

(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2004-510810

(P2004-510810A)

(43) 公表日 平成16年4月8日(2004.4.8)

(51) Int.C1.<sup>7</sup>

F 1

テーマコード(参考)

**A61K 9/70**

A 61 K 9/70 401

4 C 076

**A61K 31/02**

A 61 K 31/02

4 C 084

**A61K 31/085**

A 61 K 31/085

4 C 086

**A61K 31/155**

A 61 K 31/155

4 C 206

**A61K 33/16**

A 61 K 33/16

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く

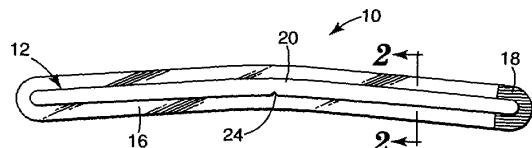
(21) 出願番号	特願2002-533839 (P2002-533839)	(71) 出願人	500467390 スリーエム イノベイティブ プロパティズ カンパニー
(86) (22) 出願日	平成13年2月16日 (2001.2.16)		アメリカ合衆国、ミネソタ 55133-3427, セントポール, ピー. オー. ボックス 33427, スリーエム センター
(85) 翻訳文提出日	平成15年4月9日 (2003.4.9)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(86) 國際出願番号	PCT/US2001/005022	(74) 代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(87) 國際公開番号	WO2002/030396	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 國際公開日	平成14年4月18日 (2002.4.18)	(74) 代理人	100082898 弁理士 西山 雅也
(31) 優先権主張番号	09/685,177		
(32) 優先日	平成12年10月10日 (2000.10.10)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】薬物送達デバイス

## (57) 【要約】

口腔構造に薬物を送達するためのデバイスは、支持体の一表面から突き出ている複数の微小構造を有する可撓性支持体と、支持体および/又は微小構造上に配置される薬物を含有するバインダ層を備えている。このデバイスは、薬物が目的の口腔構造から薬物が流去するのを最小限にとどめる障害物又はバリアを形成する微小構造を備えているため、薬物はより長時間所望の場所に留まり、これにより口腔構造を治療するのにより効果的である。本発明の特に有用な用途の一つは、歯のホワイトニング用である。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

(a) 第1の表面から突き出ている複数の微小構造を有する該第1の表面を有する可撓性支持体と、

(b) 薬物を含むバインダ層であって、前記第1の表面の少なくとも一部および／又は前記微小構造の少なくとも一部に配置され、露出面領域を有する前記バインダ層と、を含み、かつデンタルトレーを備えていない、口腔構造を治療するための薬物を送達するデバイス。

**【請求項 2】**

前記バインダ層が、感圧接着性を有する、請求項1に記載のデバイス。 10

**【請求項 3】**

前記バインダ層のタック値が、フィンガーアピールテストで少なくとも3を超える、請求項2に記載のデバイス。

**【請求項 4】**

前記バインダ層が、湿潤密着型接着剤又はマイクロエマルジョン接着剤である、請求項2に記載のデバイス。 20

**【請求項 5】**

前記湿潤密着型接着剤が、

(a) モノマーが単独重合された時Tgが約10未満である(メタ)アクリレートエステルモノマー約30～70重量部と、 20

(b) 親水性酸性モノマー約70～30重量部と、

(c) 成分(a)+(b)の合計を100部として約10～100部の非反応性可塑剤と、  
、

を含む、請求項4に記載のデバイス。

**【請求項 6】**

前記薬物が前記バインダ層の露出面に配置される、請求項4に記載のデバイス。

**【請求項 7】**

前記バインダが、アクリル酸、シリコーンベースのポリ尿素、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、ウレタン、およびこれらの混合物からなる群より選択される、請求項1に記載のデバイス。 30

**【請求項 8】**

前記可撓性支持体が、ポリマー、合成および天然織布、合成および天然不織布、フォイル、紙、ゴム、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項1に記載のデバイス。

**【請求項 9】**

前記ポリマーが、ポリエチレン、ポリエステル、エチレン酢酸ビニル、エチレンビニルアルコール、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項8に記載のデバイス。

**【請求項 10】**

前記天然不織布が、カルボキシメチルセルロースである、請求項8に記載のデバイス。 40

**【請求項 11】**

前記薬物が、過酸化水素、過酸化カルバミド、フッ化ナトリウム、一リン酸ナトリウム、ピロリン酸塩、クロロヘキシジン、ポリリン酸塩、トリクロサン、酵素、消炎剤、抗菌剤およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項1に記載のデバイス。

**【請求項 12】**

前記バインダ層の少なくとも一部および／又は前記微小構造の少なくとも一部に配置される担体を更に含む、請求項1に記載のデバイス。

**【請求項 13】**

前記第1の表面から測定した前記微小構造の高さが、約0.005～1.5ミリメートルであり、前記微小構造が互いに約0.01～1ミリメートル離れている、請求項1に記載 50

のデバイス。

【請求項14】

前記微小構造が、前記支持体に一体連結されている、請求項13に記載のデバイス。

【請求項 15】

前記微小構造が、マッシュルーム形状に似た拡大頭部を有する、請求項13に記載のデバイス。

【請求項16】

口腔構造を治療するための薬物を送達する方法であって、

( a ) ( i ) 第 1 の表面から突き出している複数の微小構造を有する該第 1 の表面を有する可撓性支持体と、

( i i ) 薬物を含むバインダ層であって、前記支持体の前記第1の表面の少なくとも一部および／又は前記微小構造の少なくとも一部に配置され、かつ、露出面を有するバインダ層と、

を含む、歯科用デバイスを提供することと、

( b ) 前記バインダが前記口腔構造に対して近位であるように、前記デバイスを口腔構造に適用することと、

の実施を含む、方法。

### 【請求項 17】

前記バインダ層が、

(a) モノマーが単独重合された時 Tg が約 10 ℃ 未満である(メタ)アクリレートエス 20 テルモノマー約 30 ~ 70 重量部と、

( b ) 親水性酸性モノマー約 70~30重量部と、

(c) 成分(a)+(b)の合計を100部として約10~100部の反応性可塑剤と、を含む湿潤密着型接着剤であり、

前記薬物が前記バインダ層の露出面近くに配置される、請求項1-6に記載の方法。

【請求項 18】

請求項 1 に記載のデバイスおよび前記デバイスの使用説明書を含むキット。

## 【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

## 発明の分野

本発明は、長時間、口腔構造に薬物を送達するのに有用なデバイスに関する。特に、デバイスは、薬物を含有するバインダを有するが、このバインダは、接着性を有し、複数の微小構造を備えた支持体上に配置されている。

〔 0 0 0 2 〕

技術の背景

歯科の患者の歯および／又は歯ぐき組織（即ち、歯肉）に薬物又は有効成分を送達するのに多くの方法を使用することができる。1つの方法は、ブラシ又は綿棒を使用して歯の表面に直接、薬物を塗付することを含む。この方法は、費用が比較的低いなどの利点があり、患者によってなされ得る。しかし、薬物は典型的には、相当な時間、口腔構造上に残存しないため、これには大きな欠点がある。薬物接触時間は、さまざまであり、薬物の粘度および唾液の存在などの要因によって変わる場合がある。治療の目的とされる口腔構造から薬物が尚早に除去される場合、薬物の有効性は低減する場合がある。

【 0 0 0 3 】

別の方法は、典型的には歯のホワイトニング物質である薬物がストリップに塗付されている、材料のストリップを含む送達システムを使用する。使用に際して、使用者は、ホワイトニング物質が歯の表面と接触するように、歯の表面に送達システムを装着する。物質は、材料のストリップと歯の表面との間で接着による取付けを実現し、送達システムを所定の位置に保持することができる。このような送達システムは、米国特許第5,879,691号(Sage1ら)、同5,891,453号(Sage1ら)、同5,894,017号(Sage1ら)、同5,989,569号(Dirkssingら)、同6,04

5, 811号(Dirksingら)、およびWO99/62472号に開示されている。

#### 【0004】

更に別 の方法は、歯列弓上にデンタルトレーを装着することを含む。トレーには、通常、全ての又は少なくとも一部の歯、および任意選択的に歯肉を収容する溝がある。幾つかの方法では、トレーは、患者の歯列弓に適合するように注文製造される。このようなトレーは、調製の時間を必要とするが、大量生産のトレーよりかなり改善されている。注文製造のトレーは、患者の口腔構造のアルギネット印象を取った後、印象から型を作ることによって作ることができる。トレーには、薬物を保持するための貯留器があつてもよい。トレーには、貯留器から薬物が近位遠位のうち少なくとも1つの方向、および歯肉の方向に流れるのを阻止するのに有用な支持部材があつてもよい。このように、デンタルトレーは、長時間、目的とする口腔構造に対する薬物を高濃度に維持する。このようなデンタルトレーは、国際特許公開WO00/09036およびWO00/44403に開示されている。

#### 【0005】

これまで述べてた様々な技術は、目的とする口腔構造に薬物を送達する有用な方法を提供するが、他のデバイスが探究されている。

#### 【0006】

##### 発明の概要

本発明は、典型的にはストリップの形状である、歯および歯ぐきなどの口腔構造に薬物を長時間送達し続けることができる新しいデバイスを提供する。本明細書で使用される場合、「長時間送達」は、バインダおよび/又は薬物が時間単位で口腔構造の近くに残存することを意味する。好都合なことに、本発明のデバイスは、デンタルトレーの使用に依存せず、治療の目的となる口腔構造上に直接適用することができる。

#### 【0007】

一態様では、本発明は、口腔構造を治療するための薬物を送達するデバイスを提供するが、このデバイスは、(a)複数の微小構造を備えた第1の表面を有する可撓性支持体と、(b)前記第1の表面の少なくとも一部および/又は前記微小構造の少なくとも一部に配置される薬物を含有するバインダを含む、又は本質的にそれらからなる。一実施形態では、バインダは粘着性があり、目的の口腔構造に接着して結合することができる。別の態様では、本発明は、デバイスおよびそれを使用するための使用説明書を備えたキットを提供する。本明細書で使用される場合、「口腔構造」は、歯および柔軟な組織を含む口の、又は口に関係する構造を意味する。

#### 【0008】

また、本発明は、口腔構造を治療するための様々な薬物を送達する方法を提供する。1つの代表的な方法は、以下の実施、即ち(a)第1および第2の表面を有する可撓性支持体を提供し、第1の表面は複数の微小構造を含み、(b)支持体の前記第1の表面の少なくとも一部および/又は前記微小構造の少なくとも一部に、薬物を含有するバインダを塗付し、予めコーティングされたストリップを得た後、(c)バインダが構造の近位にあり、支持体の第2の表面が頬側の近くにあるように、ストリップを口腔構造に適用することを含む、又は本質的にそれらからなる。バインダが口腔構造と直接接觸している場合、バインダは、そこに接着して結合できるように粘着性である。代替方法では、薬物を含有するバインダが、最初に口腔構造に塗付され、微小構造要素を含む支持体が、そのバインダに付けられる。

#### 【0009】

本発明の利点は、支持体に微小構造を使用することである。理論で裏付けられることを意図しないが、バインダは微小構造と相互に噛合うと、現在考えられている。微小構造は、それらの寸法、形状および位置によりバリア又は障害物を作り出し、目的の口腔構造からの薬物の流出を減少させる。また、微小構造は支持体に配置されると、非圧縮性空間として機能し、そのため薬剤を目的の口腔構造に付けた状態に保持することができる。このよ

うに、微小構造を使用しないデバイスと比較して、より長時間、口腔構造を薬剤に暴露する。この利点により、歯科の患者がデバイスを交換しなければならない回数が減少することになる。

#### 【0010】

本発明の別の利点は、全ての成分を生分解性、例えば、使用者の消化器系と適合性があるように配合することができる。この利点により、患者の治療に対する承諾が改善されるようになる可能性がある。この利点は、歯の漂白用途に特に有用となるであろう。

#### 【0011】

本発明の更に別の利点は、消費者にとって使用が容易であることである。本発明の製品は、担体から容易に取外され、デンタルトレーなど他の歯科用デバイスの使用を必要とすることなく、目的の口腔構造に直接装着することができるよう構成されてきた。また、頬側および舌側の歯の表面に薬剤を送達することができるよう、様々なタブで構成された。これは可撓性があり、使用者の口に適合するように、必要に応じて切り整えることができる。

#### 【0012】

図面を参照して、本発明を更に詳しく説明する。

#### 【0013】

これらの図は、観念的に描かれており、縮尺して図示したものではなく、単に説明を目的とし、限定的なものではない。

#### 【0014】

図1は、担体16に配置される薬物(図示せず)を送達するためのデバイス12、および任意選択的にタブ部分18を有するアセンブリ10を示す。デバイスは、可撓性支持部材20、および患者の口腔構造にデバイスを容易に配置するため、歯肉側に任意選択的にノッチ24を備えている。図示のように、デバイス12は、使用者が快適に装着するように、端部が丸くなっている、即ち、尖った端部又は角度がないことが好ましい。タブ部分18は、任意の形状とことができ、主に使用者が担体16からデバイス12を取り外すことを助ける機能をする。

#### 【0015】

図2に示すように、アセンブリ10には担体16がある。担体は、保管中にデバイス12およびバインダ14を保護する。担体は、また、使用者による適用を容易にすることができます、使用者は担体からデバイス12を単に剥離し、歯などの使用者の口腔構造に直接、デバイスを適用する。ポリエチレンテレフタレートフィルムなどのシリコーンコーティングされたポリエステルは、1つの代表的な有用な担体である。このような担体が使用される場合、当業者は、デバイス12と口腔構造との間の接着に影響を与える可能性のある、シリコーン又は剥離層として機能することができる他の材料を使いすぎないように注意することになる。担体は、バインダ層14を横切っておよびバインダ層14を越えて延びていることが好ましいが、必ずしもそうではない。

#### 【0016】

図2は、更に、デバイス12が可撓性支持部材20を有することを示している。微小構造22は、支持部材に一体連結されているのが示されており、支持部材20の第1の表面に配置されている。バインダ層14は、支持部材20の第1の表面の少なくとも一部に、および微小構造22に配置されている。デバイス12の全体の厚さは、概ね5mm未満であり、好ましくは1mm未満である。デバイス12は、バインダを塗付された状態で、使用者の口内で嵩張って、又は邪魔に感じられないように最小の厚さであることが好ましい。

#### 【0017】

図3は、歯科の患者の歯の一部に取付けられたデバイス12を示す。図示のように、デバイスは、頬側に取付けられて歯の前の部分を治療し、舌側に取付けられて歯の後ろの部分を治療することができる。このような治療では、デバイス12は、頬側と舌側とを連結するタブを備えることができる。使用に際して、タブは患者の歯のこう合表面の一部を覆うであろう。

10

20

30

40

50

**【 0 0 1 8 】**

図2に示されるように、デバイス12は支持体20および複数の微小構造22を備えている。一実施形態では、微小構造は、支持体20に一体連結されている。「一体連結されている」は、微小構造が、支持体が形成されるのと同時に形成されることを意味する。別の実施形態では、微小構造と支持体は、別々に形成される。

**【 0 0 1 9 】**

米国特許第5,152,917号(Piperら)は、本発明のデバイスの可撓性支持体を作る1つの方法を開示している。簡単な概要では、同特許で開示されている方法は、以下、即ち、(a)前駆体バインダを製造金型の外部表面にあるキャビティに導入し、かかるキャビティを充填する、(b)バインダが支持体の1つの主要な表面を濡らすように、充填されたキャビティを覆って製造金型の外部表面に支持体を導入し、中間体物品を形成する、(c)中間体物品が、製造の外部表面から外れる前に前駆体バインダを硬化させ、可撓性支持体を形成する、および(d)支持体を製造金型の表面から取外すなど、本発明用に適応させることができる。代替方法では、前駆体バインダは支持体に塗布された後、前駆体バインダが金型の外部表面と接触した状態で製造金型に導入されることにより、キャビティを充填する。可撓性の支持体が、前記方法により供給された後、薬物を含有する歯科用バインダを微小構造を備えた可撓性支持体に塗付する、即ち、コーティングすることができる。

**【 0 0 2 0 】**

別の実施形態では、微小構造は形成され、米国特許第5,500,273号(Holmesら)に記載の様々な方法を使用して支持体に取付けられ、例えば結合される。1つの方法では、前駆体バインダは、エンドレスベルトの形態である製造金型に供給される。一般に、製造金型には、ピラミッド形など幾つかの目的とする形状の複数のキャビティがある。前駆体バインダは、キャビティの少なくとも一部を充填する。次いで、前駆体バインダは、硬化ゾーンを通って移動するが、そこで前駆体バインダは、前駆体バインダを少なくとも一部硬化させるエネルギー源に暴露され固化したバインダを形成する。固化したバインダは、製造金型から離型され、複数の別々の微小構造を製造するように更に加工される。微小構造は、製造金型から取り出され、容器に捕集される。微小構造を薬剤を含有する歯科用バインダと混合した後、可撓性支持体にコーティングすることができる。この方法では、典型的には、微小構造は歯科用バインダ全体に不規則に分散される。或いはまた、微小構造を可撓性支持体の第1の表面に結合させる。続いて、バインダ層をその上にコーティングする。

**【 0 0 2 1 】**

支持部材20は、可撓性があり、バインダ、薬剤、および使用者と適合性があり、口腔構造に容易に適合する限り、様々な材料で作ることができる。好適な支持部材には、ポリマー、合成および天然織布、不織布、フォイル、紙、ゴム、およびこれらの組合せなどが挙げられる。これは、単一層構成であっても、多層構成であってもよい。支持部材として使用するのに好適なポリマーには、限定的ではないが、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチル、エチレン酢酸ビニル、エチレンビニルアルコール、およびこれらの組合せなどが挙げられる。好適な天然織布又は不織布には、カルボキシメチルセルロースなどの非毒性、水溶性、消化可能な材料などが挙げられる。

**【 0 0 2 2 】**

支持部材は、概ね厚さが約1mm未満であり、好ましくは厚さが約0.05mm未満であり、更に好ましくは厚さが約0.001~0.03mmである。これは、概ね幅が約20mm未満であり、好ましくは幅が約15mm未満であり、最も好ましくは幅が約10mm未満である。微小構造およびバインダが配置される基材となることに加えて、支持体は、唾液が目的の口腔構造から薬物を洗い流すことを防ぐバリアとして機能する。

**【 0 0 2 3 】**

本明細書で使用される場合、「微小構造」の用語は、様々な形状を有し、微小構造が突き出ている表面から測定した場合、高さが約0.005~1.5ミリメートル(約0.00

10

20

30

40

50

04~0.060インチ)の寸法を有する形態を意味する。各形態は、典型的には、互いに約0.01~1ミリメートル離れている。より長い、又はより短い微小構造を使用することができ、それらは、バインダおよび薬物の粘度、治療の性質、および治療される口腔構造などの要因に応じて様々な距離で離れていてもよい。微小構造は、規則正しい配列である、不規則に配置される又は視覚的に凸凹のある表面に見えるものとすることができます。少なくとも1つのロールに模様がある一連のエンボスロールを使用することによって、凸凹のある表面を実質的に平坦な支持材料に付与することができる。典型的には、エンボス加工段階中に、熱および/又は圧力が使用される。

#### 【0024】

好みの微小構造は、図2に表わされており、拡大頭部を有するシステム(マッシュルーム形状に類似)が、支持層20の第1の表面から外側に突き出ている。マッシュルーム形状の配列を形成する様々な製造プロセスは、米国特許第4,290,174号(Kal1eberg)、および同4,984,339号(Provostら)、WO94/23610およびWO98/30381、およびPCT/US97/15960に記載されている。微小構造を備えた好適な支持体の一例は、MN州セントポールのMinnesota Mining and Manufacturing Company(3M)製の製品番号CD-200のおむつ用テープなどのポリプロピレン製のマイクロ複製された機械的ファスナのフック側のダイ切削部分である。

#### 【0025】

微小構造の断面は、様々な幾何学的形状を有することができる。例えば、それは、長方形、円形、半円形、三角形、正方形、および六角形などとすることができます。また、微小構造は様々な形状を有していてもよい。例えば、円錐、先端を切った円錐、ロッド、ピラミッド、先端を切ったピラミッド、立方体、ガムドロップ、円柱、釘の頭、およびマッシュルーム形状の部材などとすることができます。

#### 【0026】

一般に、単位面積当りの微小構造の数は、1平方センチメートル当り約80~470(1平方インチ当り約500~3000)の範囲である。好適な数の一例は、1平方センチメートル当り約150(1平方インチ当り約900)である。しかし、特定の状況では、微小構造の数は大きい方が又は小さい方が最適な場合がある。最適な数は、バインダおよび薬物の性質などの要因に依存する場合がある。

#### 【0027】

バインダ層は、口腔構造を治療するのに有用な薬物又は有効成分を含有する。薬物をバインダ層全体に分散させることができる。或いはまた、薬物をバインダ層の1表面に塗付することができる。後者の場合、有用な薬物である過酸化カルバミドを粉体の形状で供給することができる。バインダ層を微小構造化された表面のある支持体に塗付、例えばコーティングした後、過酸化カルバミドをバインダの露出面に塗付、例えば、散布する又はエアロゾルにして散布することができる。薬物は、利用可能なバインダ層表面領域の約10%~90%、好ましくは約25%~75%を覆う。

#### 【0028】

一実施態様では、バインダ層は、微小構造間の空隙を満たして覆い、本発明のデバイスが口腔構造に適用される時、バインダが口腔構造と接触するようにフィルムを形成する。この場合、バインダ層は、目的の口腔構造に結合するように接着性(例えば、粘着性)を有する。使用に際して、本発明のデバイスは、唾液などの水に暴露され、バインダ層はこのような条件下で構造に貼付する。

#### 【0029】

軽く触れ、短時間の接触を必要とする「フィンガーアピール」テスト(finger appeal test)でバインダ層の粘着性を定性的に評価し、1~5の値を割り当てることができるが、ここで1=非粘着性、1.5=極低粘着性、2=低粘着性、2.5=低~中程度の粘着性、3=中程度の粘着性、3.5=中~高程度の粘着性、4=高粘着性、および5=極高粘着性である。この尺度で、米国MN州セントポール、Minnesota

10

20

30

40

50

ta Mining and Manufacturing Co. (3M) 製のSCO TCH MAGIC 透明テープの評価は、5である。バインダ層は、前記尺度を使用して、3を上回る、好ましくは4を上回る粘着性を有する。1つの好ましい実施態様では、フィンガーアピールテストを受けた時、バインダ層は、粘着破壊がほとんどないか、全くなく、即ち、バインダの割れほとんどないか、全くない。別の好ましい実施形態では、バインダ層は接着剤層であり、ゲルではない。

## 【0030】

別の実施形態では、バインダ層は微小構造間の空隙の少なくとも一部を充填するが、必ずしもそれらを覆わない。この場合、バインダ層は、接着性を有しても、有していないてもよい。パターン化接着剤をバインダと組合させて使用することができる。パターン化接着剤を担体から微小構造に、典型的にはその先端部に転移させることができる。有用なパターン化接着剤は、米国特許第5,344,681号(Calhounら)および5,449,540号(Calhounら)に開示されている。10

## 【0031】

米国特許第5,344,681号は、反対側にある2つの平行な表面を持つ担体を有する接着剤転移テープを開示している。第1の表面には、一連の凹部がある。接着剤、好ましくは感圧接着剤は、凹部に配置され接着剤のセグメントとなる。実質的に接着剤がない領域がこのセグメントを取囲む。一般に、パターン化接着剤を作る方法には、以下の段階が含まれる。シリコーン(ポリシロキサン)をベースにしたコーティング剤などの剥離剤で(両面を)コーティングされたフィルムウェブ(例えば、厚さ0.1mmのポリエチレンフィルム)が用意される。接着剤と接触することになる第1の側の剥離剤濃度は、第2の側の剥離剤濃度と異なっていることが好ましい。フィルムを一連のローラーに供給してフィルムをエンボス加工し、成形された凹部(例えば、ダイヤモンド形)を作り出す。実施例4に開示されている一実施形態は、先端を切った4面のピラミッドを有し、凹部の奥行きは約0.13mmであり、上面および底面の正方形の寸法は、それぞれ約0.65mmおよび0.35mmである。次いで、剥離剤の入っている凹部は、接着剤の溶液で、又は更に好ましくは溶媒を含まない硬化性接着剤でコーティングされる。接着剤を乾燥および/又は硬化させる。ここで個々のセグメントに入っている接着剤を積層段階で微小構造に転移させることができる。凹部の内側の剥離コーティング剤のため、接着剤は容易に微小構造に転移する。接着剤のセグメントは見当が合っている、即ち、全ての微小構造と一致している必要はない。本発明の実施では、接着剤の一部が転移すれば十分である。米国特許第5,344,681号は、シリコーン、ポリオレフィン、ポリウレタン、ポリエステル、アクリル、ゴム樹脂、およびポリアミドなど、広範多種のコーティング可能な感圧接着剤を本発明に使用することができることを開示している。特定の接着剤は、第5,344,681号特許、6段落、36~58行に開示されている。2030

## 【0032】

バインダ層は、使用者と生体適合性のある組成物を有し、接着性があるため目的とする口腔構造に直接取付けることができる。アクリル酸、シリコーンベースのポリ尿素、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、ウレタン、およびこれらの組合せを含むバインダ層が最も好ましい。アクリル酸、アクリレート、メタクリレート、およびこれらの組合せを含むバインダ層が特に好ましい。様々な機構でバインダ層を活性化させる、即ち、薬物を放出することができる。バインダ層を活性化させる好ましい機構には、光、熱、水、圧力およびこれらの組合せが含まれる。バインダ層を活性化させる最も好ましい機構には、水、圧力およびこれらの組合せが含まれる。40

## 【0033】

バインダ層として有用な特に好ましい接着剤は、湿潤密着型感圧接着剤(PSA)を開示している米国特許出願第09/367,455号に開示されている。このPSAは、非毒性であり、犬の乾いた上部歯肉組織でin vivo生体接着性を試験した。

## 【0034】

好ましい実施形態では、湿潤密着型PSAは、微小構造と接触するように可撓性支持体に

10

20

30

40

50

直接コーティングされる。次いで、薬物を露出した P S A 表面に塗付することができる。この P S A は、( a ) モノマーが単独重合された時 T g が約 10 ℃ 未満である(メタ)アクリレートエステルモノマー(便宜上、成分「A」と表示)を約 30 ~ 70 重量部、( b ) 親水性酸性モノマー(便宜上、成分「B」と表示)を約 70 ~ 30 重量部、および( c ) 成分( a ) + ( b ) の合計を 100 部として約 10 ~ 100 部の非反応性可塑化(便宜上、成分「C」と表示)剤からの、溶媒不含重合生成物を含む。P S A は、湿潤状態の基材表面に粘着する。「感圧接着剤」の用語は、以下の特性、即ち、( 1 ) 強度の、および永久の粘着性、( 2 ) 指の圧力以下でも粘着すること、( 3 ) 基材を保持する十分な能力、および( 4 ) 基材からきれいに取外されるのに十分な粘着強度、を有する粘弾性材料のことを言う。「湿潤密着型接着剤」は、少なくとも部分的に水に暴露された基材に粘着される時、P S A 特性を示す材料のことを言う。湿潤密着型接着剤は、乾燥状態で感圧接着性を示しても、又は示さなくてもよい。また、P S A を調製する様々な方法が、同出願に開示されている。

10

20

30

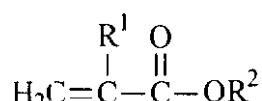
## 【 0 0 3 5 】

使用される全ての方法が、有機溶媒、又は水などの水性反応媒体を、使用しない場合でも、その使用を減少させることが好都合である。薬物の多くは水で活性化されるため、溶媒を使用せず処理することにより、薬物を尚早に活性化させることなく薬物を接着剤に直接添加することが可能になるであろう。しかし、薬物を劣化させる条件を使用すべきではない。薬物の安定性を知る当業者は、薬物の効力を維持するように処理条件を選択することができる。湿潤密着型接着剤を調製するのに使用する成分を以下で詳細に検討する。

## 【 0 0 3 6 】

「A」成分では、湿潤密着型接着剤は、非三級アルキルアルコールの(メタ)アクリレートエステルからなる群より選択される少なくとも 1 つの 1 官能性不飽和モノマーを含有する。アリル基の炭素数は、好ましくは約 4 ~ 12、更に好ましくは約 4 ~ 8 である。好ましい(メタ)アクリレートモノマーは、以下の一般式(I)、

## 【 化 1 】



式 (I)

を有し、式中 R<sup>1</sup> は H 又は C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> であり、後者は(メタ)アクリレートモノマーがメタアクリレートモノマーである場合に対応する。R<sup>2</sup> は、直鎖状又は分岐炭化水素基から広範に選択され、1 つ以上のヘテロ原子を含んでもよい。炭化水素基中の炭素原子の数は、好ましくは約 4 ~ 12、更に好ましくは約 4 ~ 8 である。

40

## 【 0 0 3 7 】

本発明で有用な、好適な(メタ)アクリレートモノマーの例には、限定的ではないが、n - ブチルアクリレート、デシルアクリレート、2 - エチルヘキシルアクリレート、ヘキシリーカリレート、イソアミルアクリレート、イソデシルアクリレート、イソノニルアクリレート、イソオクチルアクリレート、ラウリルアクリレート、2 - メチルブチルアクリレート、4 - メチル - 2 - ペンチルアクリレート、エトキシエトキシエチルアクリレート、およびこれらの混合物などが挙げられる。n - ブチルアクリレート、2 - エチルヘキシルアクリレート、イソオクチルアクリレート、ラウリルアクリレート、およびこれらの混合物が特に好ましい。

## 【 0 0 3 8 】

「B」成分では、湿潤密着型接着剤は、限定的ではないが、エチレン性不飽和カルボン酸

50

、エチレン性不飽和スルホン酸、エチレン性不飽和ホスホン酸、およびこれらの混合物から選択されるものを含む、親水性酸性コモノマーを含有する。このような化合物の例には、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、フマル酸、クロトン酸、シトラコン酸、マレイン酸、-カルボキシエチルアクリレート、2-スルホエチルメタクリレート、スチレンスルホン酸、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、ビニルホスホン酸など、およびこれらの混合物から選択されるもの等が挙げられる。(メタ)アクリレート感圧接着剤を補強するのに有用性、および有効性があるため、特に好ましい親水性酸性モノマーは、エチレン性不飽和カルボン酸であり、最も好ましいのはアクリル酸である。

## 【0039】

(メタ)アクリレートモノマーおよび親水性酸性モノマーと共に重合可能な少量のモノマーを使用することができる。このようなモノマーの例には、(メタ)アクリルアミド、ビニルエステル、およびN-ビニルラクタムが挙げられる。

## 【0040】

共重合可能な混合物は、重量合計を100部として、少なくとも1つの(メタ)アクリレートモノマーを約30~70、好ましくは35~65、更に好ましくは約40~60重量部、および親水性酸性モノマーを約70~30、好ましくは65~35、更に好ましくは約60~40重量部含む。

## 【0041】

湿潤密着型接着剤に使用するのに選択される可塑剤(「C」成分)は、幾つかの特性を有する。(メタ)アクリレートモノマーおよび親水性酸性モノマーは、非相溶性の共反応体であり、溶媒又は水性反応媒体がなければ、あまり相互重合することができない。従って、相溶性可塑剤が重合中に存在し、共反応体の重合媒体の役割をすることが重要である。

## 【0042】

可塑剤は、また、レオロジーを調整し、湿潤密着型接着性を有する材料にコポリマーを変化させるため、可塑剤はポリマーと相溶性を有していなければならない。組成物から相当の可塑剤が浸出、又は移行すると、湿潤密着型接着性が失われる場合がある。

## 【0043】

有用な可塑剤は、モノマーと混合されると相分離しない。「層分離」は、示差走査熱量計で、湿潤密着型接着剤中の純粋な可塑剤に対して、溶融又はガラス転移温度などの検出可能な熱転移を見い出すことができることを意味する。接着平衡又は温度の影響による少量の分離など、湿潤密着型接着剤からの又は湿潤密着型接着剤全体にわたる可塑剤の幾分の移行を認容することができるが、可塑剤は湿潤密着型組成物と可塑剤との間の相分離の程度まで移行しない。また、可塑剤の湿潤密着型接着剤との相溶性を、可塑剤およびコモノマーの化学的性質によって決定することができる。例えば、ポリエーテル主鎖をベースにしたポリマー可塑剤(ポリエチレングリコールなど)は、特に、アクリル酸などのより高濃度の酸性コモノマーを使用する場合、ポリエステル可塑剤より相溶性があると観測されている。

## 【0044】

可塑剤は、非揮発性である。可塑剤は、重合反応下で存在し、且つ安定であり、重合媒体の役割をしなければならない。湿潤密着型接着性を維持するため、可塑剤が存在し、重合した湿潤密着型接着剤からあまり蒸発してはならない。

## 【0045】

可塑剤は、非反応性であり、反応を妨げたり、又は(メタ)アクリレートモノマーと親水性酸性モノマーとの重合に干渉する。従って、アルリレート官能性、メタクリレート官能性、スチレン官能性、又は他のエチレン性不飽和フリーラジカル反応性官能基を有する可塑剤は使用されない。非反応性可塑剤は、また、重合反応の阻害又は遅延、および/又は、可塑剤が連鎖移動剤又は連鎖停止剤の役割をする場合に起こり得る、最終ポリマー構造の変化を減少させる。このような望ましくない効果は、これらの可塑剤の存在下で重合する材料の性能および安定性に悪影響を与える場合がある。また、連鎖停止により、残留揮発性物質が多い(即ち、コモノマーの転換が低くなる)という望ましくない結果になる場

10

20

30

40

50

合がある。

**【0046】**

特に有用な可塑剤には、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポリエチレングリコールなどの重量平均分子量が約150～5,000の、好ましくは約150～1,500のポリアルキレンオキシド；PYCAL94(ICI Chemicalから市販のポリエチレンオキシドのフェニルエーテル)などのアルキル又はアリール官能基を有するポリアルキレンオキシド；Benzoflex400(Velsicol Chemicalsから市販されているポリプロピレングリコールジベンゾエート)などのベンゾイル官能基を有するポリエーテル、およびポリエチレンオキシドのモノメチルエーテル、およびこれらの混合物などが挙げられる。

10

**【0047】**

可塑剤は、((メタ)アクリレートモノマーおよび親水性酸性コモノマー100部当りの重量部で)約10～100pph、好ましくは約30～100pphの量で使用することができる。使用される可塑剤の量は、重合可能な混合物中に使用される(メタ)アクリレートモノマーおよび親水性酸性モノマーの種類および比率、使用される可塑剤の化学的種類および分子量に依存する。

**【0048】**

フリーラジカル開始剤を添加し、(メタ)アクリレートモノマーおよび酸性モノマーの重合を助けることが好ましい。使用される開始剤の種類は、重合プロセスによって変わる。モノマーの重合に有用な光開始剤には、ベンゾインメチルエーテル又はベンゾインイソブロピルエーテルなどのベンゾインエーテル、2-メチル-2-ヒドロキシプロピオフェノンなどの置換ベンゾインエーテル、2-ナフタレンスルホニルクロリドなどの芳香族スルホニルクリリド、および1-フェニル-1、1-プロパンジオン-2-(o-エトキシカルボニル)オキシムなどの光活性化オキシドなどが挙げられる。市販の光開始剤の一例は、IRGACURE651(Ciba-Geigy Corporationから市販されている、2,2-ジメトキシ-1,2-ジフェニルエタン-1-オン)である。一般に、光開始剤は、重合可能なモノマーの重量を基準にして約0.005～1重量パーセントの量で存在する。好適な熱開始剤の例には、AIBN(2,2-アゾビス(イソブチルニトリル))、3級ブチルヒドロペルオキシドなどのヒドロペルオキシド、ベンゾイルペルオキシドおよびシクロヘキサンペルオキシドなどのペルオキシドなどが挙げられる。

20

**【0049】**

得られる接着剤の分子量を制御するように、反応には、任意選択的に連鎖移動剤を使用することも含まれる。好適な連鎖移動剤には、四臭化炭素などのハロゲン化炭化水素、ラウリルメルカプタン、ブチルメルタブタン、エタンチオール、イソオクチルチオグリコレート(IOTG)、2-エチルヘキシルチオグリコレート、2-エチルヘキシルメルカブトプロピオネート、2-メルカブトイミダゾール、および2-メルカブトエチルエーテル、およびこれらの混合物などの硫黄化合物などが挙げられる。

30

**【0050】**

有用な連鎖移動剤の量は、目的とする分子量および連鎖移動剤の種類によって変わる。連鎖移動剤は、典型的には、総モノマー100部当り、約0.001部～10、好ましくは約0.01～0.5、更に好ましくは約0.02～0.20重量部の量で使用される。

40

**【0051】**

PSAを調製する1つの代表的な方法は、以下の実施、即ち、(a)成分A、B、およびCを含む溶媒を含まない重合可能な混合物を混合すること、および(b)溶媒を含まない重合可能な混合物を重合させ、湿潤状態の基材表面に粘着するPSAを形成することを必要とする。

**【0052】**

PSAを調製する別のある方法は、以下の実施、即ち、(a)成分A、B、およびCを含む溶媒を含まない重合可能な混合物を混合すること、(b)溶媒を含まない重合可能な混合物をパッケージ材料に封入すること、および(c)溶媒を含まない重合可能な混合物を重合

50

させ、湿潤状態の基材表面に粘着する感圧接着剤を形成するのに十分な放射線に、封入した重合可能な材料を暴露させること、を必要とする。

#### 【0053】

米国特許第4,619,979号および同4,843,134号に記載されている連続フリーラジカル重合方法、米国特許第5,637,646号に記載されているバッチ反応器を使用する本質的に断熱的な重合方法、および米国特許第5,804,610号に記載されているパッケージされた重合可能な混合物を重合させるために記載されている方法などの溶媒を使用しない他の重合方法で湿潤密着型接着剤を調製してもよい。湿潤密着型接着剤を調製する様々な方法の詳細な説明を米国特許出願第09/367,455号に見い出すことができる。10

#### 【0054】

バインダ層として有用な更に別の接着剤は、米国特許第5,670,557号(Dietzら)および同5,674,561号に開示されている。この特許は、PSTC-1試験に従い清浄なガラス試験プレート上で測定した時、少なくとも3ニュートン/100mmの剥離粘着性を有する、重合したマイクロエマルジョンPSA開示している。PSAは、疎水性PSAポリマーの連続相および親水性ポリマーの連続相を有する。この接着剤は、他の用途の中でも、生物医学的デバイス、皮膚用被覆材、および薬剤送達デバイスに使用するのに好適である。PSTC-1は、「単一コーティングされたテープ180°の角度に対する剥離粘着性(Peel Adhesion for Single Coated Tapes 180° Angle)」と題され、イリノイ州、Pressure Sensitive Adhesive Tape Council of Chicagoから入手可能である。この接着剤の無水配合物が好ましい。20

#### 【0055】

薬物は、口腔構造に目的とする変化を引き起こすことができる、有効な化合物又は組成物を含有する。代表的な目的とする変化には、ホワイトニング、しみの漂白、しみの除去、再石灰化してフルオロアパタイトを形成すること、プラークの除去、歯石の除去などが挙げられる。好適な薬物の例には、限定的ではないが、過酸化水素、過酸化カルバミド、フッ化ナトリウム、モノリン酸ナトリウム、ピロリン酸塩、クロロヘキシジン、ポリリン酸塩、トリクロサン、酵素、およびこれらの組合せなどが挙げられる。他の有用な薬物には、抗炎症剤、抗菌剤、および例えば歯周炎治療など柔軟組織の疾患を治療するための他の試剤などが挙げられる。30

#### 【0056】

通常のおよび有用な歯科用漂白剤は、約10重量%~16重量%の過酸化カルバミド(過酸化水素尿素、過酸化尿素、過酸化水素カルバミド(hydrogen peroxide carbamide)、およびペルヒドロール尿素などとも呼ばれる)を含有する。Marion LaboratoriesからGLY-OXIDE、およびReed and CarnickからPROXIGELとして入手可能な約10%の過酸化カルバミドを含有する、処方箋なしの組成物も本発明で有用である。

#### 【0057】

薬物は、バインダ層および支持部材と相溶性がなければならない。薬物は、また、保管中にバインダ中で安定でなければならない。幾つかの実施形態では、薬物は、例えば使用者の口内に存在する唾液などの水で活性化される場合がある。40

#### 【0058】

使用者には、本発明のデバイスを目的とする口腔構造に適用するのに利用可能な幾つかの選択があり、これらは全てデンタルトレーを使用することなく行うことができる。好ましい方法では、デバイスは、実質的に図2に示されるように供給される。使用者は単に、担体16を担体を剥離し、図3に示すように、デバイスを目的とする口腔構造30に直接適用する。デバイスは、歯の漂白などの目的とする効果を受ける時間、口腔構造に付けたままである。適用時間後、使用者は、単にデバイス12の残存部を除去し、捨てる。

#### 【0059】

別の方法では、デバイス12は、バインダのない担体16上で供給される。デバイスを使用する準備ができるまで、接着剤層（例えば、両面感圧テープ）を使用して2つの構成要素を付着させることができる。使用の際に、使用者は、例えば漂白溶液を含有するペーストなどの薬物を含有するバインダを、ペーストが微小構造と直接接触するように、デバイス12に塗布する。この手法では、ペーストは接着性を有していなければならない。有用なペーストは、プロピレングリコール、グリセロール、カルバポールなどのシックナー、過酸化カルバミドなどの薬物又は有効成分を含有する。

【0060】

本書類中に特に記載されていない任意の要素又は品目がない状態で、本発明を好適に実施してもよい。

10

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の1つの代表的な実施形態の斜視図である。

【図2】

図1の線2-2に沿った断面図である。

【図3】

本発明のデバイスを取り付けた隣接する歯を示す、断面図である。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
18 April 2002 (18.04.2002)

PCT

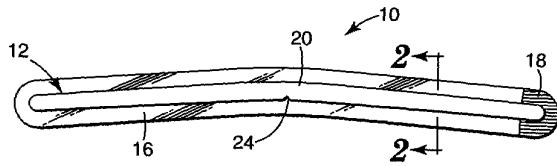
(10) International Publication Number  
WO 02/30396 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 9/00. (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US01/05022
- (22) International Filing Date: 16 February 2001 (16.02.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/685,177 10 October 2000 (10.10.2000) US
- (71) Applicant: 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY (US/US); 3M Center, Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).
- (72) Inventor: BURGIO, Paul, A., Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).
- (74) Agents: SKOLNICK, Steven, E. et al.; Office of Intellectual Property Counsel, Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (Published:  
— with international search report



(54) Title: MEDICATION DELIVERY DEVICES

WO 02/30396 A1



(57) Abstract: A device for delivering medicaments to oral structures contains a flexible backing having a plurality of microstructures protruding from one surface of the backing, and a binder layer containing medicaments disposed on the backing and/or microstructures. Because the device contains microstructures that form obstacles or barrier that minimize the flow of medicaments away from the target oral structure, the medicaments stay at the desired longer thereby being more effective at treating the oral structure. One particularly useful application of the inventive device is for whitening teeth.

WO 02/30396

PCT/US01/05022

**MEDICATION DELIVERY DEVICES**5    **Field of Invention**

This invention pertains to devices useful for delivering medicaments to oral structures for a prolonged time. In particular, the device has a binder containing medicaments, the binder having adhesive properties and being disposed on a backing containing a plurality of microstructures.

10

**Background**

Many methods are available to deliver medication or actives to a dental patient's teeth and/or the gum tissues (i.e., gingiva). One method involves applying medication directly to teeth surface by use of a brush or swab. This method provides advantages such as relatively low expense and can be done by the patient. It has a major disadvantage, however, because the medication typically does not remain on the oral structures for a significant length of time. The medication contact time varies and may depend on factors such as the medication viscosity and the presence of saliva. Medication effectiveness can be reduced when it is removed prematurely from the oral structure intended for treatment.

15

Another method uses a delivery system containing a strip of material having medicaments, typically a tooth whitening substance, applied to the strip. In use, a user places the delivery system on teeth surface such that the whitening substance contacts the teeth surface. The substance can provide adhesive attachment between the strip of material and the teeth surface to hold the delivery system in place. Such delivery systems are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,879,691 (Sagel et al.); 5,891,453 (Sagel et al.); 5,894,017 (Sagel et al.); 5,989,569 (Dirksing et al.); 6,045,811 (Dirksing et al.); and WO 99/62472.

Yet another method involves placing a dental tray over the dental arch. The tray usually contains a channel that receives all or at least a portion of the teeth and optionally the gingiva. In some methods, the trays are custom-made to improve the fit to the patient's dental arch. Such trays require preparation time but represent a significant improvement over mass-produced trays. The custom-made trays can be made by taking

WO 02/30396

PCT/US01/05022

an alginate impression of the patient's oral structure and then making a model from the impression. The trays may contain reservoirs for holding the medicaments. The trays may contain support members useful for resisting the flow of medication from the reservoir in at least one of a mesial-distal direction and a gingival direction. In this way, 5 the dental tray maintains a high concentration of the medicaments to the desired oral structure for an extended period of time. Such dental trays are disclosed in publications WO 00/09036 and WO 00/44403.

While the various technologies discussed thus far provide useful methods for delivering medicaments to desired oral structures, other devices are sought.

10

#### Summary

The present invention provides a new device, typically in the form of a strip, capable of maintaining prolonged delivery of medicaments to oral structures, such as teeth and gums. As used herein, "prolonged delivery" means that the binder and/or 15 medicaments remain near the oral structure on the order of hours. Advantageously, the inventive device does not rely on the use of a dental tray and can be applied directly on the oral structure targeted for treatment.

In one aspect, the invention provides for a device delivering medicaments for treating oral structures, the device comprising or consisting essentially of (a) a flexible 20 backing having a first surface containing a plurality of microstructures; and (b) a binder containing medicaments disposed on at least a portion of said first surface and/or at least a portion of said microstructures. In one embodiment, the binder is tacky so as to be able to bond adhesively to the target oral structures. In another aspect, the invention provides a kit containing the device and instructions for using it. As used herein, "oral structure" 25 means structures of or relating to the mouth, including teeth and soft tissues.

The invention also provides for various methods of delivering medicaments for treating oral structures. One illustrative method comprises or consists essentially of the following acts: (a) providing a flexible backing having a first and second surfaces, the first surface comprising a plurality of microstructures; (b) applying a binder containing 30 medicaments to at least a portion of said first surface of the backing and/or to at least a portion of the microstructures to yield a precoated strip; then (c) applying the strip to oral structures such that the binder is proximal to the structures and the second surface of the

WO 02/30396

PCT/US01/05022

backing lies near the buccal side. When binder lies in direct contact with the oral structure, the binder is tacky so that it can adhesively bond thereto. In an alternative method, the binder containing medicaments is first applied to the oral structures and a backing comprising microstructure elements is applied to the binder.

5 An advantage of the present invention is the use of microstructures on the backing. Without intending to be bound by theory, it is currently believed that the binder becomes interlocked with the microstructures. The microstructures, by virtue of their size, shape, and location, create barriers or obstacles to reduce the flow of the medicaments away from the target oral structure. The microstructures when disposed on the backing, also  
10 functions as a non-compressible space thereby allowing the medicament to be retained against the target oral structure. In this way, the oral structures are exposed to the medicaments for a longer period of time than compared to devices that do not use microstructures. This advantage translates in a reduction in the number of times a dental patient needs to change the device.

15 Another advantage of the present invention is that all the components can be formulated to be biodegradable, e.g., compatible with the user's digestive system. This advantage could possibly lead to improved patient compliance to treatment. This advantage would be particularly useful for tooth bleaching applications.

Yet another advantage of the present invention is the ease of use to the consumer.  
20 The inventive product has been constructed so that it can be easily removed from a carrier and placed directly on the target oral structures without the need of using other dental devices, such as dental trays. It has also been constructed with various tabs to allow medicament delivery to the buccal and the lingual tooth surfaces. It is flexible and can be trimmed as necessary to fit the user's mouth.

25

#### Brief Description of the Drawings

The invention will be further described with reference to the drawing wherein:  
Fig. 1 is a perspective view of one illustrative embodiment of the invention;  
Fig. 2 is a cross-sectional view taken along line 2—2 of Fig. 1; and  
30 Fig. 3 is a cross-sectional view showing adjacent teeth having the inventive device attached thereto.

WO 02/30396

PCT/US01/05022

These figures are idealized, not drawn to scale, and are intended merely to be illustrative and non-limiting.

Detailed Description

5 Fig. 1 shows an assembly 10 having a device 12 for delivering medicaments (not shown) disposed on a carrier 16 and optionally a tab portion 18. The device contains a flexible backing member 20 and optionally a notch 24 on the gingival side for easy alignment of the device to the patient's oral structures. As shown, the device 12 preferably has rounded edges, i.e., no sharp edges or angles, so as to provide a comfortable  
10 fit for the user. The tab portion 18 can be of any shape and functions mainly to aid the user to remove the device 12 from the carrier 16.

As shown in Fig. 2, the assembly 10 contains a carrier 16. The carrier protects the device 12 and the binder 14 during storage. The carrier also allows for ease of application by the user, who simply peels the device 12 from the carrier and apply the device directly  
15 to the user's oral structures, such as teeth. A silicone coated polyester, such as polyethylene terephthalate film, is one illustrative useful carrier. If such a carrier is used, one skilled in the art will take care so as not to use too much silicone or other materials capable of functioning as a release layer, which may affect the adhesion between the device 12 and the oral structure. The carrier preferably, but not necessarily, extends across  
20 and past the binder layer 14.

Fig. 2 further shows that the device 12 has a flexible backing member 20. Microstructures 22, shown to be integrally connected to the backing member, are disposed on a first surface of the backing 20. The binder layer 14 is disposed on at least a portion of the first surface of the backing 20 and on the microstructures 22. The total thickness of  
25 the device 12 is generally less than 5 mm, preferably less than 1 mm. Preferably, the device 12, with binder applied, is of minimal thickness so as not to feel bulky or obtrusive in the user's mouth.

Fig. 3 shows the device 12 attached to a portion of the dental patient's teeth. As shown, the device can be attached to the buccal side, treating the front portion of the teeth  
30 and the lingual side, treating the back portion of the teeth. For such treatment, the device 12 can contain a tab that connects the buccal and lingual side. In use, the tab would cover a portion of the biting surface of the patient's teeth.

WO 02/30396

PCT/US01/05022

As shown in Fig. 2, the device 12 includes a backing 20 and a plurality of microstructures 22. In one embodiment, the microstructures are integrally connected to the backing 20. By "integrally connected," it is meant that the microstructures are formed at the same time the backing is formed. In another embodiment, the microstructures and the backing are formed separately.

U.S. Patent No. 5,152,917 (Piper et al.) discloses one method of making the flexible backing of the inventive device. In brief summary, the method disclosed therein can be adapted for this invention as follows: (a) introducing a precursor binder into cavities contained on an outer surface of a production tool to fill such cavities; (b) introducing a backing to the outer surface of the production tool over the filled cavities such that the binder wets one major surface of the backing to form an intermediate article; (c) curing the precursor binder before the intermediate article departs from the outer surface of the production tool to form a flexible backing; and (d) removing the backing from the surface of the production tool. In an alternative method, the precursor binder is applied to the backing and then introduced to the production tool with the precursor binder in contact with the outer surface of the tool thereby filling the cavities. After the flexible backing is supplied by the foregoing methods, a dental binder containing medicaments can be applied, e.g., coated, on the flexible backing containing microstructures thereon.

In another embodiment, the microstructures are formed and attached, e.g., bonded, to the backing using various methods described in U.S. Patent No. 5,500,273 (Holmes et al.). In one method, a precursor binder is fed to a production tool, which is in the form of an endless belt. The production tool, in general, contains a plurality of cavities in some desired shape, such as pyramids. The precursor binder fills at least a portion of the cavities. The precursor binder then travels through a curing zone where it is exposed to an energy source to at least partially cure the precursor binder to form solidified binder. The solidified binder is released from the production tool and further processed so as to produce a plurality of separate microstructures. The microstructures are removed from the production tool and collected in a container. The microstructures can be mixed with a dental binder containing medicaments and then coated on a flexible backing. Under this method, the microstructures are typically randomly dispersed throughout the dental binder. Alternatively the microstructures are bonded to a first surface of the flexible backing. Subsequently, a binder layer is coated thereon.

WO 02/30396

PCT/US01/05022

The backing member **20** can be made of various materials so long as it is flexible, compatible with the binder, medicaments, and the user, and easily conforms to the oral structure. Suitable backing members include polymers, synthetic and natural wovens, non-wovens, foil, paper, rubber, and combinations thereof. It may have a single or multi-layer construction. Suitable polymers for use as the backing member include, but are not limited to, polypropylene, polyethylene, polyester, ethylene vinyl acetate, ethylene vinyl alcohol, and combinations thereof. Suitable natural wovens or non-wovens include non-toxic, water-soluble, digestible materials, such as carboxymethylcellulose.

The backing member is generally about less than 1 mm thick, preferably less than 10 about 0.05 mm thick, and more preferably about 0.001 to 0.03 mm thick. It is generally less than about 20 mm wide, preferably less than about 15 mm wide, and most preferably less than about 10 mm wide. In addition to providing a substrate upon which the microstructures and binder are disposed, the backing also functions as a barrier that prevents saliva from washing the medicaments away from the target oral structure.

15 The term "microstructure," as used herein, means a feature having varying shapes and having dimensions of about 0.005 to 1.5 millimeter (about 0.0004 to 0.060 inch) in height, as measured from the surface from which the microstructures project. Each feature is typically separated from one another about 0.01 to 1 millimeter. Longer or shorter microstructures can be used and they may be separated at different distances, depending 20 on factors such as the viscosity of the binder and medicaments, the nature of the treatment, and the oral structure being treated. The microstructures can be an ordered array, randomly placed or appear visually as a roughened surface. A roughened surface can be imparted to a substantially flat backing material through the use of a series of emboss rolls, where at least one of the rolls contains a pattern. Typically heat and/or pressure is 25 used during the embossing step.

A preferred microstructure is illustrated in Fig. 2 where a stem having enlarged head (similar to a mushroom) projects outwardly from a first surface of the backing layer **20**. Various manufacturing processes for forming the mushroom-like array are described in U.S. Patent Nos. 4,290,174 (Kalleberg) and 4,984,339 (Provost et al.), 30 WO 94/23610 and WO 98/30381, and PCT/US97/15960. An example of a suitable backing containing microstructures is a die-cut section of the hook side of a polypropylene

WO 02/30396

PCT/US01/05022

micoreplicated mechanical fastener, such as product number CD-200 diaper tape from Minnesota Mining and Manufacturing Company (3M), St. Paul, MN.

The microstructures can have a variety of geometric shapes in cross section. For example, it can be rectangular, circular, semi-circular, triangular, square, hexagonal, and 5 the like. The microstructures may also have a variety of shapes. For example, it can be cones, truncated cones, rods, pyramids, truncated pyramids, cubes, gumdrops, cylinders, nail heads, mushroom shaped members and the like.

In general, the number of microstructures per unit area is in the range of about 80 to 470 per square centimeter (about 500 to 3000 per square inch). An example of a 10 suitable number is about 150 per square centimeter (about 900 per square inch). A higher or lower number of microstructures, however, may be optimal in certain circumstances. The optimal number may depend on factors such as the nature of the binder and medicaments.

The binder layer contains medicaments or active ingredients useful for treating the 15 oral structures. The medicaments can be dispersed throughout the binder layer. Alternatively, it can be applied to one surface of the binder layer. In the latter case, carbamide peroxide, a useful medicament, can be supplied in powder form. After the binder layer is applied, e.g., coated, on to the backing containing microstructured surfaces, the carbamide peroxide can be applied, e.g., sprinkled or aerosolized, to the exposed 20 surface of the binder. The medicament covers from about 10% to 90%, preferably from about 25% to 75% of the available binder layer surface area.

In one embodiment, the binder layer fills the vacancies between the 25 microstructures and covers them, forming a film so that the binder becomes in contact with the oral structure when the inventive device is applied thereto. In this case, the binder layer has adhesive properties (e.g., tack) for it to bond to the target oral structures. In use, the inventive device is exposed to water, such as saliva, and the binder layer attaches to the structures under such conditions.

The tack of the binder layer can be assessed qualitatively by a "finger appeal" test involving a light touch and short contact time, and assigned a value of 1 through 5, where 30 1=tack free, 1.5=very low tack, 2=low tack, 2.5=low-to-medium tack, 3=medium tack, 3.5=medium-to-high tack, 4=high tack, and 5=very high tack. On this scale, SCOTCH MAGIC transparent tape from Minnesota Mining and Manufacturing Co. (3M), St. Paul,

WO 02/30396

PCT/US01/05022

MN, USA has a rating of 5. The binder layer has a tack of above 3, preferably above 4, using the foregoing scale. In one preferred embodiment, the binder layer shows little to no cohesive failure, i.e., little to no splitting of the binder, when subjected to the finger appeal test. In another preferred embodiment, the binder layer is an adhesive layer and not a gel.

- 5 In another embodiment, the binder layer fills at least a portion of the vacancies between the microstructures but does not necessarily cover them. In this case, the binder layer may or may not possess adhesive properties. A patterned adhesive can be used in combination with the binder. The patterned adhesive can be transferred from a carrier to, typically to the tips of, the microstructures. Useful patterned adhesives are disclosed in  
10 U.S. Patent Nos. 5,344,681 (Calhoun et al.) and 5,449,540 (Calhoun et al.).

U.S. Patent No. 5,344,681 discloses an adhesive transfer tape having a carrier with two opposite parallel surfaces. The first surface contains a series of recesses. Adhesive, preferably pressure sensitive adhesive, is disposed in the recesses to provide segments of the adhesive. An area substantially free of the adhesive surrounds the segments. In  
15 general, a method of making the patterned adhesive includes the following steps. A film web (e.g., polyethylene film of 0.1 mm thickness) is provided that has been coated (on both sides) with a release, such as a silicone (polysiloxane) based coating. Preferably the release level on the first side that comes into contact with the adhesive is different than that of the second side. The film is fed into a series of rollers to emboss the film creating shaped recesses (e.g., diamond shaped). One embodiment, disclosed in Example 4, has truncated four-sided pyramids, the recesses are about 0.13 mm deep, and the dimensions of the squares at the top and bottom are about 0.65 mm and 0.35 mm respectively. The recesses, containing a releasing agent, are then coated with a solution of adhesive, or more preferably, with a solventless curable adhesive. The adhesive is dried and/or cured. The  
20 adhesive, now in individual segments, can be transferred to the microstructures by a lamination step. Because of the release coating inside the recesses, the adhesive will readily transfer to the microstructures. It is not necessary that the segments of adhesive be in registration, i.e., match up with, all the microstructures. It is sufficient for the practice of this invention that a portion of the adhesive transfers. U.S. Patent No. 5,344,681  
25 discloses that a wide variety of coatable pressure sensitive adhesive can be used for the present invention, such as silicones, polyolefins, polyurethanes, polyesters, acrylics,  
30

WO 02/30396

PCT/US01/05022

rubber-resin and polyamides. Specific adhesives are disclosed in the 5,344,681 patent at column 6, lines 36 to 58.

The binder layer has a composition that is biocompatible with the user and has adhesive properties so as to allow for direct attachment to the desired oral structure. Most 5 preferred are binder layers comprising acrylic acid, silicone based polyureas, acrylates, methacrylates, acrylamides, urethanes, and combinations thereof. Particularly preferred is a binder layer comprising acrylic acid, acrylates, methacrylates, and combinations thereof. The binder layer can be activated, i.e., release the medicaments, by a variety of mechanisms. Preferred mechanisms for activating the binder layer comprise light, heat, 10 water, pressure, and combinations thereof. More preferred mechanisms for activating the binder layer comprise water, pressure, and combinations thereof.

A particularly preferred adhesive useful as the binder layer is disclosed in U.S. Patent Application Serial No. 09/367,455, which discloses a wet stick pressure sensitive adhesive (PSA). The PSA is nontoxic and has been tested for *in vivo* bioadhesion on the 15 dried upper gingival tissues of dogs.

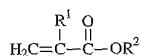
In a preferred embodiment, the wet stick PSA is coated directly to the flexible backing such that the PSA is in contact with the microstructure. The medicaments can then be applied to the exposed PSA surface. The PSA comprises the solventless polymerization product of: (a) about 30 to 70 parts by wt of (meth)acrylate ester monomer 20 wherein the monomer, when homopolymerized, has a Tg of less than about 10°C (conveniently labeled as component "A"); (b) about 70 to 30 parts by wt of hydrophilic acidic monomer (conveniently labeled as component "B"); and (c) about 10 to 100 parts based on 100 parts of the sum of components (a) + (b) of non-reactive plasticizing agent (conveniently labeled as component "C"). The PSA adheres to wet substrate surfaces. 25 The term, "pressure-sensitive adhesive" refers to a viscoelastic material that possesses the following properties: (1) aggressive and permanent tack, (2) adherence with no more than finger pressure, (3) sufficient ability to hold onto an substrate, and (4) sufficient cohesive strength to be removed cleanly from the substrate. "Wet-stick adhesive" refers to a material that exhibits PSA properties when adhered to a substrate that has been at least 30 partially exposed to water. Wet-stick adhesives may or may not demonstrate pressure-sensitive adhesive properties under dry conditions. Also disclosed in the application are various methods for preparing the PSA.

WO 02/30396

PCT/US01/05022

Advantageously, all the methods used reduce, if not eliminate, the use of organic solvents or aqueous reaction media, such as water. Because many of the medicaments are water activated, solventless processing would allow for the addition of medicaments directly into the adhesive without having them activated prematurely. The processing, however, should not use conditions that would degrade the medicaments. One skilled in the art, knowing the stability of the medicaments, can pick processing conditions so as to preserve the medicaments' efficacy. The components used to prepare the wet stick adhesive are discussed below in detail.

For the "A" component, the wet-stick adhesives contain at least one monofunctional unsaturated monomer selected from the group consisting of (meth)acrylate esters of non-tertiary alkyl alcohols. The alkyl groups preferably have from about 4 to 12, more preferably about 4 to 8 carbon atoms. Preferred (meth)acrylate monomers have the following general Formula (I):



Formula (I)

wherein R<sup>1</sup> is H or CH<sub>3</sub>, the latter corresponding to where the (meth)acrylate monomer is a methacrylate monomer. R<sup>2</sup> is broadly selected from linear or branched hydrocarbon groups and may contain one or more heteroatoms. The number of carbon atoms in the hydrocarbon group is preferably about 4 to 12, and more preferably about 4 to 8.

Examples of suitable (meth)acrylate monomers useful in the present invention include, but are not limited to, n-butyl acrylate, decyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, hexyl acrylate, isoamyl acrylate, isodecyl acrylate, isononyl acrylate, isoctyl acrylate, lauryl acrylate, 2-methyl butyl acrylate, 4-methyl-2-pentyl acrylate, ethoxy ethoxyethyl acrylate, and mixtures thereof. Particularly preferred are n-butyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, isoctyl acrylate, lauryl acrylate, and mixtures thereof.

For the "B" component, the wet stick adhesives contain hydrophilic acidic comonomers that include, but are not limited to, those selected from ethylenically unsaturated carboxylic acids, ethylenically unsaturated sulfonic acids, ethylenically unsaturated phosphonic acids, and mixtures thereof. Examples of such compounds include those selected from acrylic acid, methacrylic acid, itaconic acid, fumaric acid,

WO 02/30396

PCT/US01/05022

crotonic acid, citraconic acid, maleic acid,  $\beta$ -carboxyethyl acrylate, 2-sulfoethyl methacrylate, styrene sulfonic acid, 2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid, vinyl phosphonic acid, and the like, and mixtures thereof. Due to their availability and effectiveness in reinforcing (meth)acrylate pressure sensitive adhesives, particularly

5 preferred hydrophilic acidic monomers are the ethylenically unsaturated carboxylic acids, most preferably acrylic acid.

Minor amounts of monomers copolymerizable with the (meth)acrylate monomers and hydrophilic acidic monomers can be used. Examples of such monomers include (meth)acrylamides, vinyl esters, and N-vinyl lactams.

10 The copolymerizable mixture comprises, based upon 100 parts by weight total, about 30 to 70, preferably 35 to 65, more preferably about 40 to 60 parts by weight of at least one (meth)acrylate monomer and about 70 to 30, preferably about 65 to 35, more preferably about 60 to 40 parts by weight of a hydrophilic acidic monomer.

15 The plasticizing agents (the "C" component) selected for use in the wet stick adhesive possess several properties. The (meth)acrylate monomers and hydrophilic acidic monomers are incompatible co-reactants and, without a solvent or aqueous reaction medium, fail to significantly interpolymerize. Thus, it is important that a compatible plasticizing agent be present during polymerization to serve as a polymerization medium for the co-reactants.

20 Because the plasticizing agent also modifies the rheology and transforms the copolymer into a material having wet-stick properties, the plasticizing agent should be compatible with the polymer. Any significant plasticizer bleeding or migration from the composition could result in loss of wet-stick adhesion properties.

25 Useful plasticizing agents, once mixed with the monomers, do not phase separate. By "phase separate," it is meant that by differential scanning calorimetry (DSC), no detectable thermal transition, such as a melting or glass transition temperature, can be found for the pure plasticizing agent in the wet stick adhesive. Some migration of the plasticizing agent from or throughout the wet stick adhesive can be tolerated, such as minor separation due to adhesive equilibrium or temperature influences, but the

30 plasticizing agent does not migrate to the extent of phase separation between the wet stick composition and the plasticizing agent. Plasticizing agent compatibility with the wet stick adhesive can also be determined by the chemical nature of the plasticizing agent and the

WO 02/30396

PCT/US01/05022

comonomers. For example, polymeric plasticizing agents based on polyether backbones (such as polyethylene glycols) are observed to be more compatible than polyester plasticizing agents, especially when higher levels of acidic comonomer, such as acrylic acid are used.

- 5 The plasticizing agent is non-volatile. The plasticizing agent should be present and stable under polymerization reaction to serve as a polymerization medium. To maintain wet-stick adhesion properties, the plasticizing agent should be present and not significantly evaporate from the polymerized wet-stick adhesive.

10 The plasticizing agent is non-reactive to prevent reaction or interference with the polymerization of the (meth)acrylate monomers and hydrophilic acidic monomers. Thus, plasticizing agents having acrylate functionality, methacrylate functionality, styrene functionality, or other ethylenically unsaturated free radically reactive functional groups are not used. Non-reactive plasticizing agents also reduce the inhibition or retardation of the polymerization reaction and/or the alteration of the final polymer structure that can 15 occur if the plasticizing agent acts as a chain-transfer or chain-terminating agent. Such undesirable effects can adversely influence the performance and stability of the materials polymerized in the presence of these plasticizing agents. Chain termination can also result in undesirably high residual volatile materials (i.e., lower conversion of the comonomers).

20 Particularly useful plasticizing agents include polyalkylene oxides having weight average molecular weights of about 150 to 5,000, preferably of about 150 to 1,500, such as polyethylene oxides, polypropylene oxides, polyethylene glycols; alkyl or aryl functionalized polyalkylene oxides, such as PYCAL 94 (a phenyl ether of polyethylene oxide, commercially available from ICI Chemicals); benzoyl functionalized polyethers, such as Benzoflex 400 (polypropylene glycol dibenzoate, commercially available from 25 Velsicol Chemicals) and monomethyl ethers of polyethylene oxides, and mixtures thereof.

25 The plasticizing agent can be used in amounts from about 10 to 100 pph, preferably about 30 to 100 pph (parts by weight per 100 parts of the (meth)acrylate monomers and hydrophilic acidic comonomers). The amount of plasticizer used depends upon the type and ratios of the (meth)acrylate monomers and hydrophilic acidic monomers 30 used in the polymerizable mixture and the chemical class and molecular weight of the plasticizing agent used.

WO 02/30396

PCT/US01/05022

A free radical initiator is preferably added to aid in the polymerization of (meth)acrylate comonomers and acidic monomers. The type of initiator used depends on the polymerization process. Photoinitiators useful for polymerizing the monomers include benzoin ethers such as benzoin methyl ether or benzoin isopropyl ether, substituted 5 benzoin ethers such as 2-methyl-2-hydroxypropiophenone, aromatic sulfonyl chlorides such as 2-naphthalenesulfonyl chloride, and photoactive oxides such as 1-phenyl-1,1-propanedione-2-(o-ethoxycarbonyl)oxime. An example of a commercially available photoinitiator is IRGACURE 651 (2,2-dimethoxy-1,2-diphenylethane-1-one, commercially available from Ciba-Geigy Corporation). Generally, the photoinitiator is 10 present in an amount of about 0.005 to 1 weight percent, based on the weight of the polymerizable monomers. Examples of suitable thermal initiators include AIBN (2,2'-azobis(isobutyronitrile), hydroperoxides, such as tert-butyl hydroperoxide, and peroxides, such as benzoyl peroxide and cyclohexane peroxide.

15 Optionally, the reaction also includes the use of a chain transfer agent to control the molecular weight of the resulting adhesive. Suitable chain transfer agents include halogenated hydrocarbons such as carbon tetrabromide; sulfur compounds such as lauryl mercaptan, butyl mercaptan, ethanethiol, isoctylthioglycolate (IOTG), 2-ethylhexyl thioglycolate, 2-ethylhexyl mercaptopropionate, 2-mercaptoimidazole, and 2-mercptoethyl ether, and mixtures thereof.

20 The amount of chain transfer agent that is useful depends upon the desired molecular weight and the type of chain transfer agent. The chain transfer agent is typically used in amounts from about 0.001 part to 10, preferably about 0.01 to 0.5, more preferably about 0.02 to 0.20 parts by weight per 100 parts of total monomer.

One illustrative method for preparing the PSA involves the following acts: (a) 25 combining a solventless polymerizable mixture comprising components A, B, and C; and (b) polymerizing the solventless polymerizable mixture to form a PSA that adheres to wet substrate surfaces.

Another method for preparing the PSA involves the following acts: (a) combining a solventless polymerizable mixture comprising components A, B, and C; (b) enveloping 30 the solventless polymerizable mixture in a packaging material; and (c) exposing the enveloped polymerizable mixture to radiation sufficient to polymerize the solventless

WO 02/30396

PCT/US01/05022

polymerizable mixture and to form a pressure sensitive adhesive that adheres to wet substrate surfaces.

Other solventless polymerization methods, such as the continuous free radical polymerization method described in U.S. Patent Nos. 4,619,979 and 4,843,134; the essentially adiabatic polymerization methods using a batch reactor described in U.S. Patent No. 5,637,646; and, the methods described for polymerizing packaged polymerizable mixtures described in U.S. Patent No. 5,804,610 may be to prepare the wet stick adhesive. Detailed description of the various methods for preparing the wet stick adhesive can be found in U.S. Patent Application Serial No. 09/367,455.

10 Yet another adhesive useful as a binder layer is disclosed in US Patent Nos. 5,670,557 (Dietz et al.) and 5,674,561. The patent discloses a polymerized microemulsion PSA having peel adhesion of at least 3 newtons/100 mm as measured according to PSTC-1 Test on a clean glass test plate. The PSA has a continuous phase of a hydrophobic PSA polymer and a continuous phase of a hydrophilic polymer. The 15 adhesive is suitable for use in biomedical devices, skin coverings, and pharmaceutical delivery devices, among other applications. PSTC-1 is entitled "Peel Adhesion for Single Coated Tapes 180° Angle" and is available from the Pressure Sensitive Adhesive Tape Council of Chicago, IL. Anhydrous formulations of this adhesive is preferred.

The medicaments contain an active compound or composition capable of causing a desired change to the oral structure. Exemplary desired changes include whitening, stain bleaching, stain removing, remineralizing to form fluorapatite, plaque removal, and tartar removal. Examples of suitable medicaments include, but are not limited to, hydrogen peroxide, carbamide peroxide, sodium fluoride, sodium monophosphate, pyrophosphate, chlorhexidine, polyphosphate, triclosan, enzymes, and combinations thereof. Other useful 20 medicaments include anti-inflammatory, antimicrobial, and other agents for treating soft tissue diseases, e.g., periodontitis treatment.

A common and useful dental bleaching agent contains about 10 wt.% to 16 wt% carbamide peroxide (also referred to as urea hydrogen peroxide, urea peroxide, hydrogen peroxide carbamide, and perhydrol-urea). Also useful in this invention are over-the- 25 counter compositions containing about 10% carbamide peroxide, available as GLY-OXIDE from Marion Laboratories, and PROXIGEL from Reed and Carnick.

WO 02/30396

PCT/US01/05022

The medicaments need to be compatible with the binder layer and the backing member. The medicament also needs to be stable in the binder during storage. In some embodiments, the medicament can be activated by water, e.g., saliva present in the user's mouth.

5       A user has several options available for applying the inventive device to the desired oral structure, all of which can be done without the use of a dental tray. In a preferred method, the device is supplied as substantially shown in Fig. 2. The user simply peels away the carrier 16 and applies the device directly to the desired oral structure 30 as shown in Fig. 3. The device remains on the oral structure for a period of time to receive  
10 desired effect, such as teeth bleaching. After the application period, the user simply removes what remains of device 12 and discards it.

In another method, a device 12 is supplied on carrier 16 without a binder. An adhesive layer (e.g., a double sided pressure sensitive tape) can be used to attach the two components until it is ready for use. Upon use, the user applies the binder containing  
15 medicaments, e.g., a paste containing bleaching solutions, on to the device 12, so that the paste is in direct contact with the microstructures. Under this approach, the paste should have adhesive properties. Useful pastes contain propylene glycol, glycerol, a thickener, such as carbapol, and a medicament or active ingredient, such as carbamide peroxide.

The present invention may be suitably practiced in the absence of any element or  
20 item not specifically described in this document.

WO 02/30396

PCT/US01/05022

What is claimed is:

1. A device for delivering medicaments for treating oral structures, the device comprising:

- 5 (a) a flexible backing having a first surface having a plurality of microstructures protruding therefrom; and  
(b) a binder layer having medicaments, said binder layer having an exposed surface area and disposed on at least a portion of said first surface and/or at least a portion of said microstructures,  
10 said device not containing a dental tray.

2. The device of claim 1, wherein said binder layer has pressure sensitive adhesive properties.

15 3. The device of claim 2, wherein said binder layer has a tack value higher than at least 3 according to the finger appeal test.

4. The device of claim 2, wherein said binder layer is a wet stick adhesive or a microemulsion adhesive.

20 5. The device of claim 4, wherein said wet stick adhesive comprises:  
(a) about 30 to 70 parts by weight (meth)acrylate ester monomer, wherein the monomer, when homopolymerized, has a Tg of less than about 10°C.;  
(b) about 70 to 30 parts by weight of hydrophilic acid monomer; and  
25 (c) about 10 to 100 parts, based on 100 parts of the sum of components (a) + (b), of non-reactive plasticizing agent.

6. The device of claim 4, wherein said medicaments are disposed on the exposed surface of said binder layer.

30

WO 02/30396

PCT/US01/05022

7. The device of claim 1, wherein said binder is selected from the group consisting of acrylic acid, silicone based polyureas, acrylates, methacrylates, acrylamides, urethanes, and combinations thereof.

5 8. The device of claim 1, wherein said flexible backing is selected from the group consisting of include polymers, synthetic and natural wovens, synthetic and natural non-wovens, foil, paper, rubber, and combinations thereof.

10 9. The device of claim 8, wherein said polymer is selected from the group consisting of polyethylene, polyester, ethylene vinyl acetate, ethylene vinyl alcohol, and combinations thereof.

15 10. The device of claim 8, wherein said natural non-woven is carboxymethylcellulose.

11. The device of claim 1, wherein said medicaments is selected from the group consisting of hydrogen peroxide, cabamide peroxide, sodium fluoride, sodium monophosphate, pyrophosphate, chlorhexidine, polyphosphate, triclosan, enzymes, anti-inflammatory, antimicrobial, and combinations thereof.

20 12. The device of claim 1 further comprising a carrier disposed on at least a portion of said binder layer and/or at least a portion of said microstructures.

25 13. The device of claim 1, wherein said microstructures are about 0.005 to 1.5 millimeter in height, measured from said first surface, and wherein said microstructures are separated from one another about 0.01 to 1 millimeter.

14. The device of claim 13, wherein said microstructures are integrally connected to said backing.

30 15. The device of claim 13, wherein said microstructures have an enlarged head resembling a mushroom.

WO 02/30396

PCT/US01/05022

16. A method of delivering medicaments for treating oral structures, said method comprising the following acts:

- 5           (a) providing a dental device comprising:  
               (i) a flexible backing having a first surface, said first surface having a plurality of microstructures protruding therefrom; and  
               (ii) a binder layer comprising medicaments, said binder layer having an exposed surface and being disposed on at least a portion of said first surface of said backing and/or at least a portion of said  
10           microstructures,  
               (b) applying said device to oral structures such that said binder is proximate to said oral structures.

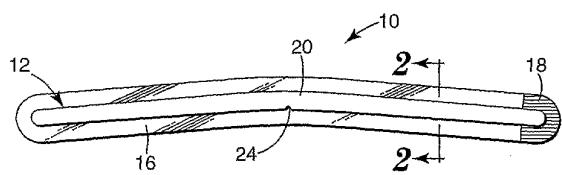
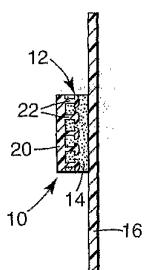
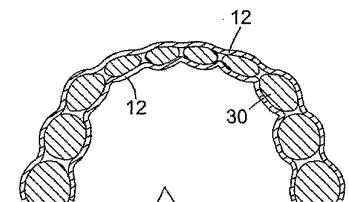
15           17. The method of claim 16 wherein said binder layer is a wet stick adhesive comprising:

- 15           (a) about 30 to 70 parts by weight (meth)acrylate ester monomer, wherein the monomer, when homopolymerized, has a Tg of less than about 10°C;  
               (b) about 70 to 30 parts by weight of hydrophilic acid monomer; and  
               (c) about 10 to 100 parts, based on 100 parts of the sum of components  
20           (a) + (b), of non-reactive plasticizing agent;

and said medicaments are disposed near the exposed surface of said binder layer.

18. A kit comprising the device of claim 1 and instructions for using said device.

1/1

**Fig. 1****Fig. 2****Fig. 3**

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte nal Application No PCT/US 01/05022
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61C19/06		
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 A61C		
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) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 09036 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY, U.S.A.) 24 February 2000 (2000-02-24) cited in the application claims figures 11-13 --	1-18
A	WO 00 07518 A (PROCTER & GAMBLE) 17 February 2000 (2000-02-17) cited in the application claims figures 2-4,6,8 --	1-18
A	WO 98 55079 A (PROCTER & GAMBLE) 10 December 1998 (1998-12-10) cited in the application claims figures 2-5,7,9,10 --	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.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>*L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*T* later document published after the International filing date but not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*S* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
21 November 2001	29/11/2001	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 8000 NL-2230 AH Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Scarpioni, U	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No. PCT/US 01/05022
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 972 995 A (A.G.TSUK ET AL.) 3 August 1976 (1976-08-03) claims figures 1,4 -----	1-18
A	EP 0 398 229 A (LIP-PRINTS) 22 November 1990 (1990-11-22) claims figures 1,2 -----	1-18
A	WO 94 23610 A (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) 27 October 1994 (1994-10-27) cited in the application claims figure 1 -----	1-18

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members						
			Int'l Application No			
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 0009036	A 24-02-2000	US 6126443 A AU 4997799 A EP 1104265 A1 WO 0009036 A1	03-10-2000 06-03-2000 06-06-2001 24-02-2000			
WO 0007518	A 17-02-2000	US 5989569 A WO 0007518 A1 AU 9207098 A BR 9816032 A EP 1100399 A1 NO 20010600 A	23-11-1999 17-02-2000 28-02-2000 29-05-2001 23-05-2001 05-02-2001			
WO 9855079	A 10-12-1998	US 5894017 A US 6136297 A AU 7704198 A CN 1259044 T EP 0996425 A2 NO 995929 A PL 337452 A1 SK 167499 A3 WO 9855079 A2 US 6096328 A HU 0002790 A2	13-04-1999 24-10-2000 21-12-1998 05-07-2000 03-05-2000 03-02-2000 14-08-2000 11-07-2000 10-12-1998 01-08-2000 28-12-2000			
US 3972995	A 03-08-1976	NONE				
EP 398229	A 22-11-1990	US 4995408 A AT 109630 T AU 623063 B2 AU 5489190 A CA 2016748 A1 DE 69011400 D1 DE 69011400 T2 EP 0398229 A2 ES 2062162 T3 JP 2011091 C JP 3080807 A JP 7038813 B	26-02-1991 15-08-1994 30-04-1992 15-11-1990 15-11-1990 15-09-1994 22-12-1994 22-11-1990 16-12-1994 02-02-1996 05-04-1991 01-05-1995			
WO 9423610	A 27-10-1994	US 5679302 A AT 200853 T AU 685105 B2 AU 6517294 A BR 9406042 A CA 2158955 A1 DE 69427164 D1 DE 69427164 T2 EP 0705064 A1 IL 109038 A JP 8508910 T WO 9423610 A1 ZA 9402273 A	21-10-1997 15-05-2001 15-01-1998 08-11-1994 19-12-1995 27-10-1994 07-06-2001 16-08-2001 10-04-1996 05-12-1996 24-09-1996 27-10-1994 02-10-1995			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 33/40	A 6 1 K 33/40	
A 6 1 K 33/42	A 6 1 K 33/42	
A 6 1 K 38/43	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 K 37/48	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU, ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,S G,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100081330

弁理士 樋口 外治

(72)発明者 バージオ , ポール エー .

アメリカ合衆国 , ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , ポスト オフィス ボック  
ス 3 3 4 2 7

F ターム(参考) 4C076 AA72 BB22 BB23 CC04 CC31 EE09A EE10A EE12A EE22A EE26A  
EE27A FF31 FF36  
4C084 AA02 AA17 AA19 AA22 BA44 CA62 DC01 MA57 NA10 NA12  
ZA671 ZA672 ZB112 ZB352  
4C086 AA01 HA01 HA19 HA22 HA24 MA02 MA03 MA05 MA32 MA57  
NA10 NA12 ZA67 ZB11 ZB35  
4C206 AA01 CA28 HA31 MA02 MA03 MA05 MA11 MA30 MA52 MA77  
NA10 NA12 ZA67 ZB11 ZB35