

(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2009-541345

(P2009-541345A)

(43) 公表日 平成21年11月26日(2009.11.26)

(51) Int. Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	47/30	(2006.01)	A 6 1 K	47/30	4 C 0 8 8	
A 6 1 K	36/18	(2006.01)	A 6 1 K	35/78	C	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02		
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)						
(21) 出願番号 特願2009-516694 (P2009-516694)			(71) 出願人 508373659			
(86) (22) 出願日 平成19年6月20日 (2007. 6. 20)			イズン ファーマシューティカルズ コーポレーション			
(85) 翻訳文提出日 平成21年2月19日 (2009. 2. 19)			アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100			
(86) 国際出願番号 PCT/US2007/071638			20 ニューヨーク アベニュー オブ			
(87) 国際公開番号 W02007/149902			ジ アメリカズ 1230 ロックフェラー			
(87) 国際公開日 平成19年12月27日 (2007. 12. 27)			プラザ センター セヴンス フロア			
(31) 優先権主張番号 60/805, 240			(74) 代理人 100082005			
(32) 優先日 平成18年6月20日 (2006. 6. 20)			弁理士 熊倉 禎男			
(33) 優先権主張国 米国 (US)			(74) 代理人 100084009			
			弁理士 小川 信夫			
			(74) 代理人 100084663			
			弁理士 箱田 篤			
			(74) 代理人 100093300			
			弁理士 浅井 賢治			
最終頁に続く						

(54) 【発明の名称】 抗炎症可溶フィルム

(57) 【要約】

とりわけ、薬草生物活性剤、及びポリマーを含み、全体として可溶であり、粘膜表面に対して設置すると、水分を吸収し始め粘着性を持つ、緩やかに可溶するフィルムを提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

薬草生物活性剤、及び
ポリマーを含み、全体として可溶であり、
粘膜表面に対して設置すると、水分を吸収し始め粘着性を持つ、
緩やかに可溶するフィルム。

【請求項 2】

フィルムのポリマー及び他のフィルム含有成分が5分間以上の粘膜滞留時間を提供する
ために選択される、請求項1記載のフィルム。

【請求項 3】

使用者が、目的とする投与サイトを、より適切に形作り又はその大きさに調整した片に
裂きやすくする引裂き線を含む、請求項1記載のフィルム。

【請求項 4】

サンバカス・ニグラの含有成分が、フィルム中の植物抽出物固形又は薬草生物活性剤を
51～100質量%含む、請求項1記載のフィルム。

【請求項 5】

第二植物の含有成分が、フィルム中の植物抽出物固形又は薬草生物活性剤を1～50質量
%含む、請求項4記載のフィルム。

【請求項 6】

第三植物の含有成分が、フィルム中の植物抽出物固形又は薬草生物活性剤を0.5～5質量
%含む、請求項5記載のフィルム。

【請求項 7】

フィルムが二層を有し、うち一層は粘着性を持つよう選択されたポリマー、一層は、総
じて、粘着層のポリマーに比較して可溶でないよう選択されたポリマーを有し、前記層が
全体として可溶である、請求項1記載のフィルム。

【請求項 8】

薬草抽出物が実質上粘着層中に存在する、請求項7記載のフィルム。

【請求項 9】

さらに、1以上の抗炎症剤を含む、請求項1記載のフィルム。

【請求項 10】

化粧剤又は生物活性剤と、ポリマーを含み、全体として可溶であり、粘膜表面に対して
設置すると、水分を吸収し始め粘着性を持つフィルムとを含み；及び
フィルムが粘膜表面に対しアプリケーションターと共に設置でき、アプリケーションターが、実質上フ
ィルムを移動させることなく、フィルムから引っ張り、引き離し、又は剥がすことができ
るよう十分な粘着力を提供する、フィルムがはずせる状態で添付されているアプリケーション
ター、
を含むフィルムアプリケーションキット。

【請求項 11】

アプリケーションターがハンドルを含む、請求項10記載のフィルムアプリケーションキット。

【請求項 12】

ハンドルが、少なくとも指先を受け入れる大きさの、輪状の開口部を有する輪状の形状
を含む、請求項11記載のフィルムアプリケーションキット。

【請求項 13】

アプリケーションターが、ハンドルに対しフィルムを回転させる回転部材を含む、請求項11記
載のフィルムアプリケーションキット。

【請求項 14】

薬草生物活性剤、及びポリマーを含み、全体として可溶であり、粘膜表面に対して設置
すると、水分を吸収し始め粘着性を持つフィルムの、疾患の罹病組織上又は隣接した粘膜
への周期的な取り付けを含む、粘膜又は隣接組織の適応症の治療方法。

【請求項 15】

適応症が口腔のものである、請求項14記載の方法。

【請求項16】

適応症がアフタ性潰瘍である、請求項15記載の方法。

【請求項17】

適応症が化学療法又は放射線治療に続発する粘膜損傷である、請求項15記載の方法。

【請求項18】

化粧剤又は生物活性剤、及び、ポリマーを含み、全体として可溶であり、粘膜表面に対して設置すると、水分を吸収し始め粘着性を持つフィルム、及び
粘膜表面に対し、フィルムがアプリケーションターと共に設置でき、アプリケーションターが、実質上フィルムを粘膜から移動させることなく、フィルムから引っ張り、引き離し又は剥がすことができるよう十分な粘着力を提供する、フィルムがはずせる状態で添付されているアプリケーションターを含み、提供し、及び
粘膜表面上にフィルムを配置するアプリケーションターを操作する、
フィルムを粘膜表面に取り付ける方法。

【請求項19】

アプリケーションターを、アプリケーションターに含まれるハンドルで操作する、請求項18記載の方法。

【請求項20】

ハンドルが、少なくとも指の一部を、ハンドルに含まれる輪状の開口部へ挿入させることにより操作できる、請求項19記載の方法。

【請求項21】

操作中、ハンドルがフィルムに対して回転する、請求項19記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬草抽出物を粘膜組織へ送達する可溶フィルムに関する。

【背景技術】

【0002】

特定の薬草抽出物が、口の特定の症状を治療及び回復させる上で有効であることが、臨床
上明らかにされている。国際公開第02/094300号及び国際出願PCT/US05/42348号（米国特
許出願第11/284,078、2005年11月21日出願に対応）においては、粘膜疾患の治療又は回復
のための薬草抽出物の有用な組み合わせ、及び抽出物を口から離れた部位へ送達させる投
与形態が多数記載されている。例えば、前記組み合わせにより、国際出願PCT/US05/42348
号において記載される送達形態によって80人の患者に試験したところ、始めの30分間で平
均50%の痛みを軽減させることができた。同じ試験において、4時間で平均40%の損傷を
軽減させることができた。

上述の引用文献に記載された送達装置は、特に孤立性損傷に非常に有効である。しかしな
がら、口腔又は他の粘膜疾患の場合、全ての損傷に薬剤送達装置を利用するのは、損傷の
数から、いくら良く見ても不都合である。あるいは、損傷は、薬剤送達装置を損傷へ送達
することが、身体的に困難又は不可能となる場所に位置する可能性がある。粘膜組織によ
る湿潤で粘着するフィルムを使用することで、届きにくい場所へスムーズに粘着させるこ
とができ、回旋状の組織表面へさらに適応させることが可能である。また、フィルム特有
の柔軟さによって、無理なく重ね合わせることができ、粘膜トポロジーを覆いやすくなる
。これらのフィルムは比較的緩やかに溶解するよう設計されており、その溶解は、向上し
た摂取のため、粘膜付近において活性の放出を強めると考えられるものである。緩やかに
溶解するフィルムは、ひいては機械的ストレスから損傷を保護する。

【発明の概要】

【0003】

（発明の概要）

一実施形態において、当該発明はとりわけ、薬草生物活性剤、及びポリマーを含み、全体

10

20

30

40

50

として可溶であり、粘膜表面に対して設置すると、水分を吸収し始め粘着性を持つ、緩やかに可溶するフィルムを提供する。

さらに、化粧剤又は生物活性剤、及び、ポリマーを含み、全体として可溶であり、粘膜表面に対して設置すると、水分を吸収し始め粘着性を持つフィルム、及び、粘膜表面に対し、フィルムがアプリケーションと共に設置でき、アプリケーションが、実質上フィルムを移動させることなく、フィルムから引っ張り、引き離し又は剥がすことができるよう十分な粘着力を提供する、フィルムがはずせる状態で添付されているアプリケーションを含む、フィルムアプリケーションキットを提供する。

同様に、薬草生物活性剤、及びポリマーを含み、全体として可溶であり、粘膜表面に対して設置すると、水分を吸収し始め粘着性を持つフィルムの、疾患の罹病組織上又は隣接した粘膜への周期的な取り付けを含む、粘膜又は隣接組織の適応症の治療方法を提供する。さらに、化粧剤又は生物活性剤、及び、ポリマーを含み、全体として可溶であり、粘膜表面に対して設置すると、水分を吸収し始め粘着性を持つフィルム、及び

粘膜表面に対し、フィルムがアプリケーションと共に設置でき、アプリケーションが、実質上フィルムを粘膜から移動させることなく、フィルムから引っ張り、引き離し又は剥がすことができるよう十分な粘着力を提供する、フィルムがはずせる状態で添付されているアプリケーションを含む、提供し、及び(amd)

粘膜表面上にフィルムを配置するアプリケーションを操作する、フィルムを粘膜表面に取り付ける方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0004】

【図1】 発明に有用なアプリケーションキットを示す。

【図2A】 発明に有用なアプリケーションキットを示す。

【図2B】 発明に有用なアプリケーションキットを示す。

【図3A】 発明に有用なアプリケーションキットを示す。

【図3B】 発明に有用なアプリケーションキットを示す。

【図4A】 発明に有用なアプリケーションキットを示す。

【図4B】 発明に有用なアプリケーションキットを示す。

【図5A】 小区分へ容易に分割できるフィルムを示す。

【図5B】 小区分へ容易に分割できるフィルムを示す。

【発明を実施するための形態】

【0005】

(発明の詳細な説明)

1. 植物抽出物

フィルムでの使用に適当な植物抽出物の組成物は、サンバカス・ニグラ(*Sambucus nigra*, SN)の抽出物を含み、アリウム・サティバム(*Allium sativum*, AS)、カレンデュラ・オフィシナリス(*Calendula officinalis*, CO)、カメリア・シネンシス(*Camellia sinensis*, CS)、センテラ・アジアチカ(*Centella asiatica*, CA、ゴトゥー・コーラとして知られる)、コミフォラモルモル(*Commiphora molmol*, CM)、エキナシアプルプレア(*Echinacea purpurea*, EP)、ゴールテリア・プロクンベンス(*Gaultheria procumbens*, GP)、ハイペリカム・ペルフォラタム(*Hypericum perforatum*, HP)、クラメリア・トリアンドラ(*Krameria triandra*, KT)、リグスティカム・ポルテリーオシャ(*Ligusticum porterii-osha*, LP)、マトリカリア・レキュティータ(*Matricaria recutita*)、メリッサ・オフィシナリス(*Melissa officinalis*)、サリックス・アルバ(*Salix alba*)、ティムス・ブルガリス(*Thymus vulgaris*)、ウンカリア・トメントーサ(*Uncaria tomentosa*)、ウスネア・バルバータ(*Usnea barbata*)又はワッキニウム・ミルティラス(*Vaccinium myrtillus*)の付加的な植物抽出物を含んでよい。抽出組成物は、例えば、次の文で列挙されているより低いパーセンテージ(質量による)の一つから、90、95、96、97、98、99又は100%までの量で、サンバカス・ニグラ抽出物を含むことができる。これらのより低いパーセンテージは、50、55、60、65、70、75、80、85、90又は95%である。第二又は第三の抽出物が存在する場合、例え

ば以下の文に列挙される、より低いパーセンテージの一つからより高いパーセンテージの一つの量で存在しうる。第二又は第三の抽出物のより低いパーセンテージは、例えば、0.5、1、2、5、10又は20%である得る。より高いパーセンテージは、例えば1、2、5、10、20、30、40又は50%である得る。これらの領域、及び本出願に記載された他の領域は、一又は両方の終点を包含又は除外できる。

【0006】

ここで使用される「抽出物」という用語は、有効成分の有効量を含む多種の調製を全て包含する。従って、抽出物は、限定するものではないが、水、脂肪性溶媒(オリーブ油等)及びアルコール性溶媒(例えば70%エタノール)を含有する、様々な異なる抽出溶媒を用いた低温抽出技法(cold extraction technique)によって生成される。低温抽出技法は、通常葉や花のような植物の柔らかい部分、又は植物の所望の有効成分(active components)が易熱性である場合に適応する。一方、熱抽出技法(hot extraction technique)は、前述の溶媒を室温より高い温度まで加熱し、選ばれた溶媒の性質及び抽出の有効性のような要素に左右される前記温度の正確な値で使用できる。熱抽出技法は、樹皮、枝及び大きな根のような、植物のより硬く、弾力性のある部分に利用されることが多い。場合によっては、一以上の溶媒で、異なる温度で順次抽出を行う必要がある。植物抽出物を生成する基本的手順(熱抽出、低温抽出及びその他技法)は、“Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel”(ヘブライ語、N.Krispil著、Har Gillo、イスラエル、1986年)及び“Making Plant Medicine”(R.Cech著、Horizon Herbs出版、2000年)を含む、多くの刊行物に記載されている。

質量パーセンテージによる例示的な抽出組成物は、以下を含む。

10

20

組成物	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
植物抽出物												
SN	70	80	90	70	80	90						
AS	30	20	10									
CO				30	20	10						
CA							30	20	10			
CM										30	20	10

	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21	C22	C23	C24
SN	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
AS	20	20	20	20	20							
CO	10					20	20	20	20			
CA		10				10				20	20	20
CM			10				10			10		
EP				10				10			10	
GP					10				10			10

10

	C25	C26	C27	C28	C29	C30	C31	C32	C33	C34	C35	C36
SN	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
AS	10	10	10	10	10							
CO	10					10	10	10	10			
CA		10				10				10	10	10
CM			10				10			10		
EP				10				10			10	
GP					10				10			10

20

	C37	C38	C39	C40	C41	C42		C44	C45	C46	C47	C48
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
AS	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CO		1	2	3	4	5						
CA								1	2	3	4	5

30

	C49	C50	C51	C52	C53	C54		C56	C57	C58	C59	C60
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
AS	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CM		1	2	3	4	5						
EP								1	2	3	4	5

40

	C61	C62	C63	C64	C65	C66						
SN	90	90	90	90	90	90						
AS	10	9	8	7	6	5						
GP		1	2	3	4	5						

	C67	C68	C69	C70	C71	C72		C74	C75	C76	C77	C78
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CO	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CA		1	2	3	4	5						
CM								1	2	3	4	5

	C79	C80	C81	C82	C83	C84		C86	C87	C88	C89	C90
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CM	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
EP		1	2	3	4	5						
GP								1	2	3	4	5

10

	C91	C92	C93	C94	C95	C96		C98	C99	C 100	C 101	C 102
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CA	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CM		1	2	3	4	5						
EP								1	2	3	4	5

20

	C 103	C 104	C 105	C 106	C 107	C 108		C 110	C 111	C 112	C 113	C 114
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
EP	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
GP		1	2	3	4	5						
HP								1	2	3	4	5

	C 115	C 116	C 117	C 118	C 119	C 120		C 122	C 123	C 124	C 125	C 126
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
EP	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
KT		1	2	3	4	5						
LP								1	2	3	4	5

30

上述の量は、1～2%の量に対して典型的に有用な量±0.5%、3～5%の量に対して±0.5又は1%、±0.5、6～10%の量に対して1又は2%、70～90%の量に対して±1、2、3、4又は5%を提供する（質量による総抽出量の先述のパーセンテージ領域による）。

ある実施形態において、抽出物からの固形は、通常、以下のより低い終点の一つ、又は以下のより高い終点の一つから、フィルムへ量を与える。より低い終点は10、15、20、25及び30質量パーセントである。より高い終点は15、20、25、30、35、40及び45質量パーセントである。粘着貯留層（adhesive reservoir layer）中の前記固形のパーセントは、例えば、およそ30.0、30.1、30.2であり、40.0まで0.1ずつ増加し得る。

40

【0007】

ある実施形態において、薬草生物活性は1以上のフラボノイド、イソフラボノイド、トコフェロール、ポリフェノール、又は薬草抽出物においてしばしば見受けられる同様の剤であり得る。

フラボノイドは、例えば、フラボノール又はフラボノロール（flavonolols）（例えば、限定することなく、ルトシド：ルチン（ケルセチン3-0-ルチノシド）、ケルシトリン（ケルセチン3-0-ラムノシド）、イソケルシトリン（ケルセチン3-0-グルコシド）、ジ

50

オスミン（ジオスメチン7 β -ルチノシド）、アストラガリン（ケンペロール3-0-グルコシド）、ケンペロール3-0-ルチノシド、ミリシトリン（又はミリセチン3-0-ラムノシド）、ロビニン（又はケンペロール3-0-ロビノシド(robinoside)7-ラムノシド）、ケンペリトリン（又はケンペロール3,7-0-ジラムノシド）、ノビレチン、タンゲレチン）を包含し得る。あるいは、フラボノイドは、例えば、フラボン〔例えば、限定することなく、ロイホリン（又はアピゲニン7-0-ネオヘスペリドシド）、ルテオリン7-0-グルコシド、スクテラリン（又はスクテラレイン5-0-グルコシド）、ペクトリナリン（又はペクトリナリゲニン7-0-ルトシド）、ガルトオリン（又はルテオリン5-0-グルコシド）、アカシイン（又はアカセチン7-0-ラムノグルコシド））を包含し得る。あるいは、フラボノイドは、例えば、フラバノン（例えば、限定することなく、リキリチン（又はリキリチン4'-0-グルコシド）、ナリンギン（又はナリングニン7-0-ネオヘスペリドシド）、ヘスペリジン（又はヘスペレチン7-0-ルチノシド(rut-inoside)）、エリオジクチン（又はエリジクチオール(eri dictiol) 7-0-ラムノシド）〕を包含し得る。

10

イソフラボノイドは、例えば、ホルモノネチン7-0-グルコシド（又はオノニン）、アフロモシン7-0-グルコシド（又はウィスチン）、ゲニステイン（又はゲニステイン7-0-グルコシド）、ダイドジン、グリシチン、ゲニステイン6-0-マロニルグルコシド、ダイドゼイン6-0-マロニルグルコシド、ゲニステイン6-0-アセチル-グルコシド、イリジン（又はイリゲニン7-0-グルコシド）、イリソロン、テクトリジン（又はテクトリゲニン7-0-グルコシド）又はシカニン(shekanin)を包含し得る。

フラボノイド及び／又はイソフラボノイドは、上述に特定された1以上の薬草抽出物において、上述に記載された組成物で見受けられた量のものであり得る。

20

これらの特有の生物活性剤の一つがフィルムに包含される場合、上述に記載の抽出物の一つに見受けられる量に一致する量で使用され得る。

【0008】

2. フィルムのポリマー含有成分

当該発明のフィルムは、例えばリステリンポケットバック口腔清涼剤の製造に使用するフィルムとは、ポリマー、ポリマーの量、柔軟剤及び柔軟剤の量を、より長い滞留時間を提供するために選択されていることを除いて同様である。ポケットバックフィルムでは、使用されるポリマーは、通常、プルラン、イナゴマメガム、キサントガム、アルギン酸ナトリウム、アラビアガム等のような、多糖を基礎とする又は多糖及び糖蛋白を基礎とするガムである。これらは、一般に、より緩やかに膨張又は溶解する（通常の口腔清涼剤中と比較）ポリマーの総含量が高いが、本フィルムにおいて使用され得る。

30

フィルムは、一層又は二層から成り得る。二層のうち、湿ると粘膜組織に粘着する層を「粘着層」と呼び、一層のフィルムにおいては単層がそれにあたる。二層の場合、外層はより粘着性が低く又は非粘着性であり、使用者の舌による攪拌のような、機械的攪拌から保護できる。外層の含有成分は、それ自体、粘着層の含有成分と比べて可溶でない。しかしながら、全体として、フィルムは溶解し、完全に溶解した部分、又は当の粘膜組織上の自然なクリーニング工程により流される部分へ移行する。二層を形成する上で、拡散又は形成プロセス自体が、二層間の移行における含有成分に勾配を与える。

ある実施形態において、ポリマーが、以下のより低い終点（包括的）又は以下のより高い終点（包括的）から粘着層へ量を与える。より低い終点は20、25、30、35、40、45及び50質量パーセントである。より高い終点は35、40、45、50、55、60、65、70、75及び80質量パーセントである。例えば、ポリマーは35～65質量%、又は40～60質量%から成り得る。この目的のため、ポリマーは合成ポリマー、天然ポリマー生成物、又は天然ポリマー生成物の誘導体を含むが、植物抽出物において偶然見られるポリマーは含まない。

40

【0009】

ポリマーは、粘着層の水和率又は粘膜粘着力性質に影響するポリマーであり得る。前記ポリマーは、例えば、カルボキシメチルセルロース(carboxymethylcellulose)、酢酸セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学工業株式会社（日本）製Pharmacoat 606TMのようなHPMC）、ニトロ

50

セルロース、ポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレンポリマー、コポリマー又はブロックコポリマー、ポリビニルピロリドンポリマー又は誘導体、上述するようなガム等である得る。平均分子量は、求められる膨張及び溶解特性に基づき選択できる。より溶解せず、及び／又はより膨張しないポリマーと、より溶解し、又は膨張するポリマーの混合物により、フィルムを十分に溶解した形にしやすくなる。

ある実施形態において、粘膜粘着力を提供するポリマーは、例えば、Carbopol940が主要な粘着ポリマー（例えば質量40%又はそれ以上の粘着組成物を含む）のようなポリマーのため、粘着力ほどの強度な粘着力を提供しない。ある実施形態において、フィルムは直ちに粘着性を持たず、粘膜組織から水分を得ると、フィルムのポリマーと他の含有成分が選択され、より強度の低い粘着性を提供し、粘着性を持つようになる。

ある実施形態において、フィルムはカルバメル（carbamer）、ポリエチレンオキシド、エチルセルロース、酸化チタン及び着色剤（例えばF、D及びCブルーレーキ着色剤）を含む。しばしば、フィルムはエタノール、水、混合物等の医薬的に適切な溶媒を用いて形成される。そのような溶媒は、通常、使用前に大部分が蒸発する。

【0010】

3. 可塑剤、他の含有成分

フィルム中には、可塑剤、浸透相乗剤、風味剤、防腐剤、着色剤等が含まれる。可塑剤は、一般にフィルムの感触、柔軟さ、可撓性（湿っていない状態のもの）を改良する。浸透相乗剤は、場合によって、可塑剤として作用する。可塑剤の例は、限定することなく、グリセロール、プロピレングリコール、脂肪酸エステル（例えばオレイン酸グリセリル）等を含む。浸透相乗剤の例は、限定することなく、PEG-[C10-C30]アルキル、N-ラウロイルサルコシン、ソルビタンモノラウレート、ステアリルメタクリレート、N-ドデシルアザシクロヘプタン-2-one、N-ドデシル-2-ピロリジノン、N-ドデシル-2-ペペリジノン、2-(1-ノニル)-1,3-ジオキソラン、N-(2-メトキシメチル)ドデシルアミン、N-ドデシルエタノールアミン、N-ドデシル-N-(2-メトキシメチル)アセトアミド、1-N-ドデシル-2-ピロリドン-5-カルボン酸、2-ペンチル-2-オキソ-ピロリジン酢酸、2-ドデシル-2-オキソ-1-ピロリジン酢酸、2-ドデシル-2-オキソ-1-ピロリジン酢酸、1-アザシリオヘプタン（azacylioheptan）-2-one-ドデシル酢酸等を含む。

【0011】

4. 例証的適応症；治療パラメータ

当該発明の方法及び装置で治療される適応症は、植物抽出物及び／又は記載された抗菌剤で治療可能な粘膜組織、又は粘膜組織に十分隣接する組織のいずれの適応症をも含む。例えば、口腔適応症及び微生物適応症（例えば微生物損傷）は、当該方法及び装置により治療可能である。

当該発明による治療に適切な口腔適応症は、限定することなく、歯周疾患、歯肉炎、アフタ性潰瘍（例えば口内糜爛、再発性アフタ性口内炎、再発性潰瘍性口内炎、機械的外傷、熱的外傷、口腔損傷、口渇（口内乾燥症）、粘膜炎又は扁平苔癬の発疹、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、疱疹状皮膚炎又は口角炎、再発性疱疹、口腔粘膜の他の微生物（ウィルスを含む）発疹、化学療法又は放射線治療に続発する損傷（前述のもの及び例えば粘膜炎を含む）、外傷の結果生じる損傷（化学的又は他の熱傷）、全身性疾患に続発する外傷、自己免疫疾患の結果生じる損傷及び特発性の原因を有する損傷等を含む。フィルムの薬草含有成分は、通常、炎症を軽減させるために選択された含有成分を含む。ある実施形態において、薬草含有成分は、粘膜上、及びその近辺に発現するマトリックスメタロプロテアーゼを減少させ、及び／又は粘膜上に、及びその近辺に発現するサイトカインを減少させる上で有効である。

フィルムは、フィルムの滞留時間、生物活性剤の徐放期間等に示されるように、日に複数回利用できる。

【0012】

化学療法及び放射線治療に続発する粘膜炎の場合、フィルムは初期の治療の後、粘膜炎の症状が現れる前に服用できる。

10

20

30

40

50

多くの実施形態において、治療された組織は口腔内に存在する。他の実施形態において、治療組織は、例えば鼻、肛門、腔等の他の粘膜組織に存在、及び隣接する。

罹病組織への身体的保護、及び薬剤送達の時間を提供するために、ある実施形態におけるフィルムは5分間以上、10分間以上、15分間以上、30分間以上、60分間以上、1時間半以上、2時間以上、または3時間以上の粘膜滞留時間（以下に定義）を有する。

【0013】

5. アプリケーター

フィルムアプリケーターキット10を図1に例示する。フィルム11を、接合部15を介しアプリケーター16へ取り付け。接合部15は、フィルムをアプリケーターによって所持することができる形で、いくつでもよいが、フィルムが粘膜組織へ粘着し始めた後は、引っ張り、引き離し、剥がすことができる。例えば、フィルムに接触し利用するフィルムの一部への熱誘導溶接（heat-initiated weld）、ラミネーション（熱、粘着性等による）等が挙げられる。接合部は穿孔又は間引き（thinning）により軟化でき、フィルムが利用され、又は利用され始めた後、フィルムとアプリケーターを分離しやすくする。

他のアプリケーターの例を、図2A、2B（キット20、フィルム21、アプリケーター26）、3A、3B（キット30、フィルム31、アプリケーター36）に示す。使用者がフィルムを操作しやすく、粘膜の表面へ設置できるよう、アプリケーターの形状と大きさは様々なものがあることが明らかであろう。

図4Aでは、ハンドル67を有するアプリケーター66を備えたフィルムアプリケーターキット60を示し、ハンドルは、人差し指の先端に合うよう開口した輪の型をしており、使用者がフィルム61を配置しやすくする。図4Bは、ハンドル77を有するアプリケーター76を備えたフィルムアプリケーターキット70を示し、ハンドルは、人差し指又は他の指の先端に合うよう開口した輪の型をしており、歯科従事者がフィルム71を配置しやすくする。さらに、ハンドル76は回転部材76Aを組み込み、ハンドル77に対しフィルムを回転させる。認識できるように、回転部材はアプリケーター76上のいずれの位置にも置くことができる。回転部材76Aは、例えば、中で軸（例えばアプリケーター76の残部）が回転するスリーブ、又はアプリケーター76の残部に接続するスリーブが周囲を回転する軸であり得る。軸受又は他の摩擦減少機構を備えた装置を含む、回転を促進するいずれの装置をも使用できる。許容回転は360度、又は、粘膜組織上にフィルムを位置づけやすいよう、より狭い範囲であり得る。

【0014】

アプリケーターにより、フィルムを比較的正確に配置できる。罹病組織の位置にフィルムを合わせるのに特に有用であり、比較的小さくてよい（例えば直径1cm）。アプリケーターキットは、例えばホイル又はポリマー小包に個別包装できる。これらは、例えば、切れ目の入った亀裂位置から破って開けることができる。

アプリケーターは、粘膜組織へ粘着するための広範なフィルムに使用できる。従って、フィルムは、例えば抗菌剤のような多様な生物活性剤を送達できる。あるいは、フィルムはスキンローション（freshener）のような化粧剤を送達できる。

【0015】

6. フィルム小区分

ある実施形態において、フィルムは軟化した区分42、52（図5A、5B）を有し、例えば、フィルム41、51は、破って小区分に分けられる（例えば小区分41A-F、51A-F）。区分は、例えば間引き、穿孔等によって軟化できる。小区分に分けることにより、フィルムを使用に適した大きさに調整することができる。軟化した区分52のように、部分的な切れ目を入れることで、使用者は最終形状をより柔軟に選択することができる。

7. フィルムとの使用のための他の固形投与形態又はすすぎ

ある実施形態において、フィルムは、パッチ又は粘膜粘着性（mucoadhesive）固形投与形態のような、他の投与形態と組み合わせて投与する。他の投与形態は、フィルムの投与前、投与時又は投与後に利用できる。他の固形形態は、より深刻な罹病組織、又はより機械的にアクセスできる組織へ薬剤を送達する助けとなり、一方、フィルムは薬剤をその他の

場所へ送達する。

【0016】

8. 抗炎症剤

ある実施形態において、フィルムはさらにステロイド性又は非ステロイド性抗炎症剤のような、抗炎症剤を含む。ステロイド性抗炎症剤は、限定するものではないが、コルチステロイド、例えばヒドロコルチゾン、ヒドロキシトリウムシノロン、 α メチルデキサメタゾン、燐酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、酢酸デスオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン (fluadrenolone)、フルクロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル (flucortine butylesters)、フルオコルトロン、酢酸フルプレドニデン (フルプレドニリデン)、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、トリウムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド (flucetonide)、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロゾン (difluorosone)、フルラドレノロン (fluradrenolone)、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルロゾン、フルラドレノロンアセトニド、メドリソン、アムシナフェル (amcinafel)、アムシナフィド、ベタメタゾン及びそのエステルの平衡 (balance)、クロロプレドニソン、酢酸クロルプレドニゾン (chlorprednisone)、クロコルテロン (clocortelone)、クレスシノロン (clescinolone)、ジクロリゾン、ジフルルプレドナート、フルクロロニド、フルニソリド、フルオロメタロン (fluoromethalone)、フルペロロン、フルプレドニソロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸シクロペンチル、ヒドロコルタマート (hydrocortamate)、メプレドニソン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニソン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロン、及びその混合物を含む。

【0017】

組成物中で有用な他の抗炎症剤は、非ステロイド性抗炎症剤を含む。この群により含まれる多様な化合物は、当業者によく知られている。非ステロイド性抗炎症剤の化学的構造、合成、副作用他の詳細な開示について、“Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs” (K.D.Rainsford著、Vol.I-III CRC Press出版、ボカラトン、1985年)及び“Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology 1” (R.A.Scherrer他著、Academic Press出版、ニューヨーク、1974年)を含む標準的なテキストを参照できる。

当該組成物発明において有用な特有の非ステロイド性抗炎症剤は、限定するものではないが、1)オキシカム、例えばピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、スドキシカム及びCP-14,304、2)サリチラート、例えばアスピリン、ジサルシド、ベノリラート、トリリサート、サファピリン (safapryn)、ソルプリン、ジフルニサル及びフェンドサール、3)酢酸誘導体、例えばジクロフェナック、フェンクロフェナック、インドメタシン、スリンドク、トルメチン、イソキセバック、フロフェナック、チオピナック、ジドメタシン、アセマタシン (acematacin)、フェンチアザック、ゾメピラック、クリンダナク (clindana c)、オキセピナック (oxepinac)、フェルビナック及びケトロラック、4)フェナマート、例えばメフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸及びトルフェナム酸、5)プロピオン酸誘導体、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン (indopropfen)、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン及びチアプロフェン、6)ピラゾール、例えばフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェブラゾン、アザプロパゾン及びトリメタゾン (trimethazone)、及び前述の混合物を含む。

これらのステロイド性及び／又は非ステロイド性抗炎症剤の混合物は、その薬理学的に (pharmacologically) 許容される塩又はエステルと同様、用いることができる。例えば、エトフェナマート、フルフェナミン酸誘導体は局所的な利用に特に有用である。

【0018】

以下の例により、本発明をさらに説明するが、もちろん、その範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

定義

以下の用語は、本出願の目的において、下記に示された各々の意味を有するものとする。

抗菌剤

抗菌剤は、病原性微生物（例えばバクテリア、マイコプラズマ、限定するものではないが、酵母菌、ウィルス、原生動物又は寄生虫（例えば線虫、住血吸虫、マラリア寄生虫）を含む真菌）の生殖を抑制又は生存を減少させ、制限することなく、ウィルスの複製、集合又は細胞感染を含む繁殖を抑制する。

10

生物活性剤

生物活性剤は細胞、ウィルス、組織、器官又は有機体上に作用し得る化学物質のような物質であり、制限するものではないが、殺虫剤又は薬剤（例えば調合薬）を含み、細胞、ウィルス、器官又は有機体の機能上に変化を生じさせる。

可溶ポリマー

可溶ポリマーは、全体として、いずれの残留ポリマーも粘液中に容易に懸濁するよう、完全に又は十分に溶解するポリマーである。

有効量

当該発明の適応症を治療する上で、医薬化合物の有効量は臨床医により識別されるが、治療すべき疾患の1以上の症状、又は防止又は治療すべき症状を治療、軽減、緩和、回復、除去又は予防し、あるいは疾患又は症状の病理において、臨床上認識できる好ましい変化をもたらす上での有効な量を含む。従って、有効量は、例えば口腔損傷、潰瘍、出血、炎症、腫脹、紅斑等の重症度又は持続期間を減少させる量であり得る。

20

粘膜滞留時間

粘膜滞留時間は、フィルムが適切な粘膜表面上に設置された場合（フィルム使用の目的とされる場所に左右される）、使用者の舌のような有向な機械的作用を想定せず、フィルムの溶解に要する時間である（「可溶ポリマー」の定義に含まれる「溶解」の意味を考慮する）。

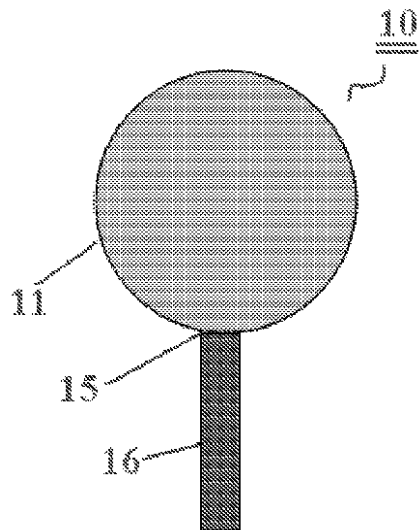
【0019】

限定するものではないが、本明細書で引用された特許及び特許出願を含む刊行物及び参考文献は、個々の刊行物又は参考文献が、十分に述べられたものとしてここに参考として取り入れるよう、詳細に、個別に示されたかのごとく、引用された全ての箇所において、完全にここで参考として取り入れる。

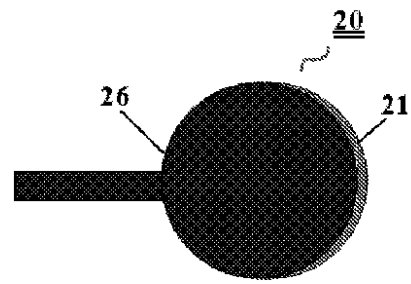
30

本発明は、好ましい実施形態に重点を置いて記載したが、当業者にとって、好ましい装置及び方法の変形が使用できること、及び当該発明が、ここで詳細に記載されたものと別の方法で実施できることを意図していることは明らかであろう。従って、本発明は、以下に続く請求項に定義されるとおり、当該発明の精神及び範囲内に含まれる全ての修正を包含する。

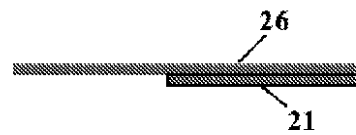
【図 1】

**Fig. 1**

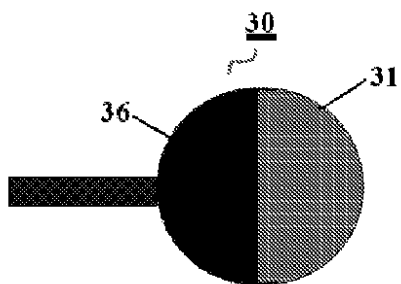
【図 2 A】

**Fig. 2A**

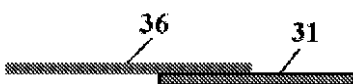
【図 2 B】

**Fig. 2B**

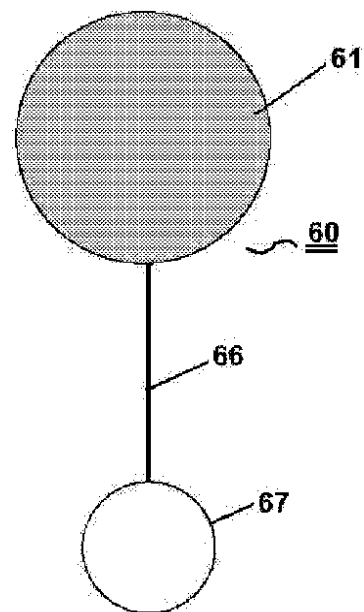
【図 3 A】

**Fig. 3A**

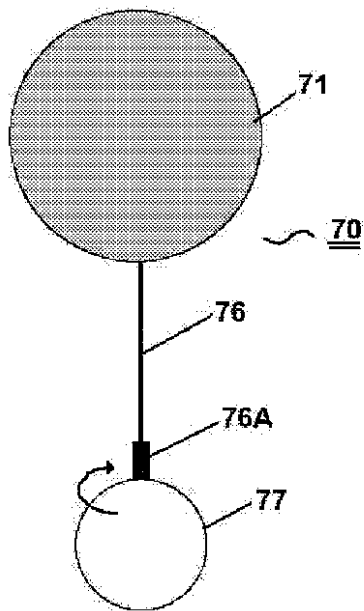
【図 3 B】

**Fig. 3B**

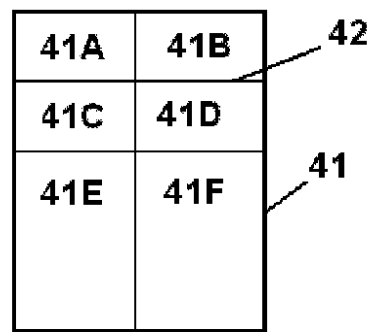
【図 4 A】

**Fig. 4A**

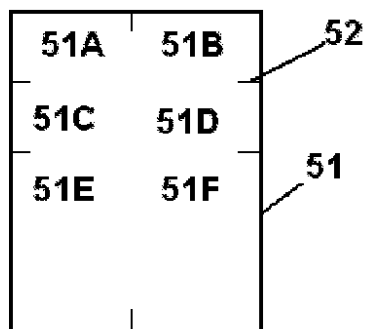
【図 4 B】

**Fig. 4B**

【図 5 A】

**Fig. 5A**

【図 5 B】

**Fig. 5B**

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/1638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(B) - A61K 36/82; A61K 9/70 (2007.01)

USPC - 424/443; 424/729

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)

USPC- 424/443; 424/729

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC- 424/443; 424/729 (text search-see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB) and Google Patent/Scholar

Search terms: dissolvable film, oral, Sambucus nigra, mucosal lesion, chemotherapy, aphthous ulceration, applicator, ring shape

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2006/0118217 A1 Bamhart et al.) 02 June 2006 (02.06.2006), abstract; para [0010]-[0012], [0017], [0024], [0039]	1-21
Y	US 2004/0151789 A1 (Levine et al.) 06 August 2004 (06.08.2004), abstract	1-9, 14-17
Y	US 6,766,051 B1 (Chen et al.) 29 June 2004 (29.06.2004), abstract; col 7, ln 21-39	10-13, 18-21
Y	US 2006/0002987 A1 (Bavacqua et al.) 05 January 2006 (05.01.2006), abstract; para [0022]	7-8
Y	US 6,721,987 B2 (McDevitt et al.) 20 April 2004 (20.04.2004), col 11, ln 1-18	11-13, 19-21
Y	US 2004/0057908 A1 (Bowen et al.) 25 March 2004 (25.03.2004), abstract	16
Y	US 5,788,982 A (Nadoolman et al.) 04 August 1998 (04.08.1998), col 1, ln 28-44	17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 October 2007 (05.10.2007)

Date of mailing of the international search report

14 NOV 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 リヴァイン ウィリアム ゼヴ

イスラエル 9 3 2 3 2 エルサレム レチョフ ハガンダ # 4

(72)発明者 サファー アーロン ジェイ

イスラエル 9 9 5 4 3 ベット シェメシュ シモン ストリート # 4 7

(72)発明者 ルーウィ ズヴィ ジー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 4 1 0 フェア ローン リンクレスト アベニュー
4-5 0

Fターム(参考) 4C076 AA74 BB22 CC04 EE09A EE47A EE48A

4C088 AB12 BA37 MA57 MA63 NA10 NA14 ZA67 ZA89