



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102300565 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 23

(21) 申请号 200980155744. 8

A61K 47/26(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 03. 06

A61K 47/32(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

(30) 优先权数据

PCT/JP2009/051511 2009. 01. 29 JP

(56) 对比文件

US 20070237871 A1, 2007. 10. 11, 实施例 1.

US 5948430 A, 1999. 09. 07, 实施例 2.

JP 特開 2004 - 43450 A, 2004. 02. 12, 实施例 6, 7.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 07. 29

US 20050118217 A1, 2005. 06. 02, 说明书第

5 至 8 页.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2009/054335 2009. 03. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/087032 JA 2010. 08. 05

审查员 卢立明

(73) 专利权人 日东电工株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 浅利大介 堀光彦 小川景子

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

A61K 9/70(2006. 01)

A61K 47/10(2006. 01)

权利要求书2页 说明书16页 附图2页

(54) 发明名称

口腔内薄膜状基剂及制剂

(57) 摘要

本发明中,通过将可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子和选自自由不溶于有机溶剂的单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的平均粒径为 0.1 ~ 60 μm 的颗粒分散到该有机溶剂中,制成糖及糖醇中的 1 种以上以微粒的状态分散的薄膜状基剂,进而使其含有药物,制成薄膜状制剂。其结果能够提供一种口腔内薄膜状基剂及制剂,其具有在口腔内的迅速溶出曲线和充分的薄膜强度,进而,口腔内的由水溶性高分子带来的粘糊感得到降低,指触时的触感也得到提高。

1. 一种口腔内薄膜状基剂,其含有 1 种或 2 种以上的可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子和平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒;

所述平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒以颗粒的状态分散在所述可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子中;

所述可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子具有薄膜形成能力;

所述平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒不溶于所述溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂。

2. 根据权利要求 1 所述的口腔内薄膜状基剂,其中,选自由糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒的平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 30\mu\text{m}$ 。

3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 所述的口腔内薄膜状基剂,其中,可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子为选自由聚乙烯基吡咯烷酮及羟丙基纤维素组成的组中的 1 种或 2 种以上。

4. 根据权利要求 3 所述的口腔内薄膜状基剂,其中,聚乙烯基吡咯烷酮的重均分子量为 $2,500 \sim 3,000,000$ 。

5. 根据权利要求 3 所述的口腔内薄膜状基剂,其中,羟丙基纤维素的重均分子量为 $10,000 \sim 1,200,000$ 。

6. 根据权利要求 3 或权利要求 5 所述的口腔内薄膜状基剂,其中,羟丙基纤维素的羟丙氧基取代度为 $50\% \sim 100\%$ 。

7. 一种口腔内薄膜状制剂,其使权利要求 1 至权利要求 6 中任一项所述的口腔内薄膜状基剂中含有药物而成。

8. 一种口腔内薄膜状基剂的制造方法,其特征在于,在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中溶解或分散 1 种或 2 种以上的可溶于水及该有机溶剂的可食性高分子、以及平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒,形成所得分散液的薄层并使其干燥;所述平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒以颗粒的状态分散在所述可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子中;

所述可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子具有薄膜形成能力;

所述平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒不溶于所述溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂。

9. 一种口腔内薄膜状制剂的制造方法,其特征在于,在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中,溶解或分散药物、1 种或 2 种以上的可溶于水及该有机溶剂的可食性高分子、以及平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒,形成所得分散液的薄层并使其干燥;所述平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒以颗粒的状态分散在所述可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子中;

所述可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子具有薄膜形成能力；

所述平均粒径为 $0.1\ \mu\text{m} \sim 60\ \mu\text{m}$ 的选自由单糖～六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒不溶于所述溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂。

10. 一种口腔内薄膜状基剂的制造方法, 其特征在于, 在一部分溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中溶解 1 种或 2 种以上的可溶于水及该有机溶剂的可食性高分子, 将该溶液添加到在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的剩余部分中分散平均粒径为 $0.1\ \mu\text{m} \sim 60\ \mu\text{m}$ 的选自由单糖～六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒而得到的液体中并混合, 形成所得分散液的薄层并使其干燥; 所述平均粒径为 $0.1\ \mu\text{m} \sim 60\ \mu\text{m}$ 的选自由单糖～六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒以颗粒的状态分散在所述可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子中;

所述可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子具有薄膜形成能力;

所述平均粒径为 $0.1\ \mu\text{m} \sim 60\ \mu\text{m}$ 的选自由单糖～六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒不溶于所述溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂。

11. 一种口腔内薄膜状制剂的制造方法, 其特征在于, 在一部分溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中溶解 1 种或 2 种以上的可溶于水及该有机溶剂的可食性高分子, 将该溶液添加到在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的剩余部分中溶解或分散药物和平均粒径为 $0.1\ \mu\text{m} \sim 60\ \mu\text{m}$ 的选自由单糖～六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒而得到的液体中并混合, 形成所得分散液的薄层并使其干燥; 所述平均粒径为 $0.1\ \mu\text{m} \sim 60\ \mu\text{m}$ 的选自由单糖～六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒以颗粒的状态分散在所述可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子中;

所述可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子具有薄膜形成能力;

所述平均粒径为 $0.1\ \mu\text{m} \sim 60\ \mu\text{m}$ 的选自由单糖～六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒不溶于所述溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂。

口腔内薄膜状基剂及制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种在口腔内迅速溶解的口腔内薄膜状基剂以及使在该基剂中含有药物而得到的制剂,更详细而言,涉及一种使糖、糖醇的微粒分散到基剂中而成的口腔内薄膜状基剂及制剂,其通过在口腔内迅速溶解,从而药物能够被消化器官或口腔粘膜良好地吸收。

背景技术

[0002] 作为目前的经口适用的药剂,市场上出现了裸片剂、包衣片剂、胶囊、散剂、颗粒剂等固体状制剂,液剂、乳剂等液体状制剂等。作为在口腔内崩解并被消化道吸收的制剂,已经上市的有口腔崩解片、速溶型口腔内薄膜状制剂。

[0003] 在口腔内适用、不咀嚼而以唾液使其崩解或溶解后服用的薄膜状、带状或薄片状的制剂,在海外作为非处方药(OTC药品)已经出售的有10种制品以上,在日本作为处方药出售的也有1种制品,此外也作为非处方药出售。

[0004] 关于所述薄膜状制剂,公开了以下技术:将羟丙基纤维素或羟丙基纤维素与聚乙烯吡咯烷酮的混合物和单宁物质溶解到溶剂中,接着除去溶剂而得到的制剂用基剂(专利文献1);将由水溶性且非吸水性的多糖类及软化剂构成的包覆层(a)、由药物及可食性水溶性高分子构成的药物层(b)、由药物、可食性水溶性高分子及单宁物质构成的药物层(c)以a、b、c、b、a的顺序层叠而成的薄膜状含片(专利文献2);含有药物及可食性高分子物质,该薄膜的断裂强度为200~3000g/ ϕ 7mm,薄膜的拉伸强度为200~3000g/15mm,且在口腔内在60秒以内溶解的速溶性薄膜状制剂(专利文献3);特征在于配合 α 淀粉和/或普鲁兰多糖中的任一者、酶改性淀粉及增塑剂而成的口腔用薄膜制剂(专利文献4);含有在室温下具有约低于1g/4mL的水溶性的活性成分,且含水率约低于15重量%的可溶性薄膜制剂(专利文献5);以及,其特征不在于含有药剂、可食性的水溶性薄膜形成剂和摩尔取代度为0.05~1.0的低取代度羟丙基纤维素的薄膜状制剂(专利文献6)。此外,作为在口腔内等迅速崩解并溶解的迅速溶解性制剂,公开了通过将药物、糖类及聚乙烯吡咯烷酮溶解或分散到有机溶剂中后,除去有机溶剂从而制备的技术(专利文献7)。

[0005] 但是,迄今为止公开的薄膜状的基剂、制剂是在水溶性高分子中分散或溶解药剂而得到的,还报道了糖、糖醇的配合(专利文献3、专利文献4),但它们中,糖、糖醇以溶解到溶剂中或再结晶的状态使用。因此,以往的口腔内薄膜状基剂或制剂在口腔内适用时呈现出由水溶性高分子带来的粘糊感,此外关于指触时的触感,粘腻感也成问题。此外,在有关迅速溶解性制剂的专利文献7中,也未示出分散糖类的微粒的技术,进而也未示出制成薄膜状的制剂的情况。

[0006] 专利文献1:日本特开平7-187993号公报

[0007] 专利文献2:日本特开2001-288074号公报

[0008] 专利文献3:日本特开2004-43450号公报

[0009] 专利文献4:日本特开2005-21124号公报

- [0010] 专利文献 5 : 日本特表 2007-528876 号公报
[0011] 专利文献 6 : 日本特开 2008-169138 号公报
[0012] 专利文献 7 : 日本特开平 11-116465 号公报

发明内容

[0013] 发明要解决的问题

[0014] 因此, 本发明的目的在于得到一种口腔内薄膜状基剂及制剂, 其具有在口腔内的迅速溶出曲线和充分的薄膜强度, 进而, 口腔内的由水溶性高分子带来的粘糊感得到降低, 指触时的触感也得到提高。

[0015] 用于解决问题的方案

[0016] 本发明人等为了解决上述课题而进行了深入研究, 结果发现, 使用可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子、和不溶于该有机溶剂的糖及糖醇中的 1 种以上, 得到在该有机溶剂下糖及糖醇中的 1 种以上以微粒的状态分散的薄膜状基剂, 使用其的制剂具有在口腔内迅速溶出曲线和充分的薄膜强度, 并且在口腔内适用时的感触及指触时的触感提高, 从而完成了本发明。

[0017] 即, 本发明涉及以下的 [1] ~ [11]。

[0018] [1] 一种口腔内薄膜状基剂, 其含有 1 种或 2 种以上的可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子和平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖 ~ 六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒。

[0019] [2] 根据上述 [1] 所述的口腔内薄膜状基剂, 其中, 选自由糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒的平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 30\mu\text{m}$ 。

[0020] [3] 根据上述 [1] 或 [2] 所述的口腔内薄膜状基剂, 其中, 可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子为选自由聚乙烯基吡咯烷酮及羟丙基纤维素组成的组中的 1 种或 2 种以上。

[0021] [4] 根据上述 [3] 所述的口腔内薄膜状基剂, 其中, 聚乙烯基吡咯烷酮的重均分子量为 $2,500 \sim 3,000,000$ 。

[0022] [5] 根据上述 [3] 所述的口腔内薄膜状基剂, 其中, 羟丙基纤维素的重均分子量为 $10,000 \sim 1,200,000$ 。

[0023] [6] 根据上述 [3] 或 [5] 所述的口腔内薄膜状基剂, 其中, 羟丙基纤维素的羟丙氧基取代度为 $50\% \sim 100\%$ 。

[0024] [7] 一种口腔内薄膜状制剂, 其使上述 [1] ~ [6] 中任一项所述的薄膜状基剂中含有药物而成。

[0025] [8] 一种口腔内薄膜状基剂的制造方法, 其特征在于, 在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中溶解或分散 1 种或 2 种以上的可溶于水及该有机溶剂的可食性高分子、以及平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖 ~ 六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒, 形成所得分散液的薄层并使其干燥。

[0026] [9] 一种口腔内薄膜状制剂的制造方法, 其特征在于, 在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中溶解或分散药物、1 种或 2 种以上的可溶于水及该有机溶剂的可食性高分子、以及平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖 ~ 六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种

或 2 种以上的颗粒,形成所得分散液的薄层并使其干燥。

[0027] [10] 一种口腔内薄膜状基剂的制造方法,其特征在于,在一部分溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中溶解 1 种或 2 种以上的可溶于水及该有机溶剂的可食性高分子,将该溶液添加到在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的剩余部分中分散平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒而得到的液体中并混合,形成所得分散液的薄层并使其干燥。

[0028] [11] 一种口腔内薄膜状制剂的制造方法,其特征在于,在一部分溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中溶解 1 种或 2 种以上的可溶于水及该有机溶剂的可食性高分子,将该溶液添加到在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的剩余部分中溶解或分散药物和平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒而得到的液体中并混合,形成所得分散液的薄层并使其干燥。

[0029] 发明的效果

[0030] 本发明的口腔内薄膜状基剂及制剂中,选自糖及糖醇中的 1 种或 2 种以上以颗粒的状态分散,具有在口腔内的迅速溶出曲线及充分的薄膜强度。此外,在口腔内适用时的由水溶性高分子带来的粘糊感得到降低,指触时的触感等其特性与现有制品相比也明显提高。即,通过使选自糖及糖醇中的 1 种或 2 种以上以颗粒的状态均匀地分散于薄膜中,从而能够仅明显提高口腔内崩解性、在口腔内适用时的感触、薄膜的触感等制剂的服用上需要改善的特性,而不会损害作为基剂及制剂所需要的拉伸强度、抗弯性等薄膜物性。

附图说明

[0031] 图 1 是表示本发明的口腔内薄膜状基剂及制剂的形态的示意图。

[0032] 图 2 是表示粘性持续时间的测定情况的示意图。

[0033] 图 3 是表示本发明的实施例 21 的口腔内薄膜状基剂的表面的图(倍率:1000 倍)。

[0034] 图 4 是表示本发明的实施例 22 的口腔内薄膜状基剂的表面的图(倍率:1000 倍)。

[0035] 图 5 是表示本发明的实施例 23 的口腔内薄膜状基剂的表面的图(倍率:500 倍)。

[0036] 附图标记说明

[0037] 1a 选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒

[0038] 1b 含有可食性高分子、或可食性高分子与药物的薄膜

[0039] 2a 探头

[0040] 2b 双面胶

[0041] 2c 试验片

[0042] 2d 胶原薄膜

[0043] 2e 橡胶

[0044] 2f 试验台

具体实施方式

[0045] 本发明的口腔内薄膜状基剂含有 1 种或 2 种以上的可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的可食性高分子和平均粒径为 $0.1\mu\text{m} \sim 60\mu\text{m}$ 的选自由单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒而成。图 1 是示意性表示该基剂的形态

的图,认为前述糖及糖醇中的1种或2种以上的颗粒(1a)处于均匀地分散在含有前述可食性高分子的薄膜(1b)中的状态。在本发明的口腔内薄膜状制剂的情况下,认为糖及糖醇中的1种或2种以上的颗粒(1a)均匀地分散在含有可食性高分子和药剂的薄膜(1b)中。

[0046] 本发明中,作为可溶于水及溶解度参数为9.7以上的有机溶剂这两者的可食性高分子,只要具有薄膜形成能力且为可食性,可溶解于不会使糖及糖醇溶解的前述有机溶剂中,则可以没有特别限制地使用。此外,本发明中,“可食性”意味着能够经口给药,在制剂学上所容许。

[0047] 其中,聚乙烯基吡咯烷酮(以下表示为“PVP”)及羟丙基纤维素(以下表示为“HPC”)由于可充分地溶解于水及溶解度参数为9.7以上的有机溶剂中、在口腔内迅速溶解以及在制造时能够使用前述有机溶剂,所以可被优选列举出。另外,由于与PVP相比HPC相对于相对湿度的吸湿性更低,从实用上的观点出发优选,所以更优选HPC。

[0048] 本发明中,作为用作可食性高分子的PVP,优选重均分子量为2,500~3,000,000,进一步优选为2,500~1,200,000。重均分子量不足2,500时,有可能所得基剂及制剂的稳定性及吸湿性降低,相反,超过3,000,000时,有可能在溶解度参数为9.7以上的有机溶剂中的溶解性降低。

[0049] 此外,作为本发明中用作可食性高分子的HPC,优选重均分子量为10,000~1,200,000,进一步优选为10,000~370,000。重均分子量不足10,000时,有可能所得基剂及制剂的稳定性及吸湿性降低,相反,超过1,200,000时,有可能在溶解度参数为9.7以上的有机溶剂中的溶解性降低。

[0050] 另外,上述PVP及HPC的重均分子量可以通过凝胶渗透色谱分析而求得。

[0051] 本发明中作为用作可食性高分子的HPC,优选羟丙氧基的取代度为50%~100%的HPC。这里,羟丙氧基的取代度是通过第十五版日本药典·医药品各条的“羟丙基纤维素”的项中记载的定量法而定量的值。进而,前述羟丙氧基的取代度优选为53.4%以上。这是由于,羟丙氧基的取代度不足53.4%时,在水及溶解度参数为9.7以上的有机溶剂中的溶解性有可能变差。此外,本发明中使用的HPC的羟丙氧基取代度的上限进一步优选设定为第十五版日本药典·医药品各条中规定的77.5%左右。

[0052] 这些可食性高分子可单独使用,也可以选择2种以上组合使用。作为可食性高分子,便利的是利用作为药品用而提供的市售品。这些1种或2种以上的可食性高分子的配合量相对于本发明的口腔内薄膜状基剂或制剂的总重量设定为10~80重量%是合适的,更优选设定为20~70重量%。这是由于,可食性高分子的配合量不足10重量%时,薄膜变脆,无法显示充分的强度,此外超过80重量%时,存在口腔内产生由高分子带来的粘糊感的倾向。

[0053] 此外,除了上述的可溶于水及溶解度参数为9.7以上的有机溶剂这两者的可食性高分子以外,还可以适量组合使用仅可溶于水的可食性高分子、在水和有机溶剂中均不溶解的可食性高分子。作为所述可食性高分子,可列举出金合欢胶(acacia gum)、阿拉伯树胶(gum arabic)、海藻酸钠、酪蛋白、黄原胶、瓜尔胶、葡聚糖、黄蓍胶、淀粉、普鲁兰多糖、果胶等来自天然物的高分子化合物,结晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、低取代度羟丙基纤维素等半合成高分子化合物,聚乙烯醇、羧乙烯聚合物等合成高分子化合物等,可

以利用作为药品用而提供的市售品。

[0054] 本发明中,与上述的可溶于水及溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂这两者的可食性高分子一起,使用以下所示那样的单糖~六糖的糖及它们的糖醇的颗粒。

[0055] 作为单糖类,可列举出赤藓糖、苏糖等丁醛糖;核糖、来苏糖、木糖、阿拉伯糖等戊醛糖;阿洛糖、塔洛糖、古洛糖、葡萄糖、阿卓糖、甘露糖、半乳糖、艾杜糖等己醛糖;赤藓酮糖等丁酮糖;木酮糖、核酮糖等戊酮糖;阿洛酮糖、果糖、山梨糖、塔格糖等己酮糖等。作为二糖类,可列举出海藻糖、曲二糖、黑曲霉糖、麦芽糖、异麦芽糖等 α -二葡萄糖苷;异海藻糖、槐二糖、海带二糖、纤维二糖、龙胆二糖等 β -二葡萄糖苷;新海藻糖等 α , β -二葡萄糖苷以及乳糖、蔗糖、异麦芽酮糖(帕拉金糖)等。作为三糖类,可列举出棉子糖(raffinose),作为三糖~六糖的寡糖,可列举出低聚果糖、低聚半乳糖、低聚木糖、低聚异麦芽糖、几丁低聚糖(chitin oligosaccharide)、壳寡糖(Chitosan Oligosaccharide)、低聚葡萄糖胺(oligoglucosamine)、环糊精等环状寡糖等。

[0056] 作为单糖的糖醇,可列举出赤藓糖醇、D-苏糖醇、L-苏糖醇等丁糖醇;D-阿拉伯糖醇、木糖醇等戊糖醇;D-艾杜糖醇、半乳糖醇(卫矛醇)、D-葡萄糖醇(山梨醇)、甘露醇等己糖醇;肌醇等环多醇等。作为二糖的糖醇,可列举出麦芽糖醇、乳糖醇、还原帕拉金糖(异麦芽糖醇, isomalt)等。作为寡糖的糖醇,可列举出季戊四醇、还原麦芽糖糖稀等。

[0057] 从赋予基剂及制剂在口腔内的易溶解性的观点出发,优选使用单糖类~三糖类以及它们的糖醇。进一步更优选吸湿性低的乳糖、赤藓醇、木糖醇、甘露糖醇、还原帕拉金糖(异麦芽糖醇, isomalt)。本发明中,从上述单糖~六糖的糖及它们的糖醇中选择 1 种或 2 种以上使用。

[0058] 本发明中,作为从上述单糖~六糖的糖及它们的糖醇中选择的 1 种或 2 种以上,使用包含具有 $0.1\ \mu\text{m}$ ~ $60\ \mu\text{m}$ 的平均粒径的颗粒。作为前述糖及糖醇,优选相对于基剂或制剂中的糖及糖醇的总含量包含 30~80 重量%具有前述平均粒径的颗粒。从糖及糖醇中选择的 1 种或 2 种以上的平均粒径不足 $0.1\ \mu\text{m}$ 时,各颗粒有可能聚集,薄膜状基剂或制剂的柔软性有可能根据部位不同而变得不均匀。此外,平均粒径超过 $60\ \mu\text{m}$ 时,使实用的厚度的薄膜状基剂或制剂中含有上述颗粒时,制剂的柔软性依然有可能根据部位不同而变得不均匀。进而,从糖及糖醇中选择的 1 种或 2 种以上更优选包含具有 $0.1\sim 30\ \mu\text{m}$ 的平均粒径的颗粒。

[0059] 这里,如下所述,从糖及糖醇中选择的 1 种或 2 种以上的颗粒的平均粒径是指利用激光散射式粒度分布测定装置而测定的 50 容量%平均粒径。

[0060] 即,向 3mL 0.2 重量%的聚氧乙烯单月桂酸酯的氯仿溶液中添加 10mg 的糖或糖醇颗粒,通过超声波充分分散。向氯仿中添加该分散液,使其在激光散射式粒度分布测定装置(堀场制作所制、LA-950)的透过率显示 75%~85%,通过湿式法测定 50 容量%平均粒径。

[0061] 从单糖~六糖的糖及它们的糖醇中选择的 1 种或 2 种以上的颗粒,相对于基剂或制剂的总重量配合 1~80 重量%是合适的,进一步更优选配合 10~60 重量%。从前述糖及糖醇中选择的 1 种或 2 种以上的颗粒的配合量如果不足 1 重量%,则在实用的厚度的基剂或制剂中,在口腔内的溶出曲线、薄膜强度、口腔内由水溶性高分子带来的粘糊感、指触时的触感方面看不到充分的改善,超过 80 重量%时,除非糖及糖醇颗粒的平均粒径非常小,否则基剂或制剂的形状保持性等有可能降低。另外,根据本发明的目的,作为上述糖及

糖醇,便利的是利用作为药品用而提供的市售品,也可以利用经过整粒使平均粒径落入上述范围的产品,或者也可以将市售品整粒而使平均粒径落入上述范围后再使用。另外,平均粒径的调整可以通过利用粉碎、干式造粒法、湿式造粒法等造粒,利用筛、分级机等的分级等来进行。

[0062] 关于本发明中所用的可食性高分子和糖及糖醇在水或溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中的溶解性,本说明书中,在 20℃ 下溶解 1g 的溶质所需的水或前述有机溶剂为 100mL 以上时,使用“不溶解”的表述,溶解 1g 的溶质所需的水或前述有机溶剂不足 5mL 时,使用“可溶性”的表述。此外,溶解 1g 的溶质所需的水或前述有机溶剂不足 3mL 时,使用“易溶性”的表述。本发明中所用的糖及糖醇在有机溶剂中的溶解性较低,但由于已知该有机溶剂的温度越高则溶解性越降低,所以提高该有机溶剂的温度使溶解性降低,可以实现糖及糖醇的颗粒状态的稳定化。

[0063] 本发明的口腔内薄膜状基剂及制剂中,除上述可食性高分子以及选自糖及糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上以外,可以根据期望适当配合聚乙二醇等增塑剂、表面活性剂、稳定化剂、防腐剂、抗氧化剂、香料、矫味剂、甜味剂、着色剂等。

[0064] 作为本发明的口腔内薄膜状制剂中可以配合的药物,只要能够经口给药,则没有特别限制,例如可列举出抗恶性肿瘤药、抗炎药、抗过敏药、糖尿病治疗药、高脂血症治疗药、骨·钙代谢药、降压药、心绞痛治疗药、抗心律不齐药、血管扩张药、利尿药、支气管扩张药、支气管哮喘治疗药、镇咳药、祛痰药、健胃消化药、胃肠功能调节药、消化性溃疡治疗药、肠疾病治疗药、泻下药、抗精神病药、抗抑郁药、情绪稳定药、精神刺激药、安眠药、抗焦虑药、抗癫痫药、偏头痛治疗药、止吐药、镇晕药、帕金森病治疗药、脑循环·代谢改善药、抗痴呆症药、抗菌药、抗病毒药、抗真菌药、尿频·排尿障碍治疗药、尿失禁治疗药等。这些药物的配合量根据药物的种类、效价、应适用患者的症状等不同,考虑必要的服用量等,相对于制剂总重量通常为 0.1 ~ 60 重量%。

[0065] 作为上述药物的具体例,可列举出佐米曲普坦、苯海拉明、坦索罗辛、格拉司琼、托特罗定、东莨菪碱、法莫替丁、坎地沙坦酯、匹格列酮、氨氯地平、多奈哌齐以及它们的盐等。

[0066] 本发明的薄膜状制剂由于在口腔内适用,所以作为本发明中所用的药物,优选没有苦味,但即使是有苦味的药物,也可以通过微胶囊化等苦味掩蔽技术、或通过添加苦味遮蔽剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂等而使用。此外,本发明中所用的糖或糖醇多呈现甜味,所以可以期待药物的苦味的掩蔽效果。

[0067] 本发明的薄膜状基剂及制剂的厚度没有特别限定,优选为 30 ~ 300 μm 。不足 30 μm 时,薄膜强度降低,制剂的处理有可能变差,超过 300 μm 时,在口腔内的溶解需要花费时间,有可能不容易溶解。作为薄膜状基剂及制剂的平面形状,可以采用通常的形态,可列举出长方形、正方形、圆形、椭圆形等。

[0068] 本发明的口腔内薄膜状基剂通过如下方式制造:在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中溶解或分散 1 种或 2 种以上的可溶于水及该有机溶剂的可食性高分子、以及平均粒径为 0.1 μm ~ 60 μm 的选自单糖~六糖的糖及它们的糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒,形成所得分散液的薄层并使其干燥,由此制造。得到口腔内薄膜状制剂时,在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂中溶解或分散药物、1 种或 2 种以上的可溶于水及该有机溶剂的可食性高分子、以及平均粒径为 0.1 μm ~ 60 μm 的选自单糖~六糖的糖及它们的糖

醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒,与前述同样地制造。

[0069] 更优选如下所述来制造。首先,将规定量的可食性高分子溶解到可使该高分子溶解的溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的一部分中。另外,预先将选自自由糖及糖醇组成的组中的 1 种或 2 种以上的颗粒通过粉碎、造粒、分级等处理而调整平均粒径后均匀地分散到该有机溶剂的剩余部分中。将前述可食性高分子的该有机溶剂的溶液根据需要与增塑剂等其它添加成分一起添加到其中并混合,在聚苯乙烯制、聚对苯二甲酸乙二醇酯制的剥离薄膜上适量展开干燥后得到薄膜状基剂。另外,前述中,溶解可食性高分子的有机溶剂优选设定为可食性高分子的 1 重量倍~2 重量倍左右的量。制成口腔内薄膜状制剂时,在溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂的剩余部分中溶解或分散药物,进一步分散选自糖及糖醇中的 1 种或 2 种以上的颗粒后,根据需要与增塑剂等其它添加成分一起将在部分该有机溶剂中溶解可食性高分子而得到的溶液添加到其中。与前述同样地将该溶液在剥离薄膜上适量展开并干燥,裁断成所期望的形状及大小,根据需要密封包装,制成口腔内薄膜状制剂。

[0070] 作为本发明的口腔内薄膜状制剂的制造中使用的前述溶解度参数为 9.7 以上的有机溶剂,只要是不溶解糖或糖醇、但溶解可食性高分子即可,例如可列举出甲醇、乙醇、异丙醇、丙二醇、二氯甲烷及丙酮等,可以单独使用选自它们中的 1 种,也可以组合 2 种以上使用。进一步优选使用甲醇、乙醇、异丙醇等低级醇类,二氯甲烷及丙酮,如果是微量,还可以添加纯化水。此外,在制备时溶液中产生气泡的情况下,通过静置一夜或者进行真空脱泡来脱泡。

[0071] 另外,本发明中,“溶解度参数”是指蒸发 1mol 容量的液体所需的蒸发热 (cal/cm^3) 的平方根 (SP 值)。将本发明中可以使用的有机溶剂及水的溶解度参数值示于表 1 中。另外,本发明中所用的有机溶剂的溶解度参数优选为 9.7 以上且 20 以下,更优选为 9.7~15。溶解度参数超过 20 时,连糖或糖醇也有可能溶解,所以对于本发明的目的而言不优选。

[0072] [表 1]

[0073]

溶剂	溶解度参数 (SP 值)
甲醇	14.5 ~ 14.8
乙醇	12.7
异丙醇	11.5
丙二醇	14.3
二氯甲烷	9.7
丙酮	10.0
水	23.4

[0074] 实施例

[0075] 利用以下的实施例对本发明进行具体说明,但本发明不限于这些实施例。

[0076] 实施例及比较例中使用的糖及糖醇颗粒,粉碎后,筛过 32 μm 、50 μm 或 90 μm 的筛子,利用激光散射式粒度分布测定装置测定 50 容量%平均粒径,用作各微粒的粒径的指标。将所使用的糖及糖醇颗粒的 50 容量%平均粒径示于表 2 中。

[0077] [表 2]

[0078]

糖及糖醇	50 容量%平均粒径 (μm)
D- 甘露糖醇微粒	15
D- 甘露糖醇微粒 A	11
D- 甘露糖醇微粒 B	33
D- 甘露糖醇微粒 C	55
乳糖微粒	8
麦芽糖微粒	13
木糖醇微粒	21
葡萄糖微粒	11
异麦芽糖醇微粒	12
赤藓糖醇微粒	15
棉子糖微粒	12
低葡糖胺微粒	17

[0079] [实施例 1、2]

[0080] 对于本发明的口腔内薄膜状制剂,将实施例 1 及 2 的组成与比较例 1 及 2 的组成一起示于表 3 中。

[0081] [表 3]

[0082]

成分名	实施例 (重量份)		比较例 (重量份)	
	1	2	1	2
佐米曲普坦	9.0	9.0	9.0	9.0
HPC	47.0	—	—	—
PVP K-30	—	47.0	—	—
普鲁兰多糖	—	—	47.0	—
羟丙基甲基纤维素	—	—	—	47.0
聚乙二醇400	4.0	4.0	4.0	4.0
D-甘露糖醇微粒	40.0	40.0	40.0	40.0
纯化水	—	—	183.3	200.0
乙醇	120.5	137.2	33.3	33.3

[0083] 实施例1及2的口腔内薄膜状制剂如下所述来制备。表3中,在乙醇70.5重量份中添加HPC(重均分子量=约30,000、羟丙氧基的取代度=53.4~77.5%)或PVP K-30(重均分子量=约40,000)47.0重量份并搅拌溶解,制备了HPC或PVP K-30的乙醇溶液。在剩余部分的乙醇中添加佐米曲普坦9.0重量份并搅拌溶解,添加预先筛过 $32\mu\text{m}$ 的筛子的D-甘露糖醇微粒40.0重量份并进行超声波搅拌。向其中搅拌混合HPC或PVP K-30的乙醇溶液及聚乙二醇4.0重量份,充分脱泡后,将其在聚对苯二甲酸乙二醇酯制剥离薄膜上展开干燥,制造了厚度约 $100\mu\text{m}$ 的薄膜。将所得到的薄膜裁断成 3cm^2 的长方形,制成薄膜状制剂。

[0084] 此外,比较例1及2的口腔内薄膜状制剂如下所述来制备。表3中,在乙醇33.3重量份中添加佐米曲普坦9.0重量份并加热溶解。在纯化水中添加普鲁兰多糖或羟丙基甲基纤维素47.0重量份、聚乙二醇4.0重量份及预先筛过 $32\mu\text{m}$ 的筛子的D-甘露糖醇微粒40.0重量份并搅拌溶解,添加预先制备的佐米曲普坦的乙醇溶液,边在 45°C 下加热边搅拌溶解。将该溶液充分脱泡后,将其在聚对苯二甲酸乙二醇酯制剥离薄膜上展开干燥,制造了厚度约 $100\mu\text{m}$ 的薄膜。将所得到的薄膜裁断成 3cm^2 的长方形,制成薄膜状制剂。

[0085] [实施例3~10]

[0086] 接着,将关于本发明的口腔内薄膜状制剂的实施例3~10的组成示于表4中。它们如下制备:与实施例1及2的口腔内薄膜状制剂同样地,将佐米曲普坦溶解到乙醇中,接着添加预先筛过 $32\mu\text{m}$ 的筛子的糖或糖醇的微粒并分散,接着添加在乙醇70.5重量份中加入HPC而制备的溶液及聚乙二醇并搅拌混合,充分脱泡后,将其在聚对苯二甲酸乙二醇酯制剥离薄膜上展开干燥,制造厚度约 $100\mu\text{m}$ 的薄膜,将所得到的薄膜裁断成 3cm^2 的长方形,从而制备。

[0087] [表4]

[0088]

成分名	实施例 (重量份)							
	3	4	5	6	7	8	9	10
佐米曲普坦	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
HPC	47.0	47.0	47.0	47.0	47.0	47.0	47.0	47.0
聚乙二醇400	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
乳糖微粒	40.0	—	—	—	—	—	—	—
麦芽糖微粒	—	40.0	—	—	—	—	—	—
异麦芽糖醇微粒	—	—	40.0	—	—	—	—	—
木糖醇微粒	—	—	—	40.0	—	—	—	—
赤藓糖醇微粒	—	—	—	—	40.0	—	—	—
葡萄糖微粒	—	—	—	—	—	40.0	—	—
棉子糖微粒	—	—	—	—	—	—	40.0	—
低葡糖胺微粒	—	—	—	—	—	—	—	40.0
乙醇	137.2	137.2	137.2	120.5	137.2	103.8	153.8	103.8

[0089] [比较例 3 ~ 13]

[0090] 将关于比较例 3 ~ 13 的组成示于表 5 中。

[0091] [表 5]

[0092]

成分名	比较例 (重量份)										
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
佐米曲普坦	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
HPC	87.0	47.0	47.0	47.0	47.0	47.0	47.0	47.0	47.0	47.0	87.0
聚乙二醇400	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
D-甘露糖醇微粒	—	40.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
乳糖微粒	—	—	40.0	—	—	—	—	—	—	—	—
麦芽糖微粒	—	—	—	40.0	—	—	—	—	—	—	—
异麦芽糖醇微粒	—	—	—	—	40.0	—	—	—	—	—	—
木糖醇微粒	—	—	—	—	—	40.0	—	—	—	—	—
赤藓糖醇微粒	—	—	—	—	—	—	40.0	—	—	—	—
葡萄糖微粒	—	—	—	—	—	—	—	40.0	—	—	—
棉子糖微粒	—	—	—	—	—	—	—	—	40.0	—	—
低葡糖胺微粒	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.0	—
乙醇	116.7	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3
纯化水	—	170.6	170.6	137.3	137.3	137.3	137.3	137.3	137.3	137.3	137.3

[0093] 关于比较例 3 的口腔内薄膜状制剂,表 5 中,将佐米曲普坦及聚乙二醇溶解到乙醇中,向其中添加 HPC 的乙醇溶液,与实施例 1 同样地制成薄膜状制剂。

[0094] 此外,关于比较例 4 ~ 13 的口腔内薄膜状制剂,如下所述来制备。在乙醇中添加佐米曲普坦并加热溶解。在纯化水中添加 HPC (重均分子量=约 30,000、羟丙氧基的取代度=53.4 ~ 77.5%)、聚乙二醇及预先筛过 32 μ m 的筛子的糖或糖醇微粒并搅拌溶解,添加预先制备的佐米曲普坦的乙醇溶液,边在 45℃ 下加热边搅拌溶解。将该溶液充分脱泡后,将其在聚对苯二甲酸乙二醇酯制剥离薄膜上展开干燥。

[0095] 通过上述方法来制备,结果除了比较例 3、5、7、12 及 13 以外,所生成的薄膜脆且过于柔软,所以无法从聚对苯二甲酸乙二醇酯制剥离薄膜上剥离,无法得到薄膜状制剂。关于比较例 3、5、7、12 及 13,将所得到的薄膜裁断成 3cm² 的长方形,制成薄膜状制剂。

[0096] [实施例 11 ~ 20]

[0097] 将关于本发明的口腔内薄膜状制剂的实施例 11 ~ 20 的组成示于表 6 中。

[0098] [表 6]

[0099]

成分名	实施例 (重量份)									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
盐酸苯海拉明	50.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
盐酸坦索罗辛	-	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-
盐酸格拉司琼	-	-	10.0	-	-	-	-	-	-	-
酒石酸托特罗定	-	-	-	13.3	-	-	-	-	-	-
氢溴酸东莨菪碱	-	-	-	-	0.8	-	-	-	-	-
法莫替丁	-	-	-	-	-	25.0	-	-	-	-
坎地沙坦酯	-	-	-	-	-	-	10.0	-	-	-
盐酸匹格列酮	-	-	-	-	-	-	-	41.6	-	-
苯磺酸氨氯地平	-	-	-	-	-	-	-	-	12.4	-
盐酸多奈哌齐	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14.9
HPC	36.0	40.3	36.0	37.7	40.2	36.0	40.0	38.0	39.0	38.0
聚乙二醇 400	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
D-甘露糖醇微粒	10.0	55.0	50.0	45.0	55.0	35.0	46.0	16.4	44.6	43.1
乙醇	140.0	184.1	173.3	152.6	180.5	160.0	122.2	122.2	122.2	122.2

[0100] 实施例 11 ~ 16 的口腔内薄膜状制剂如下所述来制备。即, 表 6 中, 将 HPC (重均分子量 = 约 30,000、羟丙氧基的取代度 = 53.4 ~ 77.5%) 添加到 1.5 重量倍的乙醇中并搅拌溶解, 制备了 HPC 的乙醇溶液。在剩余部分的乙醇中添加药物并搅拌溶解, 添加 D-甘露糖醇微粒、前述 HPC 的乙醇溶液及聚乙二醇并搅拌混合, 将其在聚对苯二甲酸乙二醇酯剥离薄膜上展开干燥, 制造厚度约 100 μm 的薄膜, 将所得到的薄膜裁断成 3 cm^2 的长方形, 制成薄膜状制剂。

[0101] 此外, 实施例 17 ~ 20 的口腔内薄膜状制剂如下所述来制备。即, 将表 6 中的药物、D-甘露糖醇微粒及聚乙二醇添加到乙醇中进行 10 分钟超声波处理使其分散, 接着添加 HPC (重均分子量 = 约 30,000、羟丙氧基的取代度 = 53.4 ~ 77.5%) 并搅拌溶解。将该溶液在聚对苯二甲酸乙二醇酯剥离薄膜上展开干燥, 制造厚度约 70 μm 的薄膜, 将所得到的薄膜裁断成 3 cm^2 的长方形, 制成薄膜状制剂。

[0102] [实施例 21 ~ 26]

[0103] 将有关本发明的口腔内薄膜状基剂的实施例 21 ~ 26 的组成示于表 7 中。

[0104] [表 7]

成分名	实施例 (重量份)					
	21	22	23	24	25	26
HPC	46.0	46.0	46.0	91.0	71.0	21.0
聚乙二醇 400	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
D-甘露糖醇微粒 A	50.0	-	-	5.0	25.0	75.0
D-甘露糖醇微粒 B	-	50.0	-	-	-	-
D-甘露糖醇微粒 C	-	-	50.0	-	-	-
乙醇	120.0	120.0	120.0	121.0	137.0	98.4

[0106] 它们如下所述来制备。即, 表 7 中, 关于实施例 21 ~ 23 及 26, 将 HPC (重均分子量 = 约 30,000、羟丙氧基的取代度 = 53.4 ~ 77.5%) 添加到 1.5 重量倍的乙醇中, 关于实施例 24 及 25, 将 HPC (重均分子量 = 约 30,000、羟丙氧基的取代度 = 53.4 ~ 77.5%) 添加到 1 重量倍的乙醇中, 搅拌溶解, 制备了 HPC 的乙醇溶液。在剩余部分的乙醇中添加 D-甘露糖醇微粒并进行超声波处理使其分散后, 添加前述 HPC 的乙醇溶液及聚乙二醇并搅拌混

合,将其在聚对苯二甲酸乙二醇酯制剥离薄膜上展开干燥,制造厚度约 100 μm 的薄膜,将所得到的薄膜裁断成 3 cm^2 的长方形,制成薄膜状基剂。

[0107] 就本发明的实施例及比较例的口腔内薄膜状制剂及基剂而言,关于薄膜强度、口腔内的粘糊感、口腔内的溶出曲线、指触时的感触,分别通过进行剥离性试验、抗弯性试验、拉伸强度试验、粘性持续试验、口腔内崩解性试验及感官评价(触感)来进行测定及评价。此外,关于薄膜状基剂中分散的糖及糖醇微粒,使用显微镜来测定平均粒径。各试验方法如下所示。

[0108] (1) 剥离性评价

[0109] 制备薄膜状制剂或基剂时,对从聚对苯二甲酸乙二醇酯制剥离薄膜剥离的剥离性进行评价,根据下面的评价基准来评分。

[0110] [评价基准]

[0111] 能容易地剥离:4 分

[0112] 能剥离:3 分

[0113] 能剥离,但难以剥下:2 分

[0114] 能剥离,但薄膜破损:1 分

[0115] 完全不能剥离:0 分

[0116] (2) 抗弯性试验

[0117] 本试验根据“日本工业标准(JIS)L1096 一般织物试验法,8.19 刚软性,8.19.1A 法(45° 悬臂法)”来进行。首先,从实施例及比较例的各试样中取 5 个 20mm×150mm 的试验片,在一端具有 45° 的斜面且表面光滑的水平台上,以试验片的短边与标尺的基线对齐的方式来放置。接着,通过适当的方法,使试验片沿着斜面的方向缓缓滑动,通过标尺读取试验片的一端的中央点与斜面 A 接触时的另一端的位置。用试验片移动时的长度(mm)来表示抗弯性,分别测定 5 个试验片的表面和背面,并前后颠倒测定,算出各自的平均值,作为抗弯性求出。考虑以不添加糖时的薄膜状制剂(比较例 3)的抗弯性(约 60mm)作为基准,如下地设定评价基准。另外,在所制备的试样的物性上,对于无法从剥离薄膜上剥离、无法得到薄膜状制剂的试样,评价为 0 分。

[0118] [评价基准]

[0119] 60±10mm 以上且不到 20mm:4 分

[0120] 60±20mm 以上且不到 30mm:3 分

[0121] 60±30mm 以上且不到 40mm:2 分

[0122] 60±40mm 以上:1 分

[0123] (3) 拉伸强度试验

[0124] 本试验根据“日本工业规格(JIS)K7127 塑料薄膜及薄片的拉伸试验方法”来进行。将各薄膜状制剂或基剂裁断成 12mm×50mm,用作试验片,在干燥器中充分干燥后,供于试验。使用小型桌面式拉伸试验机(岛津制作所制、EZ TEST-100M),作为试验速度,使用每分钟 60mm 来进行试验。由于供于试验的试验片基本上没有见到伸长,所以求出通过测定而得到的拉伸屈服强度作为拉伸强度。各试样重复测定 3 次,求出其平均值作为拉伸强度。求得的拉伸强度根据下面的评价基准来评分。另外,在所制备的试样的物性上,关于无法从剥离薄膜剥离、无法得到薄膜状制剂的样品,评价为 0 分。

[0125] [评价基准]

[0126] 拉伸强度 = 10N 以上且不到 20N :4 分

[0127] 拉伸强度 = 5N 以上且不到 10N :3 分

[0128] 拉伸强度 = 2N 以上且不到 5N :2 分

[0129] 拉伸强度 = 不到 2N :1 分

[0130] (4) 粘性持续试验

[0131] 将各薄膜状制剂或基剂裁断成直径 12mm 的圆形,作为试验片,使用流变仪 (SUN SCIENTIFIC, CR-2000) 来进行本试验。这里,“粘性”是指用很轻的力在短时间内与被粘体接触时与被粘体粘合的力。试验的情况示于图 2 中。即,在直径 12mm 的探头 2a 上用双面胶 2b 贴合前述试验片 2c。另外,在试验台 2f 上放置橡胶 2e,在其上设置用水浸渍过的胶原薄膜 2d。在试验片上添加 200 μ L 的纯化水,使贴合了试验片 2c 的探头 2a 下降,接触到胶原薄膜 2d 上,接着使其上升。此时,通过记录纸,使用游标卡尺,测定探头 2a 从胶原薄膜 2d 上脱离时获得的初期粘性后的粘性持续时间。测定结果根据下面的评价基准来评分。另外,在所制备的试样的物性上,对于无法从剥离薄膜上剥离,无法得到薄膜状制剂的试样,连带剥离薄膜一起裁断,将剥离薄膜侧贴合在探头的双面胶上,同样地进行测定。

[0132] [评价基准]

[0133] 粘性持续时间测定值 = 不到 2mm :4 分

[0134] 粘性持续时间测定值 = 2mm 以上且不到 3mm :3 分

[0135] 粘性持续时间测定值 = 3mm 以上且不到 4mm :2 分

[0136] 粘性持续时间测定值 = 4mm 以上 :1 分

[0137] (5) 口腔内崩解性试验

[0138] 向 1000mL 的玻璃皿中加入 pH6.8 的磷酸盐缓冲液 900mL,使不锈钢制筛子 (Φ 4mm) 上下翻转地沉入到其中,用搅拌器进行搅拌 (300rpm)。该溶液的温度使用恒温水循环装置控制在 $37 \pm 2^\circ\text{C}$,将试验片 (3cm^2) 沉入到其中,同时从上方放置 $3\text{cm} \times 3\text{cm}$ 的不锈钢制金属网 (网眼尺寸 5mm) 作为重物。目视观察试验片的崩解的情况,用秒表测定从沉入试验片到试验片完全崩解为止的时间。对于各试样重复测定 3 次,将其平均值作为口腔内崩解时间。根据下面的评价基准对该口腔内崩解时间进行评分。另外,在所制备的试样的物性上,对于无法从剥离薄膜上剥离、无法得到薄膜状制剂的试样,评价为 0 分。

[0139] [评价基准]

[0140] 口腔内崩解时间 = 不到 10 秒 :4 分

[0141] 口腔内崩解时间 = 10 秒以上且不到 15 秒 :3 分

[0142] 口腔内崩解时间 = 15 秒以上且不到 20 秒 :2 分

[0143] 口腔内崩解时间 = 20 秒以上 :1 分

[0144] (6) 感官评价 (触感)

[0145] 将各薄膜状制剂或基剂裁断作为试验片,让评委用手指画圆 5 秒钟的方式接触试验片,根据下面的评价基准来评价表面是否为粘糊的不适感。另外,在所制备的试样的物性上,对于无法从剥离薄膜上剥离、无法获得薄膜状制剂的试样,评价为 0 分。

[0146] [评价基准]

[0147] 没有感到粘糊感 :4 分

[0148] 未引起注意的程度的粘糊感 :3 分

[0149] 感觉出粘糊样的不适感 :2 分

[0150] 非常粘糊,手指上残留有薄膜 :1 分

[0151] (7) 糖醇微粒在薄膜状基剂中的平均粒径测定

[0152] 对于本发明的实施例 21 ~ 23 的口腔内薄膜状基剂,用显微镜 (KEYENCE 公司制、VHX-600) 测定所添加的 D-甘露糖醇微粒 A ~ C 在薄膜状基剂中的粒径。由对 200 个颗粒测定得到的结果,求出 50 容量%平均粒径。

[0153] 将有关实施例 1 ~ 10 的口腔内薄膜状制剂的上述 (1) ~ (6) 的评价及试验的结果示于表 8 中。

[0154] [表 8]

[0155]

实施例	剥离性	抗弯性	拉伸强度	粘性持续时间	口腔内崩解性	感官评价 (触感)	合计
1	4	4	4	4	4	4	24
2	4	2	3	4	4	3	20
3	4	4	4	4	3	4	23
4	4	4	4	4	4	2	22
5	4	4	4	4	4	4	24
6	4	3	3	4	4	4	22
7	4	4	3	3	4	3	21
8	4	4	4	4	4	3	23
9	4	3	3	4	3	3	20
10	4	3	3	4	4	3	21

[0156] 表 8 中,除了有关实施例 4 的口腔内薄膜状制剂的感官评价结果稍微变差以外,所有口腔内薄膜状制剂均在各评价项目中得到良好的评价。即,表明本发明的实施例 1 ~ 10 的口腔内薄膜状制剂显示出良好的剥离性,具有充分的强度和良好的口腔内崩解性,粘糊感少,触感也良好。

[0157] 将有关比较例 1 ~ 13 的口腔内薄膜状制剂的上述 (1) ~ (6) 的评价及试验的结果示于表 9 中。

[0158] [表 9]

[0159]

比较例	剥离性	抗弯性	拉伸强度	粘性持续时间	口腔内崩解性	感官评价(触感)	合计
1	2	1	1	2	2	2	10
2	4	2	3	2	3	2	16
3	3	4	4	1	2	1	15
4	0	0	0	4	0	0	4
5	1	0	0	3	0	1	5
6	0	0	0	3	0	0	3
7	1	0	0	4	0	1	6
8	0	0	0	4	0	0	4
9	0	0	0	2	0	0	2
10	0	0	0	1	0	0	1
11	0	0	0	2	0	0	2
12	1	0	0	4	0	0	5
13	2	4	4	1	2	1	14

[0160] 表 9 中,将为水溶性但在乙醇中基本上不溶解的可食性高分子即普鲁兰多糖溶解到纯化水中而制备的比较例 1 的口腔内薄膜状制剂,在所有项目中均未得到良好的评价。此外,使用了为水溶性但在乙醇中基本不溶解的可食性高分子即羟丙基甲基纤维素的比较例 2 的口腔内薄膜状制剂,对弯曲变形的强度低,确认到粘糊感。未配合糖或糖醇微粒的比较例 3 的口腔内薄膜状制剂,口腔内崩解性差,粘糊感也显著。将 HPC 溶解到纯化水中而制备的比较例 4 ~ 12 的口腔内薄膜状制剂,未得到具有充分的强度的薄膜。将 HPC 溶解到纯化水中而制备的、未配合糖或糖醇的微粒的比较例 13 的口腔内薄膜状制剂,其口腔内崩解性差,粘糊的触感也显著。

[0161] 将有关实施例 11 ~ 20 的口腔内薄膜状制剂的上述 (1) ~ (6) 的评价及试验的结果示于表 10 中。

[0162] [表 10]

[0163]

实施例	剥离性	抗弯性	拉伸强度	粘性持续时间	口腔内崩解性	感官评价(触感)	合计
11	4	4	2	4	4	4	22
12	4	4	3	4	3	4	22
13	4	4	3	4	4	4	23
14	4	4	2	4	4	4	22
15	4	4	3	4	4	4	23
16	4	4	3	4	4	4	23
17	4	4	3	4	4	4	23
18	4	4	3	3	3	4	21
19	4	4	3	4	4	4	23
20	4	4	3	4	4	4	23

[0164] 表 10 中,关于本发明的实施例 11 ~ 20 的口腔内薄膜状制剂,在各项目中得到良好的评价,在配合各种药物的情况下,也显示具有充分的薄膜强度和良好的口腔内崩解性及触感。

[0165] 将有关实施例 21 ~ 26 的口腔内薄膜状基剂的上述 (1) ~ (6) 的评价及试验的结果示于表 11 中。

[0166] [表 11]

[0167]

实施例	剥离性	抗弯性	拉伸强度	粘性持续时间	口腔内崩解性	感官评价 (触感)	合计
21	4	4	4	4	4	4	24
22	4	4	3	4	3	4	22
23	4	4	2	4	3	4	21
24	4	3	4	1	4	3	19
25	4	3	4	3	4	4	22
26	3	3	1	4	4	4	19

[0168] 表 11 中,关于本发明的实施例 21 ~ 26 的口腔内薄膜状基剂,除了有关实施例 24 的薄膜状基剂的粘性持续时间和实施例 26 的薄膜状基剂的拉伸强度以外,均得到良好的评价。

[0169] 将有关实施例 21 ~ 23 的口腔内薄膜状基剂的平均粒径测定结果示于表 12 中。此外,图 3 ~ 5 中示出显微镜下的照片。

[0170] [表 12]

[0171]

实施例	添加前的 D-甘露糖醇微粒的 50 容量 % 平均粒径 (μm)	D-甘露糖醇微粒在 薄膜状基剂中的 50 容量 % 平均粒径 (μm)
21	11	8
22	33	28
23	55	51

[0172] 由表 12 表明的那样,在本发明的实施例 21 ~ 23 的口腔内薄膜状基剂中,D-甘露糖醇微粒的 50 容量 % 平均粒径在薄膜状基剂中与添加前相比基本未变化,表示 D-甘露糖醇在基剂中未溶解而以微粒的状态分散。如图 3 ~ 图 5 所示,D-甘露糖醇微粒的良好分散在实施例 21 ~ 23 的口腔内薄膜状基剂的利用显微镜的观察中也可以得到确认。

[0173] 产业上的可利用性

[0174] 本发明能够提供具有充分的薄膜强度、在口腔内显示迅速溶出曲线、口腔内的粘糊感降低、指触时的触感也得到改善的口腔内薄膜状基剂及制剂。

[0175] 本申请以根据专利合作条约提出的国际申请 PCT/JP2009/051511 为基础,将其内容全部包含在本说明书中。

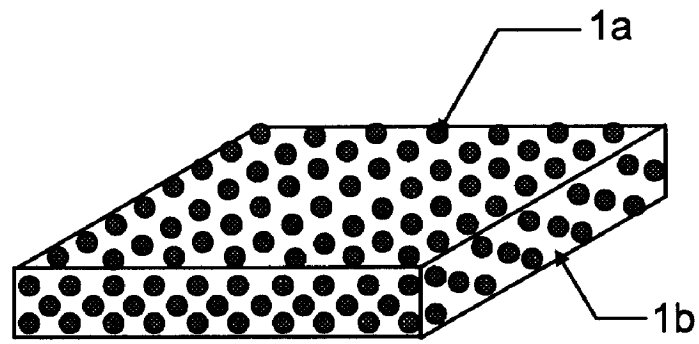


图 1

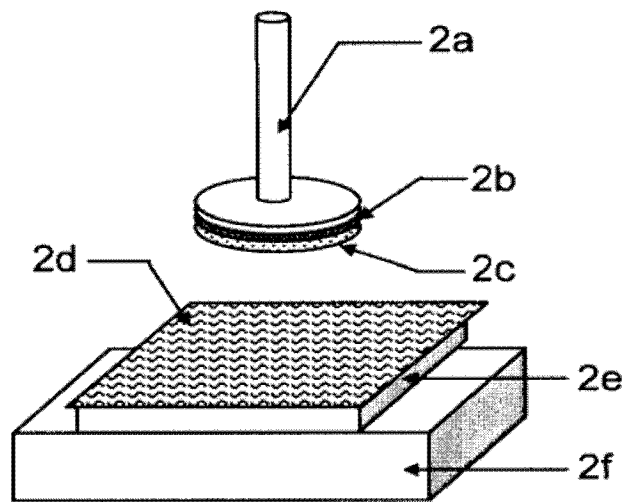


图 2

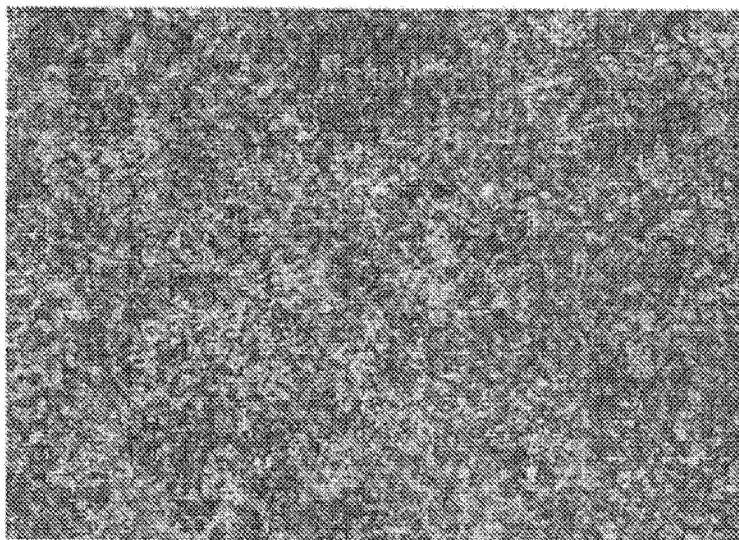


图 3

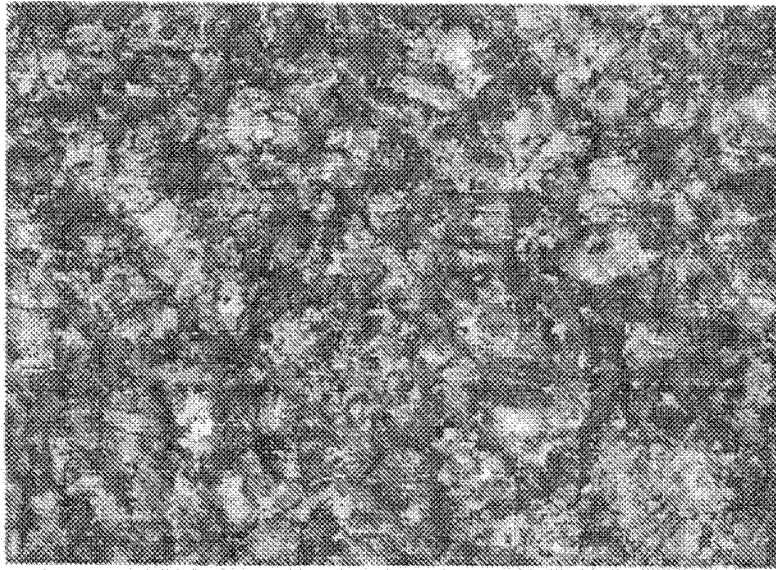


图 4



图 5