54.3%	50% (シルデナフィルベースを使用)
シメチコン				
メトセルE15				
ポロキサマール-44				
プルラン	17.0%	17.0%	17.0%	34%
ポリビニルアルコール				
ポリプロ				
プロピレングリコール				
グリセリン	8.0%	10.0%	15.0%	4%
ポリエチレングリコール600	0.5%	0.5%	0.5%	3%
キシリトール				
ソルビトール	0.5%	0.5%	0.5%	3.59%
水酸化ナトリウム	4.0%	4.0%	4.0%	0%
酸化マグネシウム	1.4%	1.4%	1.4%	0%
アスパルテーム	1.4%	1.4%	1.4%	1.4%
スクラロース	1.0%	1.0%	1.0%	1%
タリンMD90	1.9%	1.9%	1.9%	0%
ペパーミント油				
ストロベリー味	1.0%	1.0%	1.0%	1%
メントール	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
ポリソルベート20	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%
FD&C赤色40号	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
小計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
官能テスト結果	1	1	1	1
ベンディングテスト結果	6	7	10	3
崩壊テスト結果	31秒	34秒	41秒	50秒
剥離テスト結果	1	1	×	5
スリッティングテスト結果	○	○	○	○
カッティングテスト結果	△	△	×	○

【 0 2 0 2 】

(上記の表において、

【 0 2 0 3 】

1) 官能テスト：1－苦味がほとんどない、2－苦味が少ない、3－苦味がややある、4－苦味が強い、5－苦味が極めて強い

【 0 2 0 4 】

2) ベンディングテスト：フィルムが破れるまで、2本の指で半分に繰り返し折り畳んだ回数。数字が高いほど破れる度合いが少ない。

【 0 2 0 5 】

3) 剥離テストはフィルムを乾燥後、支持フィルムであるPETフィルムから剥離される度合いを測定する。数字が高いほど剥離がよくできたことを意味する。)

【 0 2 0 6 】

実施例 1 6

【 0 2 0 7 】

シルデナフィルクエン酸塩の代わりにシルデナフィルベースを使用し、表9に記載の処

10

20

30

40

50

方、前述の製造方法で粗液、成形、スリッティング、カッティング、包装を実施した後、官能テスト、ベンディングテスト、剥離テストを行った。テスト結果は、実施例10の結果のように良好な結果が得られた。

【0208】

ベンディングテストは、速溶フィルムが割れるまで、2本の指で速溶フィルムを半分に繰り返し折り畳んだ回数を計数する。表6～表9のベンディングテストは、アルミニウムフィルムで包装された速溶フィルムを開封して30分経過後にテストを実施した。この時の温度及び湿度は22℃、55%RHだった。数字が高いほど脆性が良好であると推定できる。

【0209】

[表7] からわかるように、比較例2は、韓国登録特許10-1188594号の実施例によって作製された、72mg（シルデナフィルクエン酸塩として50mg）のシルデナフィルクエン酸塩が添加された速溶フィルムであり、1枚当たりに重量を150mg、大きさを横22mm×縦32mmにしたとき、苦味もよくマスキングされ、物性が良好であり、脆性も悪くなかった。比較例4は、一部の賦形剤を除けば比較例2と同様な処方によって作製された、144mg（シルデナフィルクエン酸塩として100mg）のシルデナフィルクエン酸塩が添加された速溶フィルムの実験結果であり、重量を200mg、大きさを横25mm×縦32mmにした。この場合、苦味がだいぶ発現され、フィルムの物性も劣り、フィルム形成も円滑でなかった。すなわち、有効成分の添加量が70.23mgから140.45mgへと増量されることから、水酸化ナトリウムだけでは苦味隠蔽効果が充分でなく、フィルム形成能や脆性が良くないため、新しい手段が必要ながわかる。比較例6は、比較例4の処方にグリセリン1.4%を追加投与したときの効果を測定したものであり、フィルムは形成されたが、苦味がだいぶ発現され、フィルムの物性も良好ではなかった。比較例1、比較例3、比較例5は、比較例2、比較例4、比較例6の処方から水酸化ナトリウムを除外したときの試験結果であり、予想した通り、官能テストの結果、苦味が極めて強く発現され、活性成分の投入量増加によってフィルム物性が極めて悪く発現された。

【0210】

[表8] を参照すると、比較例7は、US652024の実験例であり、シルデナフィルクエン酸塩特有の苦味をマスキングできなかったことがわかる。比較例8では、市販中の高含量速溶フィルム製剤であるNovartisのGas-X Thin Strips（登録商標）を、相対湿度55RH、22℃で開封し、30分経過後にベンディングテストを実施した結果、3回まで耐えて2つに割れたことがわかる。

【0211】

実施例1～実施例4では、グリセリン添加をせず、水酸化ナトリウムをフィルム重量に対し2%投入し、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール600、キシリトール、ソルビトールなどの各種可塑剤を添加して、ベンディングテスト及び官能テストを実施したが、苦味が強く発現され、ベンディングテスト結果も良くなかった。

【0212】

実施例5～実施例7では、水酸化ナトリウム4重量%（w/w）以上、酸化マグネシウム1.4重量%（w/w）以上、及び適切な高甘味甘味料の使用によって、苦味がよくマスキングされたが、水酸化ナトリウムの過多増量によって剥離テスト結果がよくなかった。その上、脆性結果もよくなかった

【0213】

実施例8～実施例14では、水酸化ナトリウム4重量%（w/w）以上、酸化マグネシウム1.4重量%（w/w）以上、及び適切な高甘味甘味料の使用によって、苦味がよくマスキングされ、且つ、グリセリン1重量%（w/w）～10重量%（w/w）、ポリエチレングリコール600、ソルビトールの適度な組合せによって、ベンディングテスト結果から、シルデナフィル速溶フィルムの物理的強度、特に、脆性が格段に改善されたことがわかる。ただし、実施例15のようにグリセリンを過度使用した場合、剥離テスト及び

カッティングテストの結果がよくなかったため、実際製品にするには適さないと判断された。

【0214】

Gas-X thin strip (登録商標)を相対湿度55%RH、22℃で開封して30分経過後にベンディングテストを実施すると、3回まで耐えて二分されることがわかる。同条件でベンディングテストを実施した結果、実施例10では3回、実施例11～実施例14では7回まで耐える驚くべき結果を示した。実施例15では、ベンディングテスト結果は一層良好だったが、包装のためのカッティング工程において支持PETフィルムとの剥離が円滑でなく、適用しにくいことがわかる。

【産業上の利用可能性】

10

【0215】

本発明の薬剤学的組成物を利用すると、苦味を有するシルデナフィル又はその薬剤学的に許容される塩だけでなく、様々な活性成分を含有した経口用フィルム製剤にすることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02

- (72)発明者 チョン ヒュンジュン
大韓民国 429-853 キョンギード シフナーシ チョンワン 1ードン パインヒル・オフィステル Cードン 1310ーホ
- (72)発明者 チャン イクヒョン
大韓民国 500-775 クァンジュース プーグ ウナム 1ードン ウナム・ロッテ・キャッスル・アパートメント 201ードン 203ーホ
- (72)発明者 キム ダルグン
大韓民国 230-852 カンウォンード ヨンウォルグン ジンフナーミョン ヨンソクーリ 635
- (72)発明者 イ ジンフ
大韓民国 120-102 ソウルーシ ソデムング ホンウン 2ードン 427ー1
- (72)発明者 オム ジンヒ
大韓民国 425-020 キョンギード アンサンーシ サンノクーグ 2ードン 105ーホ
- (72)発明者 キム ヒョンス
大韓民国 429-734 キョンギード シフナーシ チャンゴクードン メッコルマウル・サムスン・アパートメント 242ードン 1302ーホ
- (72)発明者 チョン キョンテ
大韓民国 134-070 ソウルーシ カンドング ミョンイル 1ードン サムイク・グリーン・2チャ・アパートメント 502ードン 806ーホ
- (72)発明者 ヨン キュジョン
大韓民国 135-969 ソウルーシ カンナムグ テチ 2ードン ウンマ・アパートメント 135ードン 969ーホ
- (72)発明者 パク ジンギュ
大韓民国 410-776 キョンギード コヤナーシ イルサンドング チュンサンードン サンドゥルマウル・2ダンチ・アパートメント 206ードン 803ーホ

審査官 天野 貴子

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0047330 (US, A1)
特表2006-501233 (JP, A)
国際公開第2007/109057 (WO, A1)
国際公開第2012/055944 (WO, A1)
国際公開第2012/108738 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 9/70
A 6 1 K 47/02

A 6 1 K	4 7 / 1 0
A 6 1 K	4 7 / 1 2
A 6 1 K	4 7 / 1 4
A 6 1 K	4 7 / 2 4
A 6 1 K	4 7 / 2 6
A 6 1 K	4 7 / 3 4
A 6 1 K	4 7 / 3 6
A 6 1 K	4 7 / 3 8
A 6 1 K	4 7 / 4 2
A 6 1 P	1 5 / 1 0