

(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2005-528427

(P2005-528427A)

(43) 公表日 平成17年9月22日(2005.9.22)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70	A 6 1 K 9/70	4 C O 7 6
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/20	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-508779 (P2004-508779)	(71) 出願人	300005035
(86) (22) 出願日	平成15年5月8日 (2003.5.8)		エルテーエス ローマン テラピー—ジス
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月3日 (2004.12.3)		テーマ アーゲー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/004816		ドイツ連邦共和国 5 6 6 2 6 アンダーナッ
(87) 国際公開番号	W02003/101421		ハ、ローマンシュトラ—セ 2
(87) 国際公開日	平成15年12月11日 (2003.12.11)	(74) 代理人	100102842
(31) 優先権主張番号	102 24 612.2		弁理士 葛和 清司
(32) 優先日	平成14年6月4日 (2002.6.4)	(72) 発明者	フォン ファルケンハウゼン, クリスチャー
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		ン
(81) 指定国	EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA		ドイツ連邦共和国 5 3 3 4 0 メッケン
			ハイム、メルラー リンク 7
		(72) 発明者	ミュラー, ヴァルター
			ドイツ連邦共和国 5 6 6 2 6 アンダー
			ナッハ、ヒンデンブルクウォール 1 2
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善された化学安定性を有する活性物質を含むフィルム型製剤およびその製造方法

(57) 【要約】

本発明は、口腔内適用または経粘膜適用のための活性成分を含むフィルム型製剤に関する。本発明は、製剤が、最大 4 0 の過酸化物数を有することを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

最大 40 の過酸化物数を有することを特徴とする、口腔内適用または経粘膜適用のためのフィルム様活性物質含有製剤。

【請求項 2】

最大 15、好ましくは最大 5 の過酸化物数を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

実質的に活性酸素を含まない、

ここで"活性酸素"なる用語は、酸素分子および酸素含有化合物を意味し、ここで酸素は、
- 2 より高い酸化状態を有し、特に、一般構造 $R-O-O-R'$ を有する過酸化物、ここで R および R' は、アルキル基および水素からなる群から選択され、 R および R' は同一でも異なってもよい、
ことを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の製剤。

10

【請求項 4】

好ましくは、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、亜硫酸ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、トコフェロール(ビタミン E)、酢酸トコフェロール、チオグリセロール、チオグリコール酸、ビタミン A、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、ブチルヒドロキシアニソールおよびブチルヒドロキシトルエンを含む群から選択される、少なくとも一種の酸化防止剤を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の製剤。

20

【請求項 5】

酸化防止剤の濃度が、0.001 ~ 5 重量%、好ましくは、0.01 ~ 3 重量%であることを特徴とする、請求項 4 に記載の製剤。

【請求項 6】

中に活性物質を有する少なくとも一つの層を有する、単層または多層のポリマーマトリックスを有することを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 7】

マトリックスが、セルロースエーテル、特にエチルセルロース、プロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース(CMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、セルロースエーテルの混合物、同様にセルロースアセテート、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイドポリマー、ポリウレタン、ポリアクリル酸、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、アルギナート、ペクチン、ゼラチン、スターチおよび天然ゴムを含む群から選択される 1 種または 2 種以上のポリマーを含むことを特徴とする、請求項 6 に記載の製剤。

30

【請求項 8】

マトリックスが、親水性、水溶性ポリマーまたは水溶媒中で分解可能なポリマー、好ましくは、セルロース誘導体、特にヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびメチルセルロース、同様にポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、水溶性多糖、特にプルラン、キサンタン、アルギナート、デキストラン、ペクチン、タンパク質、好ましくは、ゲル形成タンパク質、特にゼラチンの群から選択される 1 種または 2 種以上のポリマーを含むことを特徴とする、請求項 6 に記載の製剤。

40

【請求項 9】

製剤の少なくとも 1 層または少なくとも 1 つの表面が、粘膜付着性を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 10】

可塑剤、染料および顔料、分解促進剤、湿潤剤、吸収促進または透過促進物質、pH 調整剤、充填剤、香味および芳香物質および甘味料の群から選択される 1 種または 2 種以上

50

の添加剤を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 1 1】

化学的構造のために過酸化物ラジカルによる攻撃を受けやすい活性物質を少なくとも一種含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 1 2】

医薬用活性物質の経粘膜投与、好ましくは、口腔内適用のための請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の製剤の使用。

【請求項 1 3】

胃腸管内で活性物質を放出する経口投与形態としての請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の製剤の使用。

10

【請求項 1 4】

口腔内で香味または芳香物質を放出するための請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の製剤の使用。

【請求項 1 5】

以下のステップ：

(a) 処方に従って製剤を製造するために与えられる処方成分の各々およびすべての過酸化物数を決定すること、

(b) 処方成分の各々の過酸化物数を製剤中のこれらの成分の割合により量ることで、個々の処方成分の過酸化物数の合計が最大 4 0 となるように処方成分を選択すること、

(c) 選択された処方成分および放出する活性物質を含む、溶液、分散または溶解物を製造すること、

20

(d) 溶液、分散または溶解物をドクターナイフ塗布、ロール塗布、スプレーまたは押し出し方法を用いて不活性な支持体に塗布し、続いて乾燥または冷却し、フィルム層を形成すること、

により特徴づけられる、口腔内適用または経粘膜適用のためのフィルム様活性物質含有製剤の製造方法。

【請求項 1 6】

過酸化物数の合計が最大 1 5、好ましくは最大 5 であることを特徴とする、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

30

以下のステップ(a)、少なくとも一つの処方成分を過酸化物を還元するのに適する還元剤で処理することを特徴とする、請求項 1 5 または 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

上述の処理が無機亜硫酸塩または亜硫酸水素塩、好ましくは亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素ナトリウムの水溶液をアルコール溶液中、好ましくはメタノールまたはエタノール溶液中の処方成分に添加する方法によって行うことを特徴とする、請求項 1 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

40

本発明は、活性物質の口腔内適用および経粘膜投与に用いることができ、改善された化学的安定性を特徴とする活性物質含有フィルム様製剤に関する。

本発明は、さらに、前述のタイプの活性物質含有フィルムを得ることができる製造方法に関する。

【0 0 0 2】

活性物質含有フィルムは、典型的には基材物質として 1 種または 2 種以上のポリマーを含有するマトリックスを有する。このポリマーマトリックス中に少なくとも一つの活性物質、例えば薬剤を溶解または分散した態様で含有する。しばしば、例えば、種々の物理的または薬学的パラメーターを調整するために種々のさらなる助剤または添加剤をマトリックスに添加する。この種のフィルム型製剤は、そこに含まれる活性物質を投与部位、例え

50

ば、口腔内で放出することができ、そのため体内で吸収することができる。

【0003】

多くの薬学的物質は、化学的には不安定であり、例えば長期間の保存のために分解物へと変化し得る。この分解反応により、活性物質の初期存在量は減少し、生成された分解物は、毒物学的危険性を有し得る。この分解反応の結果、薬学的製品の安定性は、弱まる。

この分解反応の原因は、一方で、ある物理的パラメーター（例えば、温度、光の作用）によるものであり、また薬学的組成物の化学組成物にもある。

【0004】

ここで言及する分解反応は、中でも酸化反応であり、これらは、活性酸素が存在するとき、例えば、過酸化物が存在するとき、特に強い。これらの反応は、自動酸化プロセスであり、連鎖反応として起こる。そのような自動酸化反応および基本反応メカニズムは、当業者に基本的に知られている。フィルム型製剤では、かかる製剤が酸素雰囲気気の攻撃にさらされ得る比較的大きな表面を有するため、特に、望まない酸化プロセスを考慮しなければならない。

10

【0005】

そのような分解反応を抑えるために、これらの投与形態は、通常、酸素のない状態、例えば、窒素雰囲気下で製造、包装されるかまたは、酸化防止剤を用いる。

しかしながら、これらの予防的手段にもかかわらず、特に酸化に感受性の活性物質に関しては、フィルム様活性物質含有製剤を長期間にわたって保存したとき、多かれ少なかれ活性物質量の激しい減少が生じる。

20

【0006】

したがって、本発明の基本をなす課題は、改善された活性物質安定性を有する請求項1の前文に記載のタイプのフィルム様活性物質含有製剤を意味する。さらに、課題は、そのような製剤の製造を可能とする方法を意味する。

【0007】

驚くべきことに、この課題は、本発明の請求項の製剤および製造方法によって解決された。

【0008】

本発明によれば、記載のフィルム様製剤中、活性物質安定性を製造中の製剤の過酸化物数(peroxide number)を最大40の値に調整し、好ましくは、15を越えない、特に5を越えないように調整することで改善することができる。

30

【0009】

過酸化物数は、過酸化物の量の測定値であり、物質kg当たりの活性酸素のミリ当量の量を意味する。過酸化物数を最大40の値に、好ましくは15、特に5に制限することで、本発明のフィルム様製剤は、実質的に活性酸素を含まないものである。

【0010】

ここで"活性酸素"なる用語は、-2より大きい酸化状態を有する酸素を意味する。特に用語は、酸素原子および一般構造 $R-O-O-R'$ を有する過酸化物（ここでRおよびR'はH原子であるか、または、Rはアルキル基であってR'はH原子であるか、または、RおよびR'はアルキル基であり、RおよびR'は同一でも互いに異なってもよい）を含む。

40

【0011】

活性酸素の相対量が2重量%を越えないときにのみ数ヶ月にわたる許容される貯蔵安定性を達成できることが示された。たとえば、活性物質含有フィルム様製剤("ウェハー(wafer)")は、250ダルトンの分子量を有する活性物質を200mg含んでもよく、活性物質0.8mMolに相当する。この場合、活性酸素量は、その値の2%を越えてはならず、すなわち活性酸素の含有量が0.016mMolを越えてはならない。この値は、およそ30の過酸化物数に相当する。上述のウェハーは、例えば、500g/m²の面積当たり重量および40%の活性物質量を有し、10cm²の表面積を有する吸うことができる(suckable)ウェハーであってもよい。

50

【 0 0 1 2 】

低い活性物質量を有するより薄い、速く放出するウェハーの場合は、活性酸素量の上限がそれに伴って低くなる。上述の活性物質（250ダルトンの分子量）をウェハー中に14mg、0.056mmolの活性物質に相当する量で含む場合、その結果、活性酸素量は、0.001mmol（2%に相当する）の値を超えてはならない。これは、およそ14の過酸化物数に相当する。前述のウェハーは、例えば、70g/m²の面積当たり重量および20重量%の活性物質量を有し、単一システム（ウェハー）の死重量(dead weight)は70mgであってもよい。

【 0 0 1 3 】

過酸化物数を決定するいくつかの方法が知られている。

10

(A)最も広く用いられているのは、過剰なヨウ化物イオンを有するクロロホルム - 氷酢酸溶液中で測定される決められた量の物質を反応させるものであり、その後硫酸ナトリウムを用いて生成されたヨウ化物を再滴定するものである。

(B)あまり頻繁に用いられておらず、水溶液に限られる方法は、チタン(IV)イオンおよびペルオキシ複合体を形成する光度定量を用いて、測定される物質と反応させるものである。

(C)特に簡便な方法は、商業的に入手可能な試験紙を用いる半定量的過酸化物試験である。

【 0 0 1 4 】

本発明は、フィルム様製剤の製造に用いられる原材料または処方構成成分が、初期状態で、しばしば比較的高い濃度のヒドロペルオキシドおよび過酸化物を含むことを見いだしたことに基づく。これはしばしば、ポリマー、溶媒およびある添加剤（例えば、透過促進剤）にも当てはまる。酸素雰囲気および重金属不純物の存在に幸いして、ラジカル連鎖反応が起こり、その行程で活性物質分子のある結合、例えば、ベンジルまたはアリル位のC - H結合、3級(tertiary)C - H結合、エーテル酸素原子近傍のC - H結合を攻撃する。それらの分子を含む活性物質分子は、特に過酸化物の攻撃によって損害を受ける。

20

【 0 0 1 5 】

製剤中の過酸化物数を提案されたように減少することで、ラジカル連鎖反応による活性物質の不安定性は、酸化防止剤の添加、窒素雰囲気といった公知の方法で可能となるよりもより効果的に抑えることができる。これはおそらく、そういった場合には酸化防止剤または安定剤の添加が、効果を奏することなく、残っており、そこでは、すでに用いた原材料、すなわち、処方成分が、比較的高い濃度で過酸化物またはヒドロペルオキシドラジカルを含んでいる。

30

【 0 0 1 6 】

原則として、製造するフィルム様製剤の過酸化物数は、上述の方法(A)または(B)によって決定することができる。一方、測定するフィルム様製剤を多すぎない量の上述の溶媒に十分な量溶解することが場合によって難しいことが分かり得る。

【 0 0 1 7 】

簡便にするため、進行させる好ましい方法は、個々のフィルム様組成物のそれぞれの処方成分の過酸化物含量を決めることであり（たとえば、上述の方法の一つを用いる）、続いて組成物の過酸化物数を計算し、個々の処方成分の過酸化物数を組成物中の割合により計り、最後にそれらを合計する。この合計が組成物の全過酸化物数となる。全過酸化物数を計算するとき、製造に用いる溶媒の過酸化物含量もまた考慮しなければならない。

40

【 0 0 1 8 】

全過酸化物数の計算は、以下の計算例によって説明する。

フィルム様組成物は、3つの処方成分、X、YおよびZからなり、ここでは、Xは70重量%、Yは20重量%、Zは10重量%である。成分Xについては、過酸化物数10と決められ、YおよびZは、それぞれ過酸化物数15および30である。

全過酸化物数は、以下のように計算される。

$$(10 \times 70/100) + (15 \times 20/100) + (30 \times 10/100) =$$

50

$$= 7 + 3 + 3 = 13$$

分かるように、個々の成分の過酸化物数は、組成物中の割合に相当する因子によって計算される。

【0019】

さらにフィルム様組成物中に含まれる活性物質の安定性を改善するために、好ましい態様では、組成物が少なくとも一種の酸化防止剤を含むことである。考えられる物質は、特に、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、亜硫酸ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、チオグリセロール、チオグリコール酸、トコフェロール(ビタミンE)、酢酸トコフェロール、ビタミンA、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、ブチルヒドロキシアニソールおよびブチルヒドロキシトルエンを含む群から選択される酸化防止剤である。これらとは別に、食品産業に用いられる多くの適する酸化防止剤もまたある。これらの物質の濃度は、それぞれフィルム様組成物に対して、好ましくは、0.001~5重量%、特に好ましくは、0.01~3重量%である。

10

【0020】

本発明のフィルム様組成物は、単層または多層のポリマーマトリックスで与えられる。いずれの場合でも、少なくとも一つの層は、活性物質を含む。ポリマーマトリックスは、基材物質として少なくとも一種のポリマーまたはポリマー混合物を含む。ポリマー部は、どの場合でも全フィルム様組成物に対して、好ましくは、10~95重量%、特に好ましくは、25~85重量%である。

本発明の活性物質含有フィルムの厚みは、好ましくは、0.01~5mmの範囲であり、特に好ましくは、0.05~1mmの範囲である。

20

【0021】

ポリマーマトリックスを製造するためには、以下のポリマーが特に好ましい。セルロースエーテル、特にエチルセルロース、プロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースエーテルの混合物、同様にセルロースアセテート、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイドポリマー、ポリウレタン、ポリアクリル酸、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、アルギナート、ペクチン、ゼラチン、スターチおよび天然ゴム。

【0022】

本発明のさらに好ましい態様は、マトリックスが、親水性、水溶性ポリマーまたは水溶媒中で分解可能なポリマーの群から選択される、1種または2種以上のポリマーを含むことを提供する。この方法では、水溶媒、たとえば、体液中での溶解性または分解性により製剤から活性物質の放出をコントロールすることができる。フィルムは、たとえば、速くまたは遅くに放出するシステムとして処方することができる。

30

【0023】

親水性、水溶性ポリマーまたは水溶媒中で分解可能なポリマーとして、特に以下のものが考えられる。セルロース誘導体、特にヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびメチルセルロース、同様にポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、水溶性多糖、特にプルラン、キサンタン、アルギナート、デキストランおよびペクチン、タンパク質、好ましくはゲル形成タンパク質、特にゼラチンである。

40

【0024】

他の好ましい態様では、さらに製剤の少なくとも一つの層または少なくとも一つの表面は粘膜付着性を有する。

粘膜付着性は、本質的には、マトリックス形成ポリマーのタイプおよび製剤中のこれらのポリマーの相対量によって決定される。本発明は、粘膜付着性処方成分となるマトリックス形成ポリマーとしては、他のいかなる適する原材料を排除することなく、以下のポリマーが好ましくは考えられる。ポリビニルアルコール(たとえば、Mowiol(登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチ

50

ルセルロースナトリウム（たとえばWalocel）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルエチルセルロースなどのセルロース誘導体、でんぷんおよびでんぷん誘導体、ゼラチン（種々のタイプ）、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、プルラン、アクリレートである。

【0025】

本発明の製剤に含まれる活性物質としては、基本的にはすべての薬学的活性物質およびヒトまたは動物の生理学的プロセスに介在するのに適する他の全ての活性物質が考えられる。

本発明の製剤は、その化学的構造のために、増大した程度の酸化的分解反応に感受性の活性物質の投与に特に適する。これらのなかでは、まず、以下の部分構造の一つを有する活性物質である。

- 第2級アミノまたは第3級アミノ基
- C = C二重結合、共役二重結合
- アリル位のC - H結合
- ベンジルC - H基
- 3級C - H基
- スルフィド基、チオエーテル基またはスルホキシド基である。

【0026】

そのような活性物質の例は、17 - ベータ - エストラジオールなどのステロイド、ジヒドロピリジンなどの複素環化合物（たとえば、ジヒドロピリジン型のカルシウム拮抗薬）、ニコチン、(-) - 5, 6, 7, 8, - テトラヒドロ - 6 - [プロピル[2 - (2 - チエニル) - エチル]アミノ] - 1 - ナフトール、芳香族化合物、特に置換芳香族化合物（たとえば、アドレナリン、サリチル酸、サリチル酸誘導体、フェノチアジン）、酸化感受性のバイオポリマー、タンパク質、アミン、ヒドロキシルアミンなどの酸化感受性の物質、アルコールおよびアルデヒドである。

【0027】

特定の効果を達成するため、または化学的または物理的特性を調節するために、フィルム様製剤が、軟化剤、染料および顔料、分解促進剤、湿潤剤、吸収促進または透過促進物質、pH調整剤、充填剤、香味および芳香物質および甘味料の群から選択される1種または2種以上の添加剤を含むと好都合である。薬学的に許容される物質は、当業者に知られている。これらの添加剤は、好ましくは、全濃度で50重量%まで、特に全濃度で1.0 ~ 15重量%で存在してもよい。

【0028】

軟化剤として、たとえば、炭化水素、アルコール（特に、ドデカノール、ウンデカノール、オクタノールなどの高級アルコール）、トリグリセリド、多価アルコール、カルボン酸、カルボン酸誘導体、エーテル、エステル（たとえば、フタル酸ジエチル、アジピン酸n - ブチル、クエン酸エステル）および考えられるアミンなどがある。

【0029】

物理的特性を改善するために、活性物質マトリックスは、充填剤を含んでもよく、たとえば、二酸化チタン、酸化亜鉛、チョーク、活性炭、細かく分散した二酸化ケイ素またはコーンスターチである。

【0030】

吸収または透過加速剤（促進剤）として、以下の物質を含む群および物質の種類から選択されるものが特に適する。飽和または不飽和脂肪酸、脂肪酸エステル、特にメタノール、エタノールまたはイソプロパノールとのエステル（たとえば、オレイン酸エチルエステル、オレイン酸メチルエステル、ラウリン酸メチルエステル、ラウリン酸エチルエステル、アジピン酸メチルエステル、アジピン酸エチルエステル）、直鎖または分枝脂肪アルコールまたはそれらのエステル、特に酢酸または乳酸とのエステル（たとえば、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、パルミチン酸エチル、乳酸エチル、乳酸プロピル、パルミチン酸プロピル、ラウリン酸プロピル、オレイン酸プロピル）、多価脂肪族

10

20

30

40

50

アルコールまたはポリエチレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステルおよびエトキシ化によって得られるその誘導体、脂肪アルコールエトキシレート、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ラウリン酸ジエタノールアミド、オレイン酸ジエタノールアミド、ヤシ脂肪酸ジエタノールアミド、D-アルファ-トコフェロール、ラウリン酸ヘキシルエステル、2-オクチルドデカノール、デクспанテノール、イソプロピリデングリセロール、トランスクトール(transcutol)(=ジエチレングリコールモノエチルエーテル)、DEET(N,N-ジエチル-m-トルエンアミド)、ソルケタール、エタノール、1,2-プロパンジオールまたは他の短鎖アルコール(たとえば、6つまでのC原子を有するアルコール)、メントールおよび他の精油または精油成分である。活性物質の流れを最適化するために、2種または3種以上の促進剤を組み合わせることもまたできる。

10

【0031】

本発明の製剤は、有利に薬剤の経粘膜投与に適するものであり、たとえば、経口粘膜、他の体の粘膜表面に対してもまた適する。活性剤含有フィルム層の粘膜付着性のために、長時間にわたっておこるコントロールされた活性物質の放出が可能となる。フィルム様製剤は、好ましくは、活性物質または他の物質、たとえば、香味または芳香物質の口腔内での放出に用いることができる。

本発明の製剤は、さらに胃腸管内で薬学的活性物質の放出および/または吸収を可能とする経口投与形態として用いることができる。吸うことができるフィルム様製剤の場合、たとえば、吸う動作の間に形成される活性物質含有溶液または分散液は、飲み込むことができ、続いて胃腸管に吸収される。吸うことができる活性物質含有システムは、比較的厚いフィルムが好ましく、好ましくは、5mmまでの厚み、特に0.5~5mmである。

20

【0032】

しかしながら、本発明は、飲み込むことを意図する経口フィルム様投与形態もまた含み、ここでは、活性物質の放出は実質的に胃腸管に入ってからのみ起こり始める。これは、経口投与後にまず口腔内でフラグメントに分解し、そして飲み込まれるようなフィルム様活性物質含有システムもまた含む。

【0033】

本発明はさらに上述の種類のフィルム様製剤を得ることができる製造方法に関する。

本発明によれば、製造は、第1段階において、処方(用いられる溶媒を含む)に従って製剤を製造するためのそれぞれおよびすべての処方成分の過氧化物数が決定される方法で行われる。続いてさらなる段階では、処方成分の各々の過氧化物数を製剤中のその成分の割合により量ることで、個々の処方成分の過氧化物数の合計を最大で40とする。

30

【0034】

そのように選択された処方成分から、放出する活性物質を含む溶液、分散または溶解物を製造する。

この溶液、分散または溶解物をナイフ塗布、ロール塗布、スプレーまたは押し出し方法を用いて不活性な支持体に塗布し、続いて乾燥または冷却し、フィルム層を形成する。

【0035】

個々の成分の過氧化物数を決定する時に、過酸化含量が高すぎるものが判明したときには、より低い過氧化物数となるその成分の代替の物質(たとえば、他のメーカーの原料)を選択するかまたは関係する処方成分が、過氧化物含量を減らすのに適する処理をすることもまたできる。このため、還元剤での処理が考えられ、たとえば、無機亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、好ましくは、亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素ナトリウムであり、いずれの場合でも水溶液中である(たとえば、5~30重量%)。この処理のために、上述の還元剤の水溶液は、アルコール溶液、好ましくは、メタノールまたはエタノール溶液中の関係する処方成分に添加する。存在する過氧化物は、この処理を通して直ちに速い反応で破壊される。

40

【0036】

処理する成分の溶解性に従って、後者もまた水溶液、またはアルコール-水混合物に溶解することもできる。処方成分または補助物質が液体(たとえば、溶媒)のときは、処理

50

は、還元剤（たとえば、亜硫酸ナトリウム）の水溶液を直接液体に添加する方法によって行うことができる。

【0037】

亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素ナトリウムの使用は、特に、これらの物質は、薬学的に許容し得る助剤であり、後で分離する必要がないために有利である。

反応物の沈殿が起こる場合は、後者は、遠心分離、沈殿またはろ過によって分離することができる。

【0038】

この処理に従って、材料は実質的に過酸化物を含まないものであり、ためらうことなく、負担が以前は多大であったような場合でも用いることができる。安定性のさらなる改善が酸化防止剤を用いることで得ることができ、システムの貯蔵の間、新しい過酸化物の形成を抑制、または遅らせる。

10

本発明およびその有利な特性を、以下の例を用いて説明する。

【0039】

フィルム様製剤を、以下の処方によって製造した。

例 1

エタノール / 水

ニコチン 15 %

H P M C 79 . 998 %

メントール 5 %

20

アスコルビン酸パルミテート 0 . 002 %

【0040】

例 2

エタノール / 水

ニコチン 15 %

H P M C 79 . 99 %

メントール 5 %

二亜硫酸ナトリウム 0 . 01 %

【0041】

例 3

エタノール / 水

ニコチン 15 %

H P M C 79 . 95 %

メントール 5 %

ビタミン E 0 . 05 %

30

比較例

例 1 と同様であるが、アスコルビン酸パルミテートは有さない。

【0042】

この例で示された組成物のフィルム様製剤の安定性試験を行った。この試験では、フィルムを 40 、 75 % の相対湿度で保存し、酸化プロセスによってもたらされる活性剤の含量の減少を特定の時間間隔（2 週間、1 月、3 月）で測定した。結果は図 1 に示し、% は、活性物質（活性剤）含量に対する分解生成物の含量を示す。

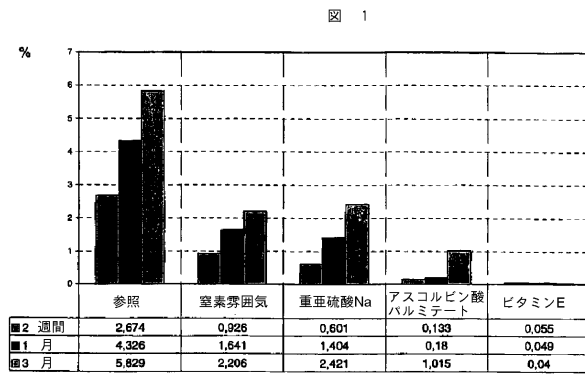
40

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図 1】活性剤の分解生成物の割合を示す。

【図 1】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/04816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61K31/465		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 02 066016 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;KRUMME MARKUS (DE); BRANDT PETRA (DE);) 29 August 2002 (2002-08-29) the whole document page 8, line 4-8 page 17, line 29 -page 18, line 9 claim 12 --- -/--	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art '&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 4 September 2003		Date of mailing of the international search report 18/09/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Luangkhot, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/04816

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 380 367 A (STAFFORD MILLER LTD ;STAFFORD MILLER CONTINENTAL NV (BE)) 1 August 1990 (1990-08-01)	1-18
Y	the whole document page 4, line 53 -page 5, line 7 page 5, line 43-57 examples 1-9 example 3 claims 1-9 page 9, line 44 abstract ---	1-18
X	EP 0 539 215 A (STAFFORD MILLER CONTINENTAL NV ;STAFFORD MILLER LTD (GB)) 28 April 1993 (1993-04-28)	1-18
Y	the whole document page 2, line 37,38 - line 53,54 page 3, line 6-46 page 4, line 27,28 examples 1-13 example 5 page 6, line 50,51 claims 1-10 ---	1-18
Y	DUNNETT P C ET AL: "STUDY OF THE FATE OF BRONOPOL AND THE EFFECTS OF ANTIOXIDANTS ON N NITROSAMINE FORMATION IN SHAMPOOS AND SKIN CREAMS" INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE, vol. 6, no. 5, 1984, pages 241-248, XP009016766 ISSN: 0142-5463 the whole document abstract ---	4
A	US 6 183 775 B1 (VENTOURAS KIMON) 6 February 2001 (2001-02-06) the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/04816

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: --
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/04816

Continuation of I.2

The current Claims 1-2 and 15 relate to a product and method defined by the following parameters:

P1: the preparation has a peroxide number of at most 40 (or 15 or 5).

The use of these parameters in the given context has to appear as lacking in clarity (PCT Article 6). It is impossible to compare the parameters selected by the applicant with the relevant prior art disclosure. The lack of clarity is such as to make it impossible to conduct a meaningful complete search. The search was therefore limited to the antioxidants in Claim 4. The general concept underlying the present invention was thus taken into account.

The current Claims 1-2 and 15 relate to a product and method defined by a desirable characteristic or property, namely "the preparation has a peroxide number of at most 40 (or 15 or 5)".

The claims therefore encompass all products, etc., that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the antioxidants in Claim 4. The general concept underlying the present invention was thus taken into account.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04816

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02066016	A	29-08-2002	DE 10107659 A1 WO 02066016 A2	05-09-2002 29-08-2002
EP 0380367	A	01-08-1990	US 5032384 A AT 97805 T AU 622756 B2 AU 4876190 A CA 2008739 A1 DE 69004817 D1 DE 69004817 T2 DK 380367 T3 EP 0380367 A1 ES 2060014 T3 JP 2270815 A JP 2764451 B2 NZ 232250 A	16-07-1991 15-12-1993 16-04-1992 09-08-1990 27-07-1990 13-01-1994 14-04-1994 28-02-1994 01-08-1990 16-11-1994 05-11-1990 11-06-1998 26-04-1991
EP 0539215	A	28-04-1993	AT 169228 T AU 658681 B2 AU 2726692 A CA 2081269 A1 DE 69226491 D1 DE 69226491 T2 DK 539215 T3 EP 0539215 A1 ES 2119800 T3 JP 2671248 B2 JP 6128176 A NZ 244862 A US 6017520 A	15-08-1998 27-04-1995 29-04-1993 24-04-1993 10-09-1998 14-01-1999 03-05-1999 28-04-1993 16-10-1998 29-10-1997 10-05-1994 26-07-1995 25-01-2000
US 6183775	B1	06-02-2001	AU 2891997 A BR 9709452 A CA 2251623 A1 CN 1218395 A CZ 9803659 A3 WO 9742941 A2 EP 0906089 A2 HU 9903658 A2 JP 2000504028 T NO 984773 A PL 329744 A1 RU 2192245 C2 TR 9802305 T2 ZA 9704077 A	05-12-1997 10-08-1999 20-11-1997 02-06-1999 17-02-1999 20-11-1997 07-04-1999 28-03-2000 04-04-2000 13-10-1998 12-04-1999 10-11-2002 21-06-2002 24-11-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04816

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/00 A61K31/465		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P, Y	WO 02 066016 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;KRUMME MARKUS (DE); BRANDT PETRA (DE)); 29. August 2002 (2002-08-29) das ganze Dokument Seite 8, Zeile 4-8 Seite 17, Zeile 29 -Seite 18, Zeile 9 Anspruch 12 --- -/--	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. September 2003		18/09/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5318 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Luangkhot, N

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04816

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 380 367 A (STAFFORD MILLER LTD ;STAFFORD MILLER CONTINENTAL NV (BE)) 1. August 1990 (1990-08-01)	1-18
Y	das ganze Dokument Seite 4, Zeile 53 -Seite 5, Zeile 7 Seite 5, Zeile 43-57 Beispiele 1-9 Beispiel 3 Ansprüche 1-9 Seite 9, Zeile 44 Zusammenfassung	1-18
X	EP 0 539 215 A (STAFFORD MILLER CONTINENTAL NV ;STAFFORD MILLER LTD (GB)) 28. April 1993 (1993-04-28)	1-18
Y	das ganze Dokument Seite 2, Zeile 37,38 - Zeile 53,54 Seite 3, Zeile 6-46 Seite 4, Zeile 27,28 Beispiele 1-13 Beispiel 5 Seite 6, Zeile 50,51 Ansprüche 1-10	1-18
Y	DUNNETT P C ET AL: "STUDY OF THE FATE OF BRONOPOL AND THE EFFECTS OF ANTIOXIDANTS ON N NITROSAMINE FORMATION IN SHAMPOOS AND SKIN CREAMS" INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE, Bd. 6, Nr. 5, 1984, Seiten 241-248, XP009016766 ISSN: 0142-5463 das ganze Dokument Zusammenfassung	4
A	US 6 183 775 B1 (VENTOURAS KIMON) 6. Februar 2001 (2001-02-06) das ganze Dokument	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04816

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03 04816

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-2 bzw. 15 sind auf ein Produkt bzw. Verfahren, das mittels folgender Parameter definiert wird, zu beziehen: P1: die Zubereitung weist eine Peroxidzahl auf, die höchstens 40 (oder 15 oder 5) beträgt. Die Verwendung dieser Parameter muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, die vom Anmelder gewählten Parameter mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche beschränkt auf die in Anspruch 4 eingesetzte Antioxidans. Damit wurde die allgemeine Idee berücksichtigt, die die vorliegende Erfindung zugrunde liegt.

Die geltenden Patentansprüche 1-2 bzw. 15 beziehen sich auf ein Produkt bzw. Verfahren, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich "die Zubereitung weist eine Peroxidzahl auf, die höchstens 40 (oder 15 oder 5) beträgt". Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt bzw. Verfahren über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die in Anspruch 4 eingesetzte Antioxidans. Damit wurde die allgemeine Idee berücksichtigt, die die vorliegende Erfindung zugrunde liegt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04816

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02066016 A	29-08-2002	DE 10107659 A1 WO 02066016 A2	05-09-2002 29-08-2002
EP 0380367 A	01-08-1990	US 5032384 A AT 97805 T AU 622756 B2 AU 4876190 A CA 2008739 A1 DE 69004817 D1 DE 69004817 T2 DK 380367 T3 EP 0380367 A1 ES 2060014 T3 JP 2270815 A JP 2764451 B2 NZ 232250 A	16-07-1991 15-12-1993 16-04-1992 09-08-1990 27-07-1990 13-01-1994 14-04-1994 28-02-1994 01-08-1990 16-11-1994 05-11-1990 11-06-1998 26-04-1991
EP 0539215 A	28-04-1993	AT 169228 T AU 658681 B2 AU 2726692 A CA 2081269 A1 DE 69226491 D1 DE 69226491 T2 DK 539215 T3 EP 0539215 A1 ES 2119800 T3 JP 2671248 B2 JP 6128176 A NZ 244862 A US 6017520 A	15-08-1998 27-04-1995 29-04-1993 24-04-1993 10-09-1998 14-01-1999 03-05-1999 28-04-1993 16-10-1998 29-10-1997 10-05-1994 26-07-1995 25-01-2000
US 6183775 B1	06-02-2001	AU 2891997 A BR 9709452 A CA 2251623 A1 CN 1218395 A CZ 9803659 A3 WO 9742941 A2 EP 0906089 A2 HU 9903658 A2 JP 2000504028 T NO 984773 A PL 329744 A1 RU 2192245 C2 TR 9802305 T2 ZA 9704077 A	05-12-1997 10-08-1999 20-11-1997 02-06-1999 17-02-1999 20-11-1997 07-04-1999 28-03-2000 04-04-2000 13-10-1998 12-04-1999 10-11-2002 21-06-2002 24-11-1997

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	

(72)発明者 クルンメ, マークス

ドイツ連邦共和国 5 6 5 6 7 ノイヴィート、フェルトキルヒャー シュトラッセ 4 6

F ターム(参考) 4C076 AA72 BB21 BB22 DD24S DD37S DD44S DD55S DD59S FF51