

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-504763

(P2005-504763A)

(43) 公表日 平成17年2月17日(2005.2.17)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70	A 6 1 K 9/70 4 O 5	4 C O 7 6
A 6 1 K 31/05	A 6 1 K 31/05	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/085	A 6 1 K 31/085	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/122	A 6 1 K 31/122	4 C O 8 8
A 6 1 K 31/131	A 6 1 K 31/131	4 C 2 O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-520708 (P2003-520708)	(71) 出願人	501491044
(86) (22) 出願日	平成14年8月16日 (2002.8.16)		アクセス ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月16日 (2004.2.16)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/026083		アメリカ合衆国 テキサス 75207-
(87) 国際公開番号	W02003/015748		2107, ダラス, ステモンズ フリ-
(87) 国際公開日	平成15年2月27日 (2003.2.27)		ーウェイ 2600, スイート 176
(31) 優先権主張番号	09/931, 319	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成13年8月16日 (2001.8.16)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100108774
			弁理士 橋本 一憲
		(72) 発明者	モロ, ダニエル ジー,
			アメリカ合衆国 テキサス 75204,
			ダラス, ブラックバーン 3355
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 医薬および他の活性な化合物の制御された投与のための粘膜接着性腐食性薬物送達デバイス

(57) 【要約】

本発明は、粘膜表面への医薬またはその他の活性化合物の投与のための層状医薬送達デバイスに関する。このデバイスはまた、治療薬の取り込みなしにそれ自身で用いられ得る。本発明のデバイスは、水溶性接着層、非接着性の生体腐食性バッキング層、および所望によりいずれかの層または両方の層中の1つ以上の医薬からなる。適用に際し、このデバイスは、粘膜表面上に接着し、処置部位および局在化された薬物送達に対する保護を提供する。腐食が終了する前のデバイスが粘膜表面上に残る時間の長さである「滞留時間」は、バッキング層の改変により容易に調節され得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生物学的に活性な化合物とともに、またはそれなしで使用するための、粘膜接着性、腐食性の多層デバイスであって、局所的、領域的または全身的に活性な、保護または投与のための粘膜表面と接触して配置される、第 1 の水溶性接着剤層、および該デバイスの滞留時間を制御する第 2 の水腐食性の非接着性バックキング層を備え；ここで、該第 1 の層が、少なくとも 1 つの粘膜接着性ポリマーと組み合わせて、少なくとも 1 つの水溶性フィルム形成性ポリマーを含み、そして該第 2 の水腐食性の非接着性バックキング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、およびエチレンオキシド-ポリエチレンオキシドコポリマーの少なくとも 1 つのプレキャストフィルムを含み、そして、少なくとも 1 つの疎水性ポリマー単独で、または該バックキング層が生体腐食性であるように少なくとも 1 つの親水性ポリマーと組み合わせた疎水性ポリマーでコートされる、デバイス。

【請求項 2】

前記活性化合物が、薬学的薬物物質である、請求項 1 に記載の粘膜接着性、腐食性の多層デバイス。

【請求項 3】

前記第 1 の水溶性接着層が、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシエチルメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも 1 つの水溶性フィルム形成性ポリマーを、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、トラガントガムおよびアルギン酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つの粘膜接着性ポリマーと組み合わせて含む、請求項 1 に記載の粘膜接着性、腐食性の多層デバイス。

【請求項 4】

前記第 2 の水腐食性の非接着性バックキング層が、その上に前記接着層が調製されるキャストイング表面および支持表面として作用し、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロースの予備作製されたフィルムを、E u g r a g i t ポリマー、エチルセルロースおよびメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも 1 つの疎水性ポリマーを、単独、またはポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびポリビニルアルコールからなる群から選択される少なくとも 1 つの親水性ポリマーとの組み合わせからなるコーティングとともに含む、請求項 1 に記載の粘膜接着性、腐食性の多層デバイス。

【請求項 5】

前記第 2 の水腐食性の非接着性バックキング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの予備作製されたフィルム、および疎水性ポリマーと親水性ポリマーとが 0.5 : 1 ~ 18 : 1 の比の混合物であるコーティングを含む、請求項 4 に記載の粘膜接着性、腐食性の多層デバイス。

【請求項 6】

前記比が、1 : 0 ~ 0 : 1 である、請求項 5 に記載のデバイス。

【請求項 7】

前記非接着性バックキング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのプレキャストフィルム、および疎水性ポリマーと親水性ポリマーとが 1 : 0 ~ 10 : 1 の比のコーティングを含み、ここで、該コーティングが、可撓性を改善するために、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、およびグリセリンからなる群から選択される、少なくとも 1 つの可塑剤を含む、請求項 5 に記載のデバイス。

【請求項 8】

前記非接着性バックキング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの予備作製されたフィルム、および疎水性ポリマーと親水性ポリマーとが 1 : 0 ~ 10 : 1 の比のコーティングを含み、ここで、該コーティングが、柔らかさまたは感触を改善するために、少なくと

も1つのヒアルロン酸、グリコール酸および α ヒドロキシ酸湿潤剤を含む、請求項5に記載のデバイス。

【請求項9】

前記非接着性バックキング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのプレキャストフィルム、および疎水性ポリマーと親水性ポリマーとが1:0~10:1の比のコーティング混合物を含み、ここで、該コーティングが、該バックキング層を前記粘膜接着性層からの区別を補助するために、二酸化チタン、酸化亜鉛のような乳白剤色素、または乳白剤としてジルコニウムシリケートおよび着色剤としてのFD&C Red、Yellow、GreenまたはBlueを含む、請求項5に記載のデバイス。

【請求項10】

前記第2の水腐食性の非接着性バックキング層が、前記接着層に積層され、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロースの予備作製されたフィルムを、Eugragitポリマー、エチルセルロースおよびメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも1つの疎水性ポリマーの単独からなる、または該疎水性ポリマーとポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびポリビニルアルコールからなる群から選択される少なくとも1つの親水性ポリマーとを組み合わせるコーティング、と組み合わせる含む、請求項1に記載のデバイス。

【請求項11】

前記第2の水腐食性の非接着性バックキング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの予備作製されたフィルム、および疎水性ポリマーと親水性ポリマーとが0.5:1~18:1の比の混合物であるコーティングを含む、請求項10に記載の粘膜接着性、腐食性の多層デバイス。

【請求項12】

前記比が、1:0~10:1である、請求項11に記載のデバイス。

【請求項13】

前記非接着性バックキング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのプレキャストフィルム、および疎水性ポリマーと親水性ポリマーとが1:0~10:1の比のコーティング混合物を含み、ここで、該コーティングが、可撓性を改善するために、可塑剤として、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、およびグリセリン可塑剤の少なくとも1つを含む、請求項11に記載のデバイス。

【請求項14】

前記非接着性バックキング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの予備作製されたフィルム、および疎水性ポリマーと親水性ポリマーとが1:0~10:1の比のコーティング混合物を含み、ここで、該コーティングが、柔らかさまたは感触を改善するために、湿潤剤として、少なくとも1つのヒアルロン酸、グリコール酸および α ヒドロキシ酸を含む、請求項11に記載のデバイス。

【請求項15】

前記非接着性バックキング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのプレキャストフィルム、および疎水性ポリマーと親水性ポリマーとが1:0~10:1の比のコーティング混合物を含み、ここで、該コーティングが、該バックキング層を前記粘膜接着性層からの区別を補助するために、乳白剤として、二酸化チタン、酸化亜鉛、またはジルコニウムシリケートおよび着色剤としてのFD&C Red、Yellow、GreenまたはBlueを含む、請求項11に記載のデバイス。

【請求項16】

前記粘膜接着性、腐食性の多層が、水溶性接着層および非接着性バックキング層を備え、ここで、該バックキング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの予備作製されたフィルム、疎水性ポリマーと親水性ポリマーとが1:0~10:1の比の混合物を含むコーティング、可塑剤、およびその組み合わせの合計が該デバイスの約4重量%より少ない着色剤と乳白剤を含む、請求項1に記載のデバイス。

【請求項17】

10

20

30

40

50

粘膜表面と接触する第 1 の水溶性接着層、第 2 の非接着性バッキング層、および少なくとも 1 つの該第 1 の層または第 2 の層に取り込まれた薬学的薬物物質を含む、請求項 1 に記載の粘膜接着性、腐食性の多層デバイス。

【請求項 18】

前記第 1 の層または第 2 の層が、患者のコンプライアンスを改善するために、任意の活性化合物の味をマスクするための香料を含む、請求項 17 に記載のデバイス。

【請求項 19】

前記医薬が、抗アレルギー剤である、請求項 17 に記載のデバイス。

【請求項 20】

前記抗アレルギー剤が、アンレキサノクス、アステミゾール、アゼラスチネップ、エミロラスト、アロパタジン、クロモリン、フェンピプラン、レピリナスト、トラニラスト、またはトラキサノクスである、請求項 19 に記載のデバイス。 10

【請求項 21】

前記医薬が、抗炎症性鎮痛剤である、請求項 17 に記載のデバイス。

【請求項 22】

前記抗炎症性鎮痛剤が、アセトアミノフェン、サリチル酸メチル、サリチル酸モノグリコール、アスピリン、メフェナミン酸、フルフェナミン酸、インドメタシン、ジクロフェナク、アクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、フェノプロフェン、スリンダク、フェンクロフェナク、クリダナク、フルビプロフェン、フェンチアザク、ブフェキサマク、ピロシキカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、クロフェゾン、ペンタゾシン、メピリゾール、または塩酸チアラミドである、請求項 21 に記載のデバイス。 20

【請求項 23】

前記医薬が、抗狭心症剤である、請求項 17 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 24】

前記抗狭心症剤が、ニフェジピン、アテノロール、ベプリジル、クラゾロール、またはエパノロールである、請求項 23 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 25】

前記医薬が、ステロイド系抗炎症剤である、請求項 17 に記載のデバイス。

【請求項 26】

前記ステロイド系抗炎症剤が、ヒドロコルチゾン、プレドニソロン、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾンアセテート、プレドニソロンアセテート、メチルプレドニソロン、デキサメタゾンアセテート、ベタメタゾン、ベタメタゾンバレレート、フルテタゾン、フルオルメトロン、オルベクロメタゾンジプロピオネートである、請求項 25 に記載の多層医薬キャリアデバイス。 30

【請求項 27】

前記医薬が、抗ヒスタミン剤である、請求項 17 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 28】

前記抗ヒスタミン剤が、塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミンマレート、塩酸イソチペンジル、塩酸トリベレナミン、塩酸プロメタジン、または塩酸メソジラジンである、請求項 27 に記載の多層医薬キャリアデバイス。 40

【請求項 29】

前記医薬または医薬の組み合わせが、局所麻酔薬である、請求項 17 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 30】

前記局所麻酔薬が、塩酸ジブカイン、ジブカイン、塩酸リドカイン、リドカイン、ベンゾカイン、p-ブチルアミノ安息香酸、塩酸 2-（ジ-エチルアミノ）エチルエステル、塩酸プロカイン、テトラカイン、塩酸テトラカイン、塩酸クロロプロカイン、塩酸オキシプロカイン、メピバカイン、塩酸コカイン、塩酸ピペロカイン、ジクロニン、または塩酸ジクロニンである、請求項 29 に記載の多層医薬キャリアデバイス。 50

【請求項 3 1】

前記医薬が、殺菌薬または消毒薬である、請求項 1 7 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 3 2】

前記殺菌薬または消毒薬が、チメロサル、フェノール、チモール、ベンザルコニウムクロライド、クロロヘキシジン、プロピドンヨード、セチルピリジニウムクロライド、オイゲノール、トリメチルアンモニウムブロマイド、安息香酸または安息香酸ナトリウムである、請求項 3 1 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 3 3】

前記医薬が、血管収縮薬である、請求項 1 7 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

10

【請求項 3 4】

前記血管収縮薬が、硝酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸フェニレフリン、または塩酸トラマゾリンである、請求項 3 3 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 3 5】

前記医薬が、止血剤である、請求項 1 7 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 3 6】

前記止血剤が、トロンビン、フィトナジオン、硫酸プロタミン、アミノカプロン酸、トランキサミン酸、カルバゾクロム、硫酸カルバゾクロムナトリウム、ルチン、またはヘスペリジンである、請求項 3 5 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

20

【請求項 3 7】

前記医薬が、化学治療剤である、請求項 1 7 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 3 8】

前記化学治療剤が、スルファミン、スルファチアゾール、スルファジアジン、ホモスルファミン、スルフィソキサゾール、スルフィソミジン、スルファメチゾール、ニトロフラゾン、タキサン、白金化合物、トポイソメラーゼ 1 インヒビター、またはアントラサイクリンである、請求項 3 7 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 3 9】

前記医薬が抗生物質である、請求項 1 7 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 4 0】

前記抗生物質が、ペニシリン、メチシリン、オキサシリン、セファロチン、セファロルジン、エリスロマイシン、リンコマイシン、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、カナマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、バシトラシン、シクロセリン、またはクリンダマイシンである、請求項 3 9 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

30

【請求項 4 1】

前記医薬が、角質溶解剤である、請求項 1 5 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 4 2】

前記角質溶解剤が、サリチル酸、ポドフィルム樹脂、ポドリフォックス、またはカンタリジンである、請求項 4 1 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

40

【請求項 4 3】

前記医薬が、焼灼剤である、請求項 1 7 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 4 4】

前記焼灼剤が、クロロ酢酸または硝酸銀である、請求項 4 3 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 4 5】

前記医薬が、ホルモンである、請求項 1 7 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 4 6】

前記ホルモンが、エストロン、エストラジオール、テストステロン、エクィリン、またはヒト成長ホルモンである、請求項 4 5 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

50

【請求項 47】

前記医薬が、成長ホルモンインヒビターである、請求項 17 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 48】

前記成長ホルモンインヒビターが、オクトレオチドまたはソマトスタチンである、請求項 47 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 49】

前記医薬が、鎮痛麻酔薬である、請求項 17 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 50】

前記鎮痛麻酔薬が、フェンタニル、ブプレノルフィン、硫酸コデイン、レボファノール、または塩酸モルヒネである、請求項 49 に記載の多層医薬キャリアデバイス。 10

【請求項 51】

前記医薬が、抗ウイルス薬物である、請求項 17 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 52】

前記抗ウイルス薬物が、プロテアーゼインヒビター、チミジンキナーゼインヒビター、糖または糖タンパク質合成インヒビター、構造タンパク質合成インヒビター、付着および吸着インヒビター、またはヌクレオシドアナログである、請求項 51 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 53】

前記インヒビターが、アシクロビル、ペンシクロビル、バラシクロビル、またはガンシクロビルである、請求項 52 に記載のデバイス。 20

【請求項 54】

前記医薬が、医薬または活性化合物の治療要求に依存して、前記デバイスの約 0.001 と約 30 重量%の間である、請求項 17 に記載の多層医薬キャリアデバイス。

【請求項 55】

前記医薬が、前記デバイスの約 0.005 と約 20 重量%の間である、請求項 17 に記載のデバイス。

【請求項 56】

粘膜接着性、腐食性の多層デバイスであって、局所的、領域的または全身的に活性な、保護または投与のために粘膜表面と接触して配置される、第 1 の水溶性接着剤層、および該デバイスの滞留時間を制御する第 2 の水腐食性の非接着性バック層から本質的になり；ここで、該第 1 の層が、少なくとも 1 つの粘膜接着性ポリマーと組み合わせて、少なくとも 1 つの水溶性フィルム形成性ポリマーを含み；そして該第 2 の水腐食性の非接着性バック層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、およびエチレンオキシド-ポリエチレンオキシドコポリマーの少なくとも 1 つのプレキャストフィルムを含み、そして、少なくとも 1 つの疎水性ポリマー単独でコートされるか、または該バック層が生体腐食性であるように少なくとも 1 つの親水性ポリマーと組み合わせた疎水性ポリマーでコートされる、デバイス。 30

【発明の詳細な説明】 40

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、生体腐食性薬学的キャリアデバイスに関し、このデバイスは、医薬または他の活性な化合物の局所的制御送達および全身制御送達ならびに／あるいは下にある処置部位の保護のために粘膜表面に吸着する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

体組織、疾患および創傷の局所的処置は、特定の医薬が、投与され、そして処置部位に治 50

療に有効な期間維持されることを必要とする。湿潤粘膜表面の局所的な処置は、問題が多い。なぜなら、下にある表面に対する適切な治療作用が生じ得る前に、天然の体液は、表面に適用された活性化化合物を急速に洗い流し得るからである。口内において、唾液、粘膜組織の自然な置換、ならびに摂食、談話、および飲用の作用は、種々の薬学的キャリアデバイスの有用性を限定する問題のほんのいくつかである。

【0003】

ゲル、ペースト、錠剤およびフィルムは、生体接着性キャリアとして開発されてきており、当該分野で周知である。しかし、これらの型の製品は、粘膜処置のための効果的かつ患者に受容可能な薬学的送達デバイスに必要とされる主要な特徴の全てを示さない。重要な特徴としては、水腐食性、操作および処置部位に対する適用の容易性、最小の外体感による快適性、急速な吸着、処置部位の保護ならびに／または薬学的な活性化化合物もしくは他の活性化化合物の送達のための長い滞留時間、ならびに処置部位での送達デバイスの自然腐食もしくは自然溶解による下にある粘膜表面からの容易な除去が挙げられる。

10

【0004】

口腔粘膜において特に使用される生体接着性ゲルは、当該分野で公知である。例えば、米国特許第5,192,802号は、カルボキシメチルセルロースナトリウムとキサンタンガムとの混合物から構成される生体接着性の歯茎用ゲルを記載する。このゲル組成物は、口内腐爛、熱性疱疹および痔核の処置において潜在的な用途を有し得る。しかし、これらの型のゲル系は、滞留時間が限定されている。なぜなら、唾液のような体液は、処置部位から迅速にゲルを洗い流すからである。米国特許第5,314,915号；同第5,298,258号および同第5,642,749号に記載される他の生体接着性ゲルは、水性媒体または油性媒体ならびに異なる型の生体接着性材料およびゲル化材料を使用するが、全てのゲル製品に固有の制限を欠点として持つ。当該分野で公知の別の型の生体接着性製品は、義歯接着性ペーストである。しかし、これらの製品は、これらの接着特性のみについて主に開発され、組織を保護するためにも、下にある粘膜表面に対する医薬の送達のためにも開発されていない。しかし、局所麻酔薬のような活性化化合物は、歯茎痛の軽減のためのペーストと共に処方され得る。義歯吸着性ペーストは、米国特許第4,894,232号および同第4,5518,721号に記載される。‘721特許において、ポリエチレングリコール中でのカルボキシメチルセルロースナトリウムとポリエチレンオキシドとの組み合わせが使用され、生体接着性組成物を提供する。粘膜接着性ペーストはまた、保護フィルムおよび薬物送達系として使用されてきた。Orabase（登録商標）-B（フィルム形成および接着特性の両方を有する商品化されたペースト製品）は、口内炎の軽減のために使用される。この製品は、処置部位の麻痺を提供するが、滞留時間は、唾液による迅速な溶解に起因して最小である。この製品は、ガーゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、トラガカントゴムおよびペクチンを含む。

20

30

【0005】

生体接着性錠剤は、米国特許第4,915,948号に記載される。接着増強物質（例えば、ポリオール）と共同してキサンタンガムまたはペクチンは、このデバイス中で使用される水溶性の生体接着剤である。滞留時間は、大いに増強されるが、これらの錠剤は、特に口腔内で使用する場合に、それらの不快な感触、固形性、かさ高さおよび遅い溶解時間に起因して、扱いにくい。また、固体デバイスは、曲がった表面、特に口腔内の割れ目に容易に接着し得ない。米国特許第4,226,848号；同第4,292,299号、および同第4,250,163号に記載される生体接着性錠剤は、0.2～2.5mmの平均厚さを有する単一デバイスまたは二層デバイスである。これらのデバイスは、かさ高さがより低い、滞留時間が限定される。これらは、非接着性材料（例えば、セルロースエーテル）、生体接着性成分（例えば、ポリアクリル酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、またはポリビニルピロリドン）、および錠剤化目的のための結合剤から構成される。これらのデバイスにおいて使用されるセルロース誘導体は、水溶性であってもなくてもよい。‘299特許に記載される二層デバイスは、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。包帯および生体接着

40

50

性積層フィルムは、当該分野でもまた公知である。米国特許第3,996,934号および同第4,286,592号に記載されるようなフィルムは、より薄く、より可撓性で、それ故、外体感を減少させる。積層フィルムは、通常、接着層、レザバ層およびバックキング層から構成され、そして皮膚または粘膜を介して薬物を送達するように設計される。これらのフィルムは、代表的に水溶性ではなく、従って、これらは、溶解されないか、または体液によっては洗い流されず、処方された処置時間の後、除去されなければならない。

【0006】

粘膜表面上での使用のためのフィルム送達系はまた、当該分野で公知である。水に不溶性であり、通常、積層フィルム、押し出しフィルムまたは複合フィルムの形態で存在する、これらの型の系は、米国特許第4,517,173号；同第4,572,832号；同第4,713,243号；同第4,900,554号および同第5,137,729号に記載される。‘173特許は、少なくとも3つの層（医薬を含む層、限られた水溶性を有する層、および中間層を含む）から構成される膜接着フィルムに関する。医薬層は、薬物ならびにヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択されるセルロース誘導体を含む。限られた水溶性を有する層は、1つ以上のセルロース誘導体と疎水性脂肪酸との組み合わせからなり、そして中間層は、セルロース誘導体からつくられる。‘832特許は、頬送達のための軟フィルムを記載する。このフィルムは、水溶性タンパク質、ポリオール、および多価アルコール（例えば、セルロースおよびポリサッカリド）、ならびに着色料および香味料から構成される。‘243特許は、40～95%の水溶性ヒドロキシプロピルセルロース、5～0%の水不溶性エチレンオキシド、0～10%の水不溶性エチルセルロース、プロピルセルロース、ポリエチレンまたはポリプロピレンおよび医薬からつくられる単層生体接着性薄膜または多層生体接着性薄膜に関する。これらのフィルムは、3層の積層であり生体接着性層、レザバ層、および非水溶性外側保護層から構成される。‘729特許は、口腔粘膜での使用のための軟接着性フィルムを教示する。このフィルムは、酢酸ビニル非水溶性ホモポリマー、アクリル酸ポリマー、セルロース誘導体および全身性薬物の混合物から構成される。

【0007】

‘554特許において、デバイスは、口腔における使用のために設計され、そしてアクリル酸ポリマー、水不溶性セルロース誘導体、水不溶性バックキング層またはわずかに可溶性のバックキング層、と医薬との混合物を含む接着層から構成される。接着層は、活性成分を含み、処置部位への適用の際に、薬物が、下にある粘膜表面に送達される。この特許はまた、前述の成分の3つ全てが、粘膜処置および薬物送達のために適した適切な接着デバイスを獲得することが要求される。

【0008】

最後に、薬学的化合物の送達のための水溶性フィルムはまた、当該分野で公知である。米国特許第5,800,832号および同第6,159,498号は、粘膜表面を処置するための生体腐食性水溶性薬学的デバイスを記載する。これらの二層デバイスは、接着性層および非接着性バックキング層から構成され、医薬は、一方または両方の層のいずれかに含まれ得る。

【0009】

接着層の組成物は、ポリアクリル酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびポリビニルピロリドン、を単独またはこれらの組み合わせで含む。これらの粘膜接着性ポリマーに加えて、フィルム形成ポリマー（例えば、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース）が、存在する。この層はまた、薬学的化合物を含み得る。これらのデバイスのバックキング層は、フィルム形成ポリマー（例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース）を含む。これらのポリマーは、低い生体接着を示すことが知られており、種々の薬学適用における用途について承認される。これらの滞留時間は、バックキング層のわずかなバリエーションによって制御されることが特許請求される。滞留時間を増加するために、バックキング層の成分は、グリオキサール溶液で架橋され得、ポリマーの水溶性を低下させ、従っ

て、唾液のような体液に曝される間の溶解をより遅くする。第2のアプローチは、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースの同じファミリーからの、種々のより高分子量のポリマーの混合物を使用することによって、バックニング層の組成を変化することである。バックニング層に対するこれらの変更は、達成するのが容易である。しかし、これらは、最終デバイスに対して、一貫した、制御可能でかつ再現性のある滞留時間を提供しない。さらに、これらの発明の教示の下でこのデバイスを製造するために、粘膜接着性層および／またはバックニング層を、好ましくは、堅くかつ無孔性表面上にキャストすることが必要とされる。次いで、各層は、乾燥されて積層フィルムを生じる。従って、所望される形状への切断および後のパッケージングの前に、キャスト表面は、デバイスの一体化部分となるか、または積層フィルムから注意深く除去されなければならない。このような非可撓性フィルムの除去は、材料を伸長または破壊することなく、達成することが困難である。このようなデバイスを製造するための関連する製造プロセスは、複雑であり、従って、市販可能でも経済的でもないかもしれない。

10

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0010】

(発明の要旨)

本発明の1つの目的は、粘膜表面での使用のための、新規で用途が広く水腐食性の薬学的キャリアデバイスを提供することである。本発明の別の目的は、腐食性のバックニング層の処方の変更により、多くの活性な化合物に対して、広い範囲の滞留時間を提供し得る粘膜表面での使用のための薬学的キャリアデバイスを提供することである。本発明の別の目的は、活性成分を用いずに使用して粘膜表面の保護を提供し得る水腐食性デバイスを提供することである。本発明のさらなる目的は、単純な製造プロセスを使用して、粘膜表面での使用のための、経済的で市販可能でありかつ大量生産可能な薬学的キャリアデバイスを提供することである。

20

【0011】

本デバイスは、粘膜表面に適用され、医薬を特定の疾患または障害を処置するために送達する間、適用部位の保護を提供する。本デバイスは、最小限の不快感を引き起こし、使用が容易であり、そして種々の時間間隔にわたる治療剤の送達のために調整され得る効果的な滞留時間を提供する。1つの実施形態において、本デバイスは、水溶性かつ生体腐食性である粘膜接着性多層フィルムを含む。別の実施形態において、薬学的送達デバイスは、接着層を有する多層フィルムおよびコーティングされたプレキャストバックニング層を備え、いずれかまたは両方の層に医薬または他の活性な化合物を含む。フィルムは、任意の所望の形状（例えば、円板、正方形、卵型、平行六面体など）に切断され得るか、または製造され得、この形状は、適用および／または処置における使用に対して便利さを提供する。本デバイスの接着層は、水溶性であり、そしてバックニング層は、生体腐食性である。接着層は、フィルム形成ポリマー（例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはヒドロキシエチルメチルセルロース）（単独でまたは組み合わせて）、および生体接着性ポリマー（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、トラガカントゴム、アルギン酸ナトリウム、または任意の他の公知の、天然に存在する粘膜接着性ポリマーもしくは合成の粘膜接着性ポリマー）（単独でまたは組み合わせて）を含む。非接着性バックニング層は、前もって作製された単独のフィルムであるか、または他の層との組み合わせである。プレキャストフィルムは、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、エチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー、または他の水溶性フィルム形成ポリマーの単独でかまたはこれらの組み合わせで構成される。プレキャストフィルムはまた、ポリマーのフィルム形成特性を増強するためおよび最終の多層デバイスに可撓性を与えるために必要とされる、可塑剤または他の賦形剤を含み得る。非接着性バックニング層は、水溶

30

40

50

性である代わりに水腐食性にするようにさらに改変される。定義の目的のために、水腐食性は、水または体液に全部が溶解しないが、水または体液に曝露された場合、崩壊しかつ完全に離散する材料または物質を意味する。これは、バックキング層フィルムを E u d r a g i t (登録商標)ならびに／またはエチルセルロースポリマーおよびメチルセルロースポリマーの群から選択されるより疎水性のポリマーでコーティングすることによって達成され、これらのポリマーは、薬学的適用における使用について、F D A に認可されている。当業者に公知である他の疎水性ポリマーもまた、使用され得る。疎水性コーティング層は、まず、従来のコーティング技術によって前もって作製されたフィルムに適用され得、次いで、逆のコートされていない側が、粘膜接着性ポリマー溶液が所望される厚さまでキャストされる支持体として使用され得る。使用される疎水性ポリマーの型および量は、層状フィルムデバイスに対して広くかつ制御された範囲の滞留時間を提供する。さらに、改変されたプレキャスト腐食性バックキング層を使用することは、堅い支持材料(例えば、「M y l a r」のようなポリエチレンフィルムまたは接着層およびバックキング層の両方が作製されるキャスト表面としての他の無孔性材料)を使用する必要性を排除し得る。この堅いキャスト表面は、もはや層状デバイスの一体化成分ではなく、安全性および製造の点から、特に望ましい。

【0012】

別の実施形態において、本発明のデバイスはまた、キャスト材料でありかつ支持材料としてのポリエチレンフィルムを除く、非剛性で無孔性の表面を使用して作製され得る。コートされた紙が、好ましいが、当業者に公知の他の材料もまた、受容可能である。このプロセスにおいて、疎水性層は、まず支持体の紙に塗布され得、次いで、プレキャストフィルムが、両方の材料を溶媒乾燥後に一緒に結合する、ローラーおよびポリマー溶液を使用して圧力下で疎水性層に積層され、そして最後に、粘膜接着性溶液は、複合層上にコートされ、そしてコーティング溶媒を除去するために乾燥される。これらの層の間に可塑化されたプレキャストフィルムを組込むことは、最終デバイスに対して有意な全体的な可撓性を与える。粘膜接着性層を乾燥の際にプレキャスト積層フィルムに結合するために、ポリマー溶液を使用することもまた好ましい。次いで、得られた複数層のデバイスは、キャリアの紙から引き剥がされ、所望の形状に切断される。

【0013】

好ましい実施形態において、活性成分を有するかまたは有さない粘膜接着性コーティング溶液または懸濁物は、まずキャリア離型紙上にコートされ、続いて、標準のオーブンを使用して乾燥される。所望の滞留時間を提供する適切な疎水性組成物でコートされたプレキャスト水溶性可塑化フィルムは、ポリマー積層溶液、ローラーおよび圧力を使用して乾燥された接着性フィルムに積層され、次いで、多層化デバイスは、標準のオーブンを使用して乾燥される。次いで、多層化フィルムは、紙から分離され、所望の形状に切断されそしてパッケージングされるか、または多層化フィルムおよび離型紙は、所望の形状に切断され得、そしてパッケージングされる。後の例を用いて、離型紙は、最終デバイスの一体化部分であり、粘膜表面上のパッチの粘膜吸着側の適用の前に除去されなければならない。「M y l a r」のような剛性キャスト支持材料が使用されていないので、患者に対する損傷可能性もまた、除去される。製造条件(例えば、温度、湿度、キャリア離型紙および乾燥時間)に加えて他のコーティング順序およびコーティングプロセスにおけるバリエーションは、最終デバイスの質、再現性および経済性に対する主要な影響を有し得ることは、当業者に明らかである。前述のキャストプロセスに加えて多層パッチを製造するための他の公知のプロセスは、本発明の開示において概略されるデバイスを製造するために使用され得ることが理解される。

【0014】

(発明の詳細な説明)

本発明において、粘膜表面に接着する、独自の生体腐食性薬学的層状デバイスが提供される。本発明は、湿潤表面を有し得かつ体液に対して感受性である(例えば、口、膣、肛門、または他の型の粘膜表面)、身体組織、疾患または創傷の処置に最も適用可能である。

医薬品または他の活性化合物が、所望の場合、このデバイスに組み込まれ得、そして特定の粘膜部位への適用および接着の際に、その底部組織の保護が生じる。同時に、医薬品は、長期にわたって処置部位、その周辺組織および他の体液に送達される。このデバイスは、処置部位における有効な薬物送達のために適切な制御された滞留時間を提供する。この滞留時間は、使用される薬物の型および治療指標に依存して、数分間～数時間の範囲を提供するように容易に変更される。1つの実施形態において、この医薬品送達デバイスは、水溶性接着層および水腐食性バックキング層を有する層状フィルムパッチを備え、このデバイスは、これらのいずれかまたは両方の層に医薬品を備える。

【0015】

本発明は、当該分野で公知の生体接着性のゲルおよびペーストを超えた滞留時間の増加に関する利点を提供する。ペーストおよびゲル製品（例えば、O r a j e l、O r a b a s e および K a n k a）は、分オーダーの短い滞留期間を有する。これは、制限された接着性または乏しい接着性の結果である。ゲル製品を粘膜表面に適用する際に、粘膜接着性成分は、親油性の粘着表面に即時に浸透しない。代わりに、これらの親水性成分は、唾液または他の体液と急速に混合し、従って、結果として最小滞留時間で、適用部位から除去される。しかし、類似の作用機構は、ペースト製品を用いて、わずかに少ない程度まで生じると予測され得る。これは、より緩やかな腐食プロセスを生じさせる、ペーストのより高い粘度およびより高い疎水性に起因する。本発明の多層フィルムは、粘膜表面に即時性の接着を提供する。これは、水溶性フィルム形成ポリマー内の粘膜接着性ポリマーと、その薄い可撓性固体形態との組み合わせに起因する。固形デバイスは、溶解反応速度論に起因して、ゲルデバイスまたはペーストデバイスよりも緩やかに、溶解または腐食する。

【0016】

当該分野で公知の生体接着性の錠剤もまた、深刻な制限を有する。これは、口腔に適用された後に望ましくない感覚および不快感を引き起こすそれらのかさ高さ（b u l k i n e s s）および剛性に主に起因している。これらの錠剤は、有効な滞留時間を提供するが、これらは、本発明のデバイスよりも大規模であるので、その好ましい適用部位は、上歯肉領域または舌下領域上である。この部位は、活性化合物の全身送達には適切であるが、局在された一方向性送達には十分でないかもしれない。本発明のデバイスは、そのより薄くより可撓性の構成の結果として、有効な滞留時間および制御された滞留時間、ならびに最小の不快感および適用の容易さを有する、局所送達と全身送達との両方を提供する。

【0017】

最後に、医薬品を送達するために使用される、当該分野で公知のフィルム系もまた、他の制限を有する。本発明の薬学的デバイスとは異なったこれらのフィルムは、閉塞性でかつ水溶性であり、そして粘膜表面の処理後に除去されるように製造されている。非腐食性デバイスの除去は、粘膜にいくらかの損傷を生じさせ得るか、またはこのデバイスが病変を覆うのに使用される場合、治癒中の粘膜を損傷し得る。本発明の薬学的デバイスは、水腐食性であるように設計され、従って、除去を必要としない。一旦粘膜表面に適用されると、水の吸収がこのデバイスを軟化させ、このデバイスは、経時的に特定の医薬品をその処置部位に送達しながら、ゆっくりと腐食する。

【0018】

1つの実施形態において、本発明は、多層フィルムから構成され、この多層フィルムは、接着層、プレキャスト層、非接着層、水溶性バックキング層、および疎水性被覆層を有する。この疎水性被覆層は、バックキング層を水腐食性にし、そして予測可能でかつ制御された広範な滞留時間を提供する。この接着層は、水溶性であり、このバックキング層は、水腐食性である。このデバイスを製造するために使用される全ての構成要素は、F D Aに認可された材料である。医薬品または他の活性剤は、いずれかの層に含まれ得るが、好ましくは、接着層に組み込まれる。この層は、処置部位と直接接触し、そして活性化合物は、この接着層の溶解に関連した速度で放出される、このバックキング層は、接着層が水和する速度を制御し、従って、この接着層の溶解速度に影響を及ぼす。

【0019】

10

20

30

40

50

1つの好ましい製造実施形態において、この多層フィルムは、既知の厚みの粘膜接着性被覆溶液で、キャリア離型紙を最初にコーティングすることによって作製され、次いで、従来型のオープンを使用して乾燥させて、接着層を作製する。この接着層は、この加工工程の間に、このキャリア離型紙に接着されたままでなければならない。なぜなら、その最終多層製品を作製するために、さらなるコーティングがその上部に適用されるからである。しかし、最終的な多層フィルムが作製された後、その組成物は、好ましい形状に切断する前に、このキャリア離型紙から、損傷なしに解放しなければならない。これらの独自の接着特性は、使用される粘膜接着性ポリマーの型、製造条件、環境条件および使用されるキャリア基質の型の関数であることが、当業者に明らかである。次いで、疎水性ポリマーで以前にコーティングされたプレキャスト水溶性フィルムが、乾燥接着層に積層される。この積層は、乾燥後に両方の層を一緒に結合し得るポリマー溶液でこのプレキャストフィルムを湿潤させた後、わずかな圧力でローラーを使用してこのフィルムを一緒に圧縮することによって、最大にされる。このポリマー性の結合溶液は、プレキャストフィルムと接着フィルムの構成要素との両方に適合性でなければならない。好ましい実施形態において、アルコール溶液、または1〜30%の間、より好ましくは5〜20%の間の濃度のポリビニルピロリドンのアルコール／水溶液が、良好な積層を提供する。異なる分子量を有する広範な種々のポリマーが、層を一緒に結合するために使用され得ることは、当業者によって理解される。単独でかまたは組み合わせて使用するための最も適切なポリマーの選択は、接着層中の粘膜接着性ポリマーの型、プレキャストフィルムの組成、およびもしあるならば、いずれかの層に存在する活性化化合物に関連する。結合するために使用されるポリマーはまた、安全でかつFDAによって認可されていなければならない。異なるコーティング配列を使用し、そして上で概略されるものの代替物を加工して作製される多層フィルムは、本発明の範囲内であることもまた、理解される。

10

20

30

40

50

【0020】

接着層は、少なくとも1種のフィルム形成水溶性ポリマー（代表的には、セルロースポリマーのファミリーから選択される）（「フィルム形成ポリマー」）、およびその生体接着特性について当該分野で公知の少なくとも1種以上のポリマー（「生体接着性ポリマー」）を含有し得る。このフィルム形成ポリマーは、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロースを、単独でかまたはそれらの組み合わせで含有し得る。このフィルム形成ポリマーの分子量は、 $10^2 \sim 10^6$ の範囲、より好ましくは、 $10^3 \sim 10^5$ の範囲である。このフィルム形成ポリマーは、架橋され得、そして／またはその接着層は、溶解特性を変化させるために可塑化され得る。この接着層に含まれる生体接着性ポリマーは、ポリアクリル酸（PAA）（これは、部分的に架橋されていても架橋されていなくてもよい）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（NaCMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、トラガカントゴム、アルギン酸ナトリウム、または他の公知の天然に存在するかもしれない合成の粘膜接着性ポリマーを、単独でかまたはそれらの組み合わせで含み得る。これらの生体接着性ポリマーは、乾燥フィルム状態で良好な即効性粘膜接着特性を示すので、好ましい。カルボキシメチルセルロースナトリウムの場合、代表的な平均分子量は、50,000ダルトンと700,000ダルトンとの間、好ましくは、60,000ダルトンと500,000ダルトンとの間の範囲であり、0.7の置換度を有する。この置換範囲は、0.5と1.5との間、好ましくは、0.6と0.9との間で変化する。ポリビニルピロリドンは、その平均分子量に従って特徴付けられ得、5,000ダルトンと150,000ダルトンとの間、好ましくは、10,000ダルトンと100,000ダルトンとの間を含む。いくつかの例において、いくつかの等級のポリビニルピロリドンをポリアクリル酸と組み合わせることによって、沈殿が生じ得、これは、非均一性接着層および潜在的に最適でない粘膜接着特性を生じる。ポリアクリル酸とポリビニルピロリドンとのこのような組み合わせは、回避されなければならない。

【0021】

本発明において使用される生体接着性ポリマーの化学性質（鎖、側鎖および架橋剤を含む

）は、粘膜構成物質とポリマーとの間の相互作用（例えば、物理的障害物（e n t a n g l e m e n t）、ファンデルワールス力、および水素結合）を生じる。粘膜表面は、1人の個体と別の個体とで異なり、かつ長期間で自然に変化するので、少なくとも2種の生体接着性ポリマーの使用および／または同じポリマーの異なる等級の組み合わせの使用は、広範な異なる粘膜表面に、このデバイスの最大の接着性を提供する。しかし、単一の生体接着性ポリマーの使用も、同様に有効である。接着層における生体接着性ポリマー 対フィルム形成ポリマーの比は、変更され得、そしてこの比は、使用される医薬品または他の活性成分および他の因子の型および量に依存する。しかし、接着層における合わせた構成要素の含量は、5重量%と95重量%との間、好ましくは、10重量%と80重量%との間である。異なる生体接着性ポリマー（P A A、N a C M C、P V P、トラガカント、およびアルギン酸ナトリウム）の重量%に関して、いくつかの例が以下に詳述される。好ましい組み合わせとしては、P A AとN a C M C、N a C M CとP V P、P A AとP V P、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、N a C M CとP V Pが挙げられ、異なる分子量等級の数種のポリマーの使用もまた、挙げられる。

10

【0022】

非接着性バッキング層は、水溶性フィルム形成性の薬学的に受容可能なポリマー（例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、エチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー、または他の水溶性フィルム形成性ポリマー）の、単独またはこれらの組み合わせから構成される、予備作製されたフィルムである。非接着性バッキング層は、さらに、これを水溶性ではなく水腐食性にするように改変される。これは、F D A 認可 E u d r a g i t ポリマー、他の薬学的投薬形態での使用について改良されたエチルセルロースポリマーおよびメチルセルロースポリマーの群から選択されるより疎水性のポリマーを、バッキング層フィルムに組込むことによってまたはこれによってバッキング層フィルムをコーティングすることによって達成される。他の疎水性ポリマーは、単独でまたは他の疎水性ポリマーまたは親水性ポリマーと組み合わせて使用され得る。但し、これらのポリマーまたはポリマーの組み合わせに由来する層は、湿った環境において腐食する。プレキャストバッキング層フィルムは、疎水性コーティング溶液で前もってプレコートされても、最終コーティング工程として層状デバイスに適用されてもよい。1つの実施形態において、プレキャストフィルムに対する腐食性層の適用は、所望される場合、層状デバイスの製造の間に、バッキング層を溶解せずに接着溶液がキャストされ得る支持層としてバッキング層が作用することを可能にする。ポリエチレンまたは他の堅く非腐食性で無孔性表面の除去が生じ、従って、デバイスは、ユーザーを損傷する潜在的脅威をもはや示さない。

20

30

【0023】

別の実施形態において、バッキング層は、まずキャリア離型紙または他の無孔性表面に適用され、次いで、乾燥され、プレキャストフィルムが、ポリマー結合溶液でそれを湿らせ、圧力をかけたローラーを使用して、物質と一緒に圧縮することによって疎水性層に積層される。次いで、複合物質が、乾燥され、全てのコーティング溶媒を除去し、そして活性化化合物を有するかまたは有さない粘膜接着性コーティング溶液が、ドクターナイフ（d o c t o r b l a d e）を使用して、表面上に塗布され、そして乾燥される。次いで、得られた多層フィルムは、キャリア離型紙から注意深く引き剥がされ、所望の形状に切断される。

40

【0024】

好ましい製造実施形態において、活性化化合物を有するかまたは有さない、既知の厚さの乾燥接着層は、当該分野で公知の技術によって、キャリア離型紙上に製造される。適切な疎水性組成物のバッキング層で前にコートされたプレキャストフィルムは、次いで、そのフィルムをポリマー結合溶液で湿らせ、圧力下でローラーを使用して、物質と一緒に圧縮することによって接着層に積層される。次いで複合フィルムは、乾燥され、キャリア紙から注意深く引き剥がされ、そして所望の形状に切断される。コートされたプレキャストフィ

50

ルムの一次目的は、デバイスの滞留時間を調節することであるが、これはまた、有意な可撓性を付与し、従って、より扱いやすくかつ快適な製品を提供する。上に開示される条件下で生成されたデバイスが、より経済的かつ大量生産可能であることは明らかである。なぜなら、コーティングパスおよび製造工程の数が減少されるからである。本発明の範囲内において生じる、直接関連する労力費用およびフィルムの材料取り扱いは、従って、先行技術で開示された他の多層フィルムより低い。これらの多層フィルムデバイスに関する別の主要な利点は、活性物質を含む接着層コーティングが、より再現性よくかつ一様に制御され得ることである。まず接着剤がキャリア離型紙に塗布される場合、得られたコーティング厚さ変動性は、これがキャストされる表面の厚さの変動性の関数にすぎない。接着性物質が最後に塗布される場合、このコーティング変動性は、全ての以前のコート of の厚さ変動性の関数である。さらに、使用される場合、粘膜接着性コーティング中の任意の活性物質の含量一様性はまた、以前のコーティングの累積的な変動性に起因して、全多層フィルムにわたって、より変化する。

【0025】

プレキャストバックキング層のコーティングに用いられる溶液の型は、代表的に、疎水性 Eudragit ポリマーまたは疎水性 Eudragit コポリマー、あるいはエチルセルロースまたはメチルセルロースと、水溶性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコールあるいはエタノール、エタノール／水または他の適切な揮発性有機溶媒中に溶解した Eudragit またはエチルセルロースとともに完全に混合され得る任意の他の水溶性ポリマー）との混合物から構成される。水溶性ポリマーに対する疎水性 Eudragit またはエチルセルロースの比は、0.5～18：1、およびより好ましくは、1：0～10：1 の範囲である。このコーティング溶液はまた、口内におけるこの層の「可撓性」を改良するために、そしてデバイスの腐食速度を調節するために、少量（0重量%～2重量%）の可塑剤（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、またはグリセリン）を含み得る。さらに、このデバイスの「柔らかさ」および「感触」を改良するために、湿潤剤（例えば、ヒアルロン酸、グリコール酸、および他の α ヒドロキシル酸）がまた、添加され得る。最後に、得られる非接着性バックキング層と粘膜接着性層とを区別するのを補助するために、染料および乳白剤が添加され得る。いくつかの乳白剤として、二酸化チタン、酸化亜鉛、ケイ酸ジルコニウムなどが挙げられる。

【0026】

適切なドクターブレードまたは研究室のコーター装置を用い、プレキャストバックキング層に塗布される混合したコーティングの量は、0 mm と 1.5 mm との間、最も好ましくは、0.05 mm と 0.4 mm との間の範囲である。コーティング溶液中に存在する固形物の量、生じる溶液粘稠性および塗布されるコーティングの厚さは、プレキャストバックキング層上に沈着されるべきコーティングフィルムの量を決定する。代表的に、水溶性ポリマーに対する疎水性ポリマーの比の増加は、より長い滞留時間を有するデバイスを提供し、一方で、コーティングの厚さ、粘稠性、コーティング固形物、ポリマー組成、および他の可変物を一定に保つ。さらに、Eudragit および／またはエチルセルロース／水溶性ポリマー混合物のコーティングの厚さの増加はまた、他の全ての可変物を一定に保ちつつ、増加した滞留時間を提供する。このことは、本開示の後述で示される実施例において明示される。

【0027】

本発明のデバイスの滞留時間は、改変されたバックキング層の組成および用いた水溶性ポリマーの溶解速度に依存する。滞留時間は、バックキング層に塗布されるコーティング溶液の量およびコーティング溶液の特定の組成によって、数分から数時間まで、容易に制御される。従って、本発明のデバイスは、当該分野に公知のフィルム、錠剤およびゲルよりもより多用途であり、異なる治療的送達時間を必要とする、より広い範囲の薬物または他の活性化合物と共に使用され得る。本発明のデバイスはまた、所望される場合、代表的に、当

該分野で公知のデバイスよりも長い滞留時間を提供する。これは、適切なバッキング層処方物の選択の結果であり、バッキング層のより遅い腐食速度を提供し、従って、完全に腐食する前に、より長い時間にわたって、粘膜接着性層が、処置部位と接触し続けることを可能にする。本発明のデバイスは、処置部位に対する活性化合物の一方向性の送達を最大化し、一方で、唾液または他の体液に起因する表面腐食から生じる薬物の全身への送達を最小化する。本発明のデバイスは、当該分野で公知のデバイスよりも、大抵の指標について、治療的により効果的である。それは、薬物の持続レベルが、より長い処置時間にわたって、より制御された速度で送達されるからである。

【0028】

薬学的成分または本発明の他の活性化合物は、単一の医薬品または医薬品の組合せを含み得る。これらの活性成分は、接着層、バッキング層またはこれら両方に組み込まれ得る。所望の場合、当該分野で公知の香味料を添加し、活性化合物の味が隠され得る。浸透増強剤がまた、接着層に含まれ、薬物輸送に対する粘膜の抵抗性の低下を助け得る。当該分野に公知の代表的な増強剤としては、エチレンジアミン四酢酸、キトサン、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。薬物溶解性および／または薬物の安定性を増強するための成分もまた、活性成分を含む層に添加され得る。安定剤および溶解剤の例は、シクロデキストリンである。

10

【0029】

単独または組合せのいずれかで使用され得る医薬としては、抗アレルギー化合物、抗狭心症薬、抗炎症性鎮痛薬、ステロイド性抗炎症薬、抗ヒスタミン剤、局所麻酔薬、殺菌薬および消毒薬、血管収縮薬、止血剤、化学治療剤、抗生物質、角質溶解剤、焼灼薬、ホルモン、成長ホルモンおよび成長ホルモンインヒビター、鎮痛麻酔薬、および抗ウイルス薬物が挙げられる。

20

【0030】

抗アレルギー化合物の例としては、アンレキサイクス (amlexanox)、アステミゾール、アゼラスチン (azelastine)、エミロラスト、アロパタジン (alopatadine)、クロモリン、フェンピプラン、レピリナスト、トラニラスト、およびトラキサノクスが挙げられる。

【0031】

抗狭心症薬の例としては、ニフェジピン、アテノロール、ベプリジル、カラゾロール、およびエパノロールが挙げられる。

30

【0032】

抗炎症性鎮痛薬の例としては、アセトアミノフェン、サリチル酸メチル、サリチル酸モノグリコール、アスピリン、メフェナミン酸、フルフェナミン酸、インドメタシン、ジクロフェナク、アルクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、フェノプロフェン、スリンダク、フェンクロフェナク、クリダナク、フルビプロフェン、フェンチアザク、ブフェキサマク、ピロキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、クロフェゾン、ペンタゾシン、メピリゾール、塩酸チアラニドなどが挙げられる。

【0033】

ステロイド性抗炎症薬の例としては、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、トリトリウムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸デキサメタゾン、 β メタゾン、吉草酸 β メタゾン、フルメタゾン、フルオロメトロン、ジプロプリオン酸ベクロメタゾンなどが挙げられる。

40

【0034】

抗ヒスタミン剤の例としては、塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、ジフェンヒドラミン、塩酸クロルフェニルアミン、マレイン酸クロルフェニルアミン、塩酸イソチペンジル、塩酸トリペレンアミン、塩酸プロメタジン、塩酸メトジラジンなどが挙げられる。

50

【0035】

局所麻酔薬の例としては、塩酸ジブカイン、ジブカイン、塩酸リドカイン、リドカイン、ベンゾカイン、p-ブチルアミノ安息香酸2-（ジエチルアミノ）エチルエステル塩酸塩、塩酸プロカイン、テトラカイン、塩酸テトラカイン、塩酸クロロプロカイン、塩酸オキシプロカイン、メピバカイン、塩酸コカイン、塩酸ピペロカイン、ジクロニン、塩酸ジクロニンなどが挙げられる。

【0036】

殺菌薬および消毒薬の例として、チメロサール、フェノール、チモール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンズトニウム、クロルヘキシジン、ポビドンヨード、塩化セチルピリジニウム、オイゲノール、トリメチルアンモニウムブロミド、安息香酸、安息香酸ナトリウムなどが挙げられる。 10

【0037】

血管収縮薬の例としては、硝酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸フェニルエフリン、塩酸トラマゾリンなどが挙げられる。

【0038】

止血剤の例としては、トロンビン、フィトナジオン、硫酸プロタミン、アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロム、硫酸カルバキソクロムナトリウム、ルチン、ヘスペリジンなどが挙げられる。

【0039】

化学治療剤薬物の例としては、スルファミン、スルファチアゾール、スルファジアジン、ホモスルミン、スルフィソキサゾール、スルフイソアミジン、スルフアメチゾール、ニトロフラゾン、タキサン、白金化合物、トポイソメラーゼ I インヒビター、およびアントロサイクリンが挙げられる。 20

【0040】

抗生物質の例としては、ペニシリン、メチシリン、オキサシリン、セフェロチン、セファロルジン、エリスロマイシン、リンコマイシン、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、クロルアンフェニコール、カナマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、バシトラシン、シクロセリン、およびクリンダマイシンが挙げられる。

【0041】

角質溶解薬の例としては、サリチル酸、ポドフィルム樹脂、ポドリフォックス、およびカンタリジンが挙げられる。 30

【0042】

焼灼薬の例としては、クロロ酢酸および硝酸銀が挙げられる。

【0043】

ホルモンの例としては、エストロン、エストラジオール、テストステロン、エキリン、およびヒト成長ホルモンが挙げられる。

【0044】

成長ホルモンインヒビターの例は、オクトレオチドおよびソマトスタチンである。

【0045】

鎮痛麻酔薬の例としては、フェンタニル、ブプレノルフィン、硫酸コデイン、レボルファンール、および塩酸モルフィンが挙げられる。 40

【0046】

抗ウイルス薬の例としては、プロテアーゼインヒビター、チマジンキナーゼインヒビター、糖合成インヒビターまたは糖タンパク質合成インヒビター、構造タンパク質合成インヒビター、結合インヒビターおよび吸着インヒビター、ならびにヌクレオシドアナログ（例えば、アシクロビル、ペンシクロビル、およびガンシクロビル）が挙げられる。

【0047】

本発明のデバイス中における活性薬剤または医薬品の量は、治療的な必要量に依存するが、好ましくは、薬学的成分は、デバイスの0.001重量%～30重量%を含み、より好 50

ましくは、0.005重量%～20重量%を含む。

【0048】

香料、保存剤、可塑剤、乳白剤、安定剤および可溶化化合物、浸透増強剤、および着色剤はまた、デバイスの接着層、バックキング層、または両方の層に含まれ得る。好ましくは、これらの組成物は、最終的なデバイスの5重量%以下に相当する。

【0049】

このデバイスの厚さは、個々の層の厚さに依存して変化し得る。好ましくは、本発明の層状ディスクの厚さは、0.05mm～1mmの範囲であり、より好ましくは、0.1mm～0.5mmの範囲である。各個々の層の厚さは、層状デバイスの全体の厚さの10%～90%で変化し得、好ましくは30%～60%で変化する。従って、各層の好ましい厚さは、0.002mm～0.9mmで変化し得、より好ましくは0.003mm～0.6mmで変化し得る。

10

【0050】

本発明の薬学的送達デバイスは、当該分野に公知の種々の方法によって調製され得る。1つの実施形態において、その成分は、適切な溶媒中または溶媒の組合せ中に溶解され、溶液が調製される。本発明で使用するための溶媒は、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、メチルエチルケトン、ヘプタン、およびジクロロエタンを、単独でまたは組合せで含み得る。乾燥させた多層フィルム中に含まれる残留溶媒は、可塑剤、腐食速度調節剤 (erosion-rate-modifying agent) として作用しうるか、またはいくつかの薬学的利点を提供し得る。所望の残留溶媒は、い

20

【0051】

次いで、各溶媒を、基板層または支持層として作用するプレキャストバックキング層上にコーティングする。最終的に、その成分のうちの1つが、懸濁され得る。溶解される各コーティング溶液中の全ての成分が好ましくある一方で、1つ以上の成分溶液であることが、コーティング溶液に部分的または完全に懸濁されるコーティング溶液がまた、用いられ得た。各溶液は、当該分野に公知の技術によって (例えば、フィルム浸漬によって、フィルムコーティングによって、フィルムキャストイングによって、スピンコーティングによって、またはスプレー乾燥によって)、薄いフィルムに成型および処理される。次いで、この薄いフィルムを乾燥させる。この乾燥処理は、任意の適切な型のオーブンを使用して達成され得る。しかし、溶媒残渣は、用いた乾燥手順およびパラメータに依存する。あるいは、多層デバイスの個々の層は、独立して作製され得、次いで、一緒にして積層され得るか、または他方の上方の層でフィルム化されたものであり得る。本発明の1つの実施形態において、始めに、バックキング層および支持層として用いたプレキャストフィルムを、疎水性ポリマーおよび水溶性ポリマーの適切な混合物を含むアルコールポリマー溶液を用いてコーティングする。引き続いて行われる乾燥の後、次いで、コーティングした形成済みのバックキング層を、薬学的薬剤または他の活性薬剤を含んでも含まなくてもよい適切な粘膜接着性溶液を用いてトップコートするか、または逆の面をコーティングする。適切な乾燥の後、得られた多層フィルムを切断して、粘膜組織に対する適用のために、任意のサイズまたは形にし得る。いくつかの可能な形として、円形、楕円形、正方形、長方形、および平行六面体が挙げられる。

30

40

【0052】

好ましい実施形態において、その成分を、適切な溶媒または溶媒の組合せ中に溶解し、溶液を調製する。疎水性ポリマーおよび水溶性ポリマーの適切な混合物を含むポリマーコーティング溶液を、形成済みの水溶性バックキング層に適用する。この溶液を、当該分野に公知の技術によって (例えば、フィルム浸漬によって、フィルムコーティングによって、フィルムキャストイングによって、スピンコーティングによって、またはスプレー乾燥によって)、薄いフィルムに成型および処理される。次いで、この薄いフィルムを乾燥させ、コーティングした形成済みのフィルムを、将来使用するために保存する。この活性成分を有するかまたは有さない粘膜接着性溶液を、所望の厚さのキャリア離型基材に適用する。

50

この溶液を、当該分野に公知の技術によって（例えば、フィルム浸漬によって、フィルムコーティングによって、フィルムキャストによって、スピンコーティングによって、またはスプレー乾燥によって）、フィルムに成型および処理され、そしてこのフィルムを引き続き乾燥させる。次いで、このコーティングした形成済みのバックング層を積層し、キャリア離型基材に結合される乾燥接着性フィルムとする。このことは、始めにコーティングした形成済みバックング層を、ポリマー結合溶液で濡らし、次いで、圧力下でローラーを用いて両方のフィルムを一緒にプレスすることによって達成される。次いで、この複合性の材料を、標準的なオーブンを用いて乾燥させる。乾燥させた多層フィルム中の残留溶媒含有量は、可塑剤、腐食速度調節剤として作用しうるか、またはいくつかの薬学的利点を提供し得る。所望の残留溶媒は、いずれか一方の層または両方の層に存在しうる。当該分野に公知の他の積層手順もまた、使用され得る。ポリマー結合溶液を、層を溶解または幾何学的に崩壊させることなく、結合して一緒になっている層のマトリックスに浸漬するように注意深く設計し、乾燥させる際に、両方の層に接着し、結合を形成するポリマーを沈着させる。次いで、この多層複合体フィルムを、キャリア離型基材から注意深く剥がし、切断して所望の形にし、そして適切なパッケージに入れる。

10

【0053】

局所的小および全身への薬物投与のための、粘膜表面（特に口腔粘膜）、周囲の組織表面および体液を処置するための方法、方法が提供される。1つの実施形態において、これらの方法は、下にある領域に薬物送達および保護を提供するための、多層接着性フィルムの処置部位への適用を含む。この接着性フィルムは、本明細書中に提供される層状デバイスのいずれかを含み得る。好ましい実施形態において、この方法は、第1粘膜接着層、デバイスに自由度を与える第2バックング層を有する多層薬学的キャリアデバイスの適用を含み、また、支持層およびデバイスの滞留時間を制御する第3層として作用し得る。薬学的化合物または他の活性化合物は、接着層、バックング層、または両方の層に存在し得る。

20

【0054】

（実施例1）

300グラムのバッチの粘膜接着性コーティング溶液を、0.22 μ 濾過した268.2グラムの脱イオン水、5.40グラムのヒドロキシエチルセルロース、Natrosol 250 L NF (BF Goodrich)、3.19グラムのAmlexanox、2-アミノ-7-イソプロピル-5-オキソ-5H- $\{1\}$ ベンゾピラノール $\{2, 3-b\}$ -ピリジン-3-カルボン酸 (Takeda Chemical Industries)、7.81グラムのNoveon AA1、Polycarbophil (BF Goodrich)、13.50グラムのカルボキシメチルセルロースナトリウム、7 L F PH (BF Goodrich)、0.96グラムの安息香酸ナトリウム、NF (Spectrum Chemicals)、および0.95グラムのプロピレングリコール、USP (Spectrum Chemicals)を用いて調製した。A-100プロペラを有するLightnin (登録商標)ミキサーを用いて、この粘稠性粘膜接着性コーティング懸濁物を、1000 rpmの速度で、効率的に均一化した。生じたフィルム形成ポリマーのパーセントは、1.8%であり、粘膜接着性ポリマーのパーセントは、7.1%であった。この接着性コーティング懸濁物を、以下に示すいくつかの実施例において用いた。

30

40

【0055】

（実施例2）

500グラムのバッチの粘膜接着性コーティング溶液を、451.5グラムの0.22 μ 濾過した脱イオン水、8.0グラムのヒドロキシエチルセルロース、Natrosol 250 L NF (BF Goodrich)、9.0グラムのAmlexanox、2-アミノ-7-イソプロピル-5-オキソ-5H- $\{1\}$ ベンゾピラノール $\{2, 3-b\}$ -ピリジン-3-カルボキシル酸 (Takeda Chemical Industries)、11.0グラムのNoveon AA1、Polycarbophil (BF Goodrich)、17.0グラムのカルボキシメチルセルロースナトリウム、7 L

50

F P H (B F G o o d r i c h)、1.0グラムのヒドロキシプロピルセルロース、K l u c e l E F P h a r m (B F G o o d r i c h)、1.5グラムの安息香酸ナトリウム、N F (S p e c t r u m C h e m i c a l s) および1.0グラムのプロピレングリコール、U S P (S p e c t r u m C h e m i c a l s) を用いて調製した。A-100プロペラを有するL i g h t n i n (登録商標) ミキサーを用いて、この粘稠性粘膜接着性コーティング懸濁物を、1000rpmの速度で、効率的に均一化した。生じたフィルム形成ポリマーのパーセントは、1.8%であり、粘膜接着性ポリマーのパーセントは、5.6%であった。この接着性コーティング懸濁物を、以下に示すいくつかの実施例において用いた。

【0056】

10

(実施例3)

1784.4グラムバッチの粘膜接着性コーティング溶液を、1520グラムの0.22μ濾過した脱イオン水、36.0グラムのヒドロキシエチルセルロース、N a t r o s o l 250 L N F (B F G o o d r i c h)、73.6グラムベンゾカイン、p-アミノ安息香酸エチル、U S P (S p e c t r u m C h e m i c a l s)、20.0グラムのPVP、U S P (1,000,000分子量(BASF))、36.0グラムのアルギニン酸ナトリウム、N F (S p e c t r u m C h e m i c a l s)、24.0グラムのトラガント、N F (S p e c t r u m C h e m i c a l s)、62.0グラムのカルボキシメチルセルロースナトリウム、7 L F P H (B F G o o d r i c h)、6.4グラムの安息香酸ナトリウム、N F (S p e c t r u m C h e m i c a l s)、および6.4グラムのプロピレングリコール、U S P (S p e c t r u m C h e m i c a l s) を用いて調製した。A-100プロペラを有するL i g h t n i n (登録商標) ミキサーを用いて、この粘稠性粘膜接着性コーティング懸濁物を、1000rpmの速度で、効率的に均一化した。この接着性コーティング懸濁物を、以下に示すいくつかの実施例において用いた。

20

【0057】

(実施例4)

いくつかのコーティング溶液を調製し、そしてそれを用いて滞留時間の異なる多層フィルムを作製した。エタノール(U S P、190プルーフ(S p e c t r u m C h e m i c a l s))中に溶解したポリビニルピロリドン(p v p)(16% w/wのPVP)、U S P (1,000,000分子量(BASF))、およびエタノール(U S P、190プルーフ)中に溶解したエチルセルロース(20% w/wのエチルセルロース)の両ストック溶液を調製した。両ストック溶液のアリコート进行を合わせ、混合して以下の範囲のコーティング溶液を作製した：

30

- 4 a. 20グラムのp v p溶液と16グラムのエチルセルロース溶液とを足して、混合コーティング溶液比1:1(エチルセルロース:p v p)を作製した；
- 4 b. 20グラムのp v p溶液と20グラムのエチルセルロース溶液とを足して、混合コーティング溶液比1.25:1(エチルセルロース:p v p)を作製した；
- 4 c. 20グラムのp v p溶液と28グラムのエチルセルロース溶液とを足して、混合コーティング溶液比1.75:1(エチルセルロース:p v p)を作製した；
- 4 d. 20グラムのp v p溶液と32グラムのエチルセルロース溶液とを足して、混合コーティング溶液比2:1(エチルセルロース:p v p)を作製した；
- 4 e. 20グラムのp v p溶液と40グラムのエチルセルロース溶液とを足して、混合コーティング溶液比2.5:1(エチルセルロース:p v p)を作製した；
- 4 f. 20グラムのp v p溶液と12グラムの水とを足す(積層溶液)；
- 4 g. 3.84グラムのp v p粉末と18.58グラムのエタノールと9.63グラムの水とを足す(積層溶液)。

40

【0058】

(実施例5)

実施例4と同様に、さらなる疎水性コーティング溶液を、エタノール(U S P、190プ

50

ルーフ (Spectrum Chemicals) 中に溶解したポリビニルピロリドン (16% w/w の PVP)、USP (1,000,000 分子量 (BASF))、およびエタノール (USP、190 プルーフ) 中に溶解した Eudragit (登録商標) RS-100 NF (Rohm GmbH) (48% w/w のポリマー) の両方のストック溶液を用いて調製した。両ストック溶液のアリコートを合わせ、混合して以下の範囲を作製した：

5 a. 20 グラムの pvp 溶液と 6.67 グラムの Eudragit (登録商標) 溶液とを足して、混合コーティング溶液比 1 : 1 (Eudragit (登録商標) : pvp) を作製した；

5 b. 20 グラムの pvp 溶液と 13.34 グラムの Eudragit (登録商標) 溶液とを足して、混合コーティング溶液比 2 : 1 (Eudragit (登録商標) : pvp) を作製した； 10

5 c. 20 グラムの pvp 溶液と 23.33 グラムの Eudragit (登録商標) 溶液とを足して、混合コーティング溶液比 3.5 : 1 (Eudragit (登録商標) : pvp) を作製した；

5 d. 20 グラムの pvp 溶液と 26.67 グラムの Eudragit (登録商標) 溶液とを足して、混合コーティング溶液比 4 : 1 (Eudragit (登録商標) : pvp) を作製した；

5 e. 20 グラムの pvp 溶液と 40 グラムの Eudragit (登録商標) 溶液とを足して、混合コーティング溶液比 6 : 1 (Eudragit (登録商標) : pvp) を作製した； 20

5 f. 20 グラムの pvp 溶液と 60 グラムの Eudragit (登録商標) 溶液とを足して、混合コーティング溶液比 9 : 1 (Eudragit (登録商標) : pvp) を作製した。

【0059】

(実施例 6)

実施例 4 と同様に、さらなる疎水性コーティング溶液を調製し、そしてそれを用いて滞留時間の異なる多層フィルムを作製した。エチルセルロース (エタノール (USP、190 プルーフ) 中に溶解した 25% w/w の Ethocel 7 (Dow Chemical Corp. 製)) およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (エタノール (USP、190 プルーフ) 中に溶解した 10% w/w の Methocel E5 (Dow Chemical Corp. 製)) の両ストック溶液を調製した。両ストック溶液のアリコートを、少量のレッドフード着色料 (Adams Extracts, Inc. 製) (視覚的区別のため) と合わせ、混合し、以下の範囲のコーティング溶液を作製した：

6 a. 20 グラムのエチルセルロース溶液と 50.00 グラムのヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液とを足して、混合コーティング溶液比 1 : 1 (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) を作製した；

6 b. 20 グラムのエチルセルロース溶液と 40.00 グラムのヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液とを足して、混合コーティング溶液比 1.25 : 1 (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) を作製した； 40

6 c. 20 グラムのエチルセルロース溶液と 33.33 グラムのヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液とを足して、混合コーティング溶液比 1.5 : 1 (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) を作製した；

6 d. 20 グラムのエチルセルロース溶液と 25.00 グラムのヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液とを足して、混合コーティング溶液比 2 : 1 (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) を作製した；

6 e. 20 グラムのエチルセルロース溶液と 20.00 グラムのヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液とを足して、混合コーティング溶液比 2.5 : 1 (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) を作製した；

6 f. 20 グラムのエチルセルロース溶液と 16.67 グラムのヒドロキシプロピルメチ 50

ルセルローズ溶液とを足して、混合コーティング溶液比 3 : 1 (エチルセルローズ : ヒドロキシプロピルメチルセルローズ) を作製した ;

6 g . 2 0 グラムのエチルセルローズ溶液と 1 2 . 5 0 グラムのヒドロキシプロピルメチルセルローズ溶液とを足して、混合コーティング溶液比 4 : 1 (エチルセルローズ : ヒドロキシプロピルメチルセルローズ) を作製した ;

6 h . わずか 2 5 % のエチルセルローズ溶液。

【 0 0 6 0 】

(実施例 7)

実施例 1 において詳述した粘膜接着性コーティング懸濁液と共に、実施例 4 において概説した疎水性コーティング溶液を用いて、多層フィルムを調製した。まず、ヒドロキシプロピルメチルセルローズプレキャストフィルム (Watson Polymer Films) の一片 (0 . 0 0 4 インチ厚) を、約 1 8 インチ×1 1 . 5 インチに切り、そして Werner Mathis AG Lab Coater, type LTF の紙および箔ホルダーの中に置いた。ドクターブレードの設定を、0 . 1 5 mm に調節し、そして実施例 4 からの各溶液を、バックリングフィルムの個々のプレキャスト小片に塗布した。次いで、このフィルムを、lab coater の乾燥器部分にて自動的に乾燥させ、そして堆積された疎水性 / 水溶性ポリマーの滑らかで完全な層を得た。コーティングした各フィルムを取り出し、そしてバックリング層のコーティングしていない側を上向きにして、フレームに嵌め戻した。0 . 5 0 mm に調節したドクターブレードを使用して、実施例 4 からの 1 6 % p v p 溶液を、各バックリング層のコーティングしていない側に塗布した。次いで、これらのフィルムを、lab coater の乾燥器部分にて自動的に乾燥させ、そして滑らかで完全な p v p 層を得た。次いで、実施例 1 からの接着性コーティング懸濁液を使用して、ドクターブレードでの 1 . 2 mm 設定を用いて、コーティングしたバックリング層サンプルの各々をコーティングした。これらのフィルムを、前述のように乾燥し、そしてこの接着層を使用して、第 2 のコーティング工程および乾燥工程を行った。これらの多層フィルムを、インピボ試験に使用する前、防水性のプラスチックバッグ中で保持した。サンプルを、7 . 4 a、7 . 4 b、7 . 4 c、7 . 4 d、および 7 . 4 e と名付けた。例えば、サンプル 7 . 4 c は、実施例 4 において概説される、エチルセルローズとポリビニルピロリドンとの 1 . 7 5 : 1 の比の混合物で構成されるフィルムでコーティングされたヒドロキシプロピルメチルセルローズのバックリング層、および実施例 1 からの粘膜接着層で疎水性コーティング溶液について 0 . 1 5 mm のコーティング設定を用いて構成される多層フィルムをいう。

【 0 0 6 1 】

(実施例 8)

実施例 7 において概説した実験プロセスを、疎水性 / 水溶性コーティングプロセスのためのコーティング設定が、0 . 1 5 mm の代りに 0 . 2 5 mm である事を除いて、正確に繰り返した。コーティング厚の量を増加させることの効果および生じた滞留時間を、後の実施例において示し、そして表にする。サンプルを、実施例 7 と同様に名付けた。例えば、サンプル 8 . 4 b は、8 . 4 b サンプルが、より厚いエチルセルローズ / p v p コーティングを含むことを除いて、サンプル 7 . 4 b と同じ組成である。

【 0 0 6 2 】

(実施例 9)

実施例 2 において詳述した粘膜接着性コーティング懸濁液と共に、実施例 5 において概説した Eudragit (登録商標) / p v p コーティング溶液を用いて、多層フィルムを調製した。まず、ヒドロキシプロピルメチルセルローズプレキャストフィルム (Watson Polymer Films) の一片 (0 . 0 0 4 インチ厚) を、約 1 8 インチ×1 1 . 5 インチに切り、そして Werner Mathis AG Lab Coater, type LTF の紙および箔ホルダーの中に置いた。ドクターブレードの設定を、0 . 2 5 mm に調節し、そして実施例 5 からの各溶液を、バックリングフィルムの個々のプレキャスト小片に塗布した。次いで、このフィルムを、lab coater の乾燥器部

分にて自動的に乾燥させ、そして堆積された疎水性／水溶性ポリマーの滑らかで完全な層を得た。コーティングした各フィルムを取り出し、そしてバック層のコーティングしていない側を上向きにして、フレームに嵌め戻した。0.50mmに調節したドクターブレードを使用して、実施例4からの16%pvp溶液を、各バック層のコーティングしていない側に塗布した。次いで、これらのフィルムを、lab coaterの乾燥器部分にて自動的に乾燥させ、そして滑らかで完全なpvp層を得た。次いで、実施例2からの粘膜接着性コーティング懸濁液を使用して、ドクターブレードでの1.2mm設定を用いて、コーティングしたバック層サンプルの各々をコーティングした。これらのフィルムを、前述のように乾燥し、そしてこの接着層を使用して、第2のコーティング工程および乾燥工程を行った。これらの多層フィルムを、インビボ試験に使用する前、防水性のプラスチックバッグ中で保持した。サンプルを、9.5a、9.5b、9.5c、9.5d、9.5eおよび9.5fと名付けた。例えば、サンプル9.5cは、実施例5において概説した、Eudragit（登録商標）とポリビニルピロリドンとの3.5：1の比の混合物で構成されるフィルムでコーティングされたヒドロキシプロピルメチルセルロースのバック層、および実施例2からの粘膜接着層で疎水性コーティング溶液について0.25mmのドクターブレード設定を用いて構成される多層フィルムをいう。

10

【0063】

(実施例10)

実施例9において概説した実験プロセスを、疎水性／水溶性コーティングプロセスのためのドクターブレード設定が、0.25mmの代りに0.5mmである事を除いて、正確に繰り返した。コーティング厚の量を増加させることの効果および生じた滞留時間を、後の実施例において示し、そして表にする。サンプルを、実施例9と同様に名付けた。例えば、10.5bは、10.5bサンプルが、より厚いEudragit（登録商標）／pvpコーティングを含むことを除いて、サンプル9.5bと同じ組成である。

20

【0064】

(実施例11)

実施例4において詳述したストック溶液を使用して、5.0グラムのpvp溶液および7.0グラムのエチルセルロース溶液を混合した。この溶液に、0.7グラムの緑色食品着色料（Kroger Company）、プロピレングリコール／水中の2%色素（黄色5および青色1）を添加し、完全に混合した。ヒドロキシプロピルメチルセルロースプレキャストフィルム（Watson Polymer Films）の一片（0.004インチ厚）を、約18インチ×11.5インチに切り、そしてWerner Mathis AG Lab Coater, type LTFの紙および箔ホルダーの中に置いた。ドクターブレードの設定を、0.15mmに調節し、そしてこの溶液を、プレキャストバック層にコーティングし、そして乾燥させた。滑らかな緑色の均一なコーティングを得た。このフィルムを取り出し、そしてホルダー内で裏返し、そして実施例4の16%pvp溶液および実施例1で示された粘膜接着性コーティング懸濁液を使用して、実施例7において詳述されたのと同様にコーティングし、そして乾燥させた。得られた層状フィルムは、良好な色のコントラスト（適切な滞留時間を提供する緑色の外側層および口腔粘膜へ貼り付けられることが意図される白色不透明の粘膜接着層）を示した。従って、FDA認可の無害の色素を含有することは、最終消費者に、粘膜接着層の処置部位への適切な方向性のための視覚補助を提供する。サンプルを11と名付けた。

30

40

【0065】

(実施例12)

実施例2において詳述した粘膜接着性コーティング懸濁液と共に、実施例6において概説した疎水性コーティング溶液を用いて、多層フィルムを調製した。まず、ヒドロキシプロピルメチルセルロースプレキャストフィルム（Watson Polymer Films）の一片（0.004インチ厚）を、約18インチ×11.5インチに切り、そしてWerner Mathis AG Lab Coater, type LTFの紙および箔ホルダーの中に置いた。ドクターブレードの設定を、0.25mmに調節し、そして実

50

実施例 6 からの溶液を、バックリングフィルムの個々のプレキャスト小片に塗布した。次いで、このフィルムを、lab coater の乾燥器部分にて自動的に乾燥させ、そして堆積された疎水性／水溶性ポリマーの滑らかで完全な層を得た。コーティングした各フィルムを取り出し、そしてバックリング層のコーティングしていない側を上向きにして、フレームに嵌め戻した。0.50 mm に調節したドクターブレードを使用して、実施例 4 からの 16 % p v p 溶液を、各バックリング層のコーティングしていない側に塗布した。次いで、これらのフィルムを、lab coater の乾燥器部分にて自動的に乾燥させ、そして滑らかで完全な p v p 層を得た。次いで、接着性コーティング懸濁液（実施例 1 または 2）を使用して、ドクターブレードでの 1.2 mm 設定を用いて、コーティングしたバックリング層サンプルの各々をコーティングした。これらのフィルムを、前述のように乾燥し、そして同じ接着層を使用して、第 2 のコーティング工程および乾燥工程を行った。これらの多層フィルムを、インピボ試験に使用する前、防水性のプラスチックバッグ中で保持した。サンプルを、12.6 a、12.6 b、12.6 c、12.6 d、および 12.6 e と名付けた。例えば、サンプル 12.6 c は、実施例 6 において概説した、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの 1.5 : 1 の比の混合物で構成されるフィルムでコーティングされたヒドロキシプロピルメチルセルロースのバックリング層、および実施例 2 からの粘膜接着層で疎水性コーティング溶液について 0.25 mm のコーティング設定を用いて構成される多層フィルムをいう。

10

【0066】

(実施例 13)

20

実施例 12 において概説した実験プロセスを、使用した接着剤が実施例 3 からである事を除いて、正確に繰り返した。サンプルを、実施例 12 と同様に名付けた。従って、サンプル 13.6 d は、13.6 d サンプルが、アンレキサノクス接着剤の代りにベンゾカイン接着剤を含むことを除いて、サンプル 12.6 d と同じ組成である。

【0067】

(実施例 14)

わずかに高い量のアンレキサノクスを含む、実施例 1 において詳述した粘膜接着性コーティング懸濁液と共に、実施例 6 において概説した疎水性コーティング溶液 6 d を用いて、多層フィルムを調製したが、多層フィルムを生成するための加工順序を変更した。まず、ポリプロピレンでコーティングした紙の一片を、Werner Mathis AG Lab Coater, type LTF の紙および箔ホルダー上に延ばした。ドクターブレードの設定を、0.25 mm に調節し、そして実施例 6 からの 6 d 溶液を、この紙に塗布した。次いで、このフィルムを、lab coater の乾燥器部分にて乾燥させ、そして堆積された疎水性／水侵食性可溶性ポリマーの滑らかで完全な層を得た。次いで、0.004 " ヒドロキシプロピルメチルセルロースプレキャストフィルム (Watson Polymer Films) を、実施例 4 からの積層溶液 4 f を用いて、この疎水性フィルムに積層した。実施例 4 からの 16 % p v p 溶液を、0.60 mm に調節したドクターブレードを用いて、バックリング層のコーティングしていない側に塗布した。次いで、このフィルムを、lab coater の乾燥器部分にて自動的に乾燥させ、そして滑らかで完全な p v p 層を得た。最後に、ドクターブレードの設定を 1.75 mm に調節し、そして実施例 14 からの接着溶液を、プレキャストフィルムに塗布し、lab coater にて乾燥させた。この多層フィルムを、インピボ試験に使用する前、防水性のプラスチックバッグ中で保持した。

30

40

【0068】

このプロセスは、請負人の場所において、首尾よくスケールアップされた。この単一シートのプロセスは、紙のロールで置き換えられている。このことは、コスト効率が良く、そしてスケーリング可能な量の製品を製造するための連続的コーティングプロセスの潜在力を用いて、より長いフィルムのストリップが製造されることを可能にする。このスケールアッププロセスからのサンプルを、14.6 d と名付けた。

【0069】

50

(実施例 15)

実施例 14 において概説した実験プロセスを、接着剤が実施例 3 からである事を除いて、正確に繰り返した。サンプルを、実施例 12 と同様に名付けた。従って、サンプル 15. 6 d は、15. 6 d サンプルが、アンレキサノクス接着剤の代りにベンゾカイン接着剤を含むことを除いて、サンプル 14. 6 d と同じ組成である。

【0070】

(実施例 16)

実施例 14 において詳述した粘膜接着性コーティング懸濁液と共に、実施例 6 において概説した疎水性コーティング溶液を用いて、多層フィルムを調製した。まず、ヒドロキシプロピルメチルセルロースプレキャストフィルム (Watson Polymer Films) の一片 (0. 004 インチ厚) を、約 18 インチ×11. 5 インチに切り、そして Werner Mathis AG Lab Coater, type LTF の紙および箔ホルダーの中に置いた。ドクターブレードの設定を、0. 25 mm に調節し、そして実施例 6 からの 6 d 溶液を、バックリングフィルムの個々のプレキャスト小片に塗布した。次いで、このフィルムを、lab coater の乾燥器部分にて自動的に乾燥させ、そして堆積された疎水性／水溶性ポリマーの滑らかで完全な層を得た。このコーティングしたフィルムを取り出し、後の使用のために保存した。ポリプロピレンでコーティングした紙の一片を、フレームに嵌めた。次いで、実施例 14 からの接着性コーティング懸濁液を使用して、ドクターブレードでの 1. 75 mm 設定を用いて、この紙をコーティングした。これらのフィルムを、前述のように乾燥した。次いで、層状フィルムの 2 つのストリップを、実施例 4 からの積層溶液 4 g を用いて、接着剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースプレキャストフィルム (Watson Polymer Films) に向けて一緒に積層した。これらを乾燥し、インビボ試験に使用する前、防水性のプラスチックバッグ中で保持した。

【0071】

このプロセスは、請負人の場所において、首尾よくスケールアップされている。この単一シートのプロセスは、紙のロールで置き換えられている。このことは、コスト効率が高く、そしてスケールアップ可能な量の製品を製造するための連続的コーティングプロセスの潜在力を用いて、フィルムの非常により長いストリップが製造されることを可能にする。このスケールアッププロセスからのサンプルを、16. 6 d と名付けた。

【0072】

(実施例 17)

実施例 16 において概説した実験プロセスを、接着剤が実施例 3 からである事を除いて、正確に繰り返した。このプロセスはまた、請負人の場所において、首尾よくスケールアップされている。このスケールアッププロセスからのサンプルを、実施例 12 と同様に名付けた。従って、サンプル 17. 6 d は、17. 6 d サンプルが、アンレキサノクス接着剤の代りにベンゾカイン接着剤を含むことを除いて、サンプル 16. 6 d と同じ組成である。

【0073】

(実施例 18)

多層化薬物送達デバイスのインビボ性能を確認するために、前述の実施例からのフィルムを、ダイパンチを使用して 0. 5 インチの円盤に切った。粘膜接着層を、人差し指で口の粘膜の頬表面に慎重に方向を合わせ、そして 2～4 秒間、最初の接着を最大にするために連続的な圧力をかけた。パラメータ (例えば、最初の粘着性、快適さ、および滞留時間) を記録した。これらの結果を、以下に表で示す：

【0074】

【表 1】

10

20

30

40

発明の詳細な説明

サンプル番号	最初の粘着性	快適さ	滞留時間
7.4a	Ok	良好	51 分
7.4b	Ok	良好	75 分
7.4c	Ok	良好	79 分
7.4d	Ok	良好	99 分
7.4e	Ok	良好	125 分
8.4a	Ok	良好	68 分
8.4b	Ok	良好	94 分
8.4c	Ok	良好	131 分
8.4d	-	-	-
8.4e	-	-	-
9.5a	Ok	良好	40 分
9.5b	-	-	-
9.5c	-	-	-
9.5d	Ok	Ok	115 分
9.5e	Ok	Ok	120 分
9.5f	Ok	Ok	>120 分
10.5a	Ok	良好	50 分
10.5b	Ok	良好	65 分
10.5c	Ok	良好	100 分
10.5d	Ok	Ok	165 分
10.5e	Ok	Ok	180 分
10.5f	Ok	Ok	>240 分

10

20

30

40

11	Ok	良好	158 分
12.6a	Ok	良好	54 分
12.6b	Ok	良好	57 分
12.6c	Ok	良好	59 分
12.6d	Ok	良好	58 分
12.6e	Ok	良好	91 分
12.6f	Ok	良好	95 分
12.6g	Ok	良好	78 分
12.6h	Ok	良好	144 分
13.6d	Ok	良好	64 分
14.6d	Ok	良好	60 分
15.6d	Ok	良好	50 分
16.6d	Ok	良好	57 分
17.6d	Ok	良好	74 分

10

20

30

40

上記の表から、これらの多層化薬学的薬物送達デバイスについてのより長い滞留時間が、存在する水溶性ポリマーより高い量の疎水性ポリマーを含むコーティング溶液を使用して提供されることが明らかである。さらに、コーティング厚の量を増加させることによって、付随する滞留時間の増加が生じる。

【0075】

コーティング溶液中の疎水性ポリマー成分として、Eugdragit（登録商標）の代わりにエチルセルロースを使用することはまた、水溶性ポリビニルピロリドン成分と同じ相対濃度において、より長い滞留時間を提供するようである。おそらく、このことは、エチルセルロースのより大きい疎水性の結果である。1つの他の結論は、疎水性コーティング溶液中の食品着色料およびプロピレングリコールの存在がまた、滞留時間の増加（予測された時間の約2倍）を提供したことである。本発明者らの仮説は、着色料および／またはプロピレングリコールが、疎水性コーティングマトリクスを可塑化し、より緩徐な侵食プロセスの発生を起こし、それ故、滞留時間を増加させるというものである。この発見はまた、使用者が、多層フィルムデバイスの最終疎水性コーティング層におけるプロピレングリコールおよび着色料の濃度の変更によって、滞留時間を潜在的に改変することを可能にする。

【0076】

当業者は、特定の実施形態および実施例が記載されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、種々の改変および変更がなされ得ることを理解する。

【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
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/015748 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 9/00 (81) Designated States (*national*): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, 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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/26083
- (22) International Filing Date: 16 August 2002 (16.08.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/931,319 16 August 2001 (16.08.2001) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): ACCESS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 2600 Stemmons Freeway, Ste. 176, Dallas, TX 75207 (US).
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
of inventorship (Rule 4.17(v)) for US only

Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): MORO, Daniel, G. [US/US]; 3355 Blackburn, Dallas, TX 75204 (US); CALLAHAN, Howard [US/US]; 8400 Stephanie Drive, North Richland Hills, TX 76180 (US); NOWOTNIK, David, P. [US/US]; 1405 Bellefonte Lane, Colleyville, TX 76034 (US).

- (74) Agent: HODGINS, Daniel, S.; Jackson Walker LLP, 112 E. Pecan, Suite 2100, San Antonio, TX 78205 (US).

WO 03/015748 A2

(54) Title: MUCOADHESIVE ERODIBLE DRUG DELIVERY DEVICE FOR CONTROLLED ADMINISTRATION OF PHARMACEUTICALS AND OTHER ACTIVE COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to a layered pharmaceutical delivery device for the administration of pharmaceuticals or other active compounds to mucosal surfaces. The device may also be used by itself without the incorporation of a therapeutic. The device of the present invention consists of a water-soluble adhesive layer, a non-adhesive, bioerodible backing layer and one or more pharmaceuticals if desired in either or both layers. Upon application, the device adheres to the mucosal surface, providing protection to the treatment site and localized drug delivery. The "Residence Time", the length of time the device remains on the mucosal surface before complete erosion, can be easily regulated by modifications of the backing layer.

WO 03/015748

PCT/US02/26083

**MUCOADHESIVE ERODIBLE DRUG DELIVERY DEVICE FOR
CONTROLLED ADMINISTRATION OF PHARMACEUTICALS
AND OTHER ACTIVE COMPOUNDS**

FIELD OF THE INVENTION

[01] The present invention relates to a bioerodible pharmaceutical carrier device that adheres to mucosal surfaces for the localized and systemic, controlled delivery of pharmaceuticals or other active compounds and/or the protection of the underlying treatment site.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[02] The localized treatment of body tissues, diseases and wounds requires that a particular pharmaceutical be administered and maintained at the treatment site for a therapeutically effective period of time. The topical treatment of wet, mucosal surfaces has been problematic, since natural bodily fluids can rapidly wash away a topically applied active compound before the appropriate therapeutic action to the underlying surface can occur. In the mouth, saliva, the natural replacement of the mucosal tissue, and the actions of eating, speaking and drinking are just some of the problems that have limited the usefulness of a variety of pharmaceutical carrier devices.

[03] Gels, pastes, tablets and films have been developed as bioadhesive carriers and are well known in the art. These types of products, however, do not exhibit all of the major characteristics required for an efficient and patient acceptable pharmaceutical delivery device for mucosal treatment. The important characteristics include, water erodability, ease of handling and application to the treatment site, comfort with minimal foreign body sensation, rapid adhesion, prolonged residence time for the protection of the treatment site and/or the delivery of a pharmaceutical or other active compound, and ease

WO 03/015748

PCT/US02/26083

of removal from the underlying mucosal surface by natural erosion or dissolution of the delivery device at the treatment site.

[04] Bioadhesive gels used especially in the oral mucosal cavity are known in the art. For example, U.S. Patent No. 5,192,802 describes a bioadhesive teething gel composed of a mixture of sodium carboxymethyl cellulose and xanthan gum. This gel composition may have potential use in the treatment of canker sores, fever blisters and hemorrhoids. However, these types of gel systems have limited residence times, since bodily fluids such as saliva will quickly wash gels away from the treatment site. Other bioadhesive gels described in U.S. Pat. Nos. 5,314,915; 5,298,258 and 5,642,749 use an aqueous or oily medium and different types of bioadhesive and gelling materials, but still suffer from the inherent limitation of all gel products. Another type of bioadhesive products known in the art is denture adhesive pastes. These products, however, were developed primarily for their adhesive properties only, and not to protect tissue or deliver pharmaceuticals to the underlying mucosal surface. However, active compounds such as local anesthetics may be formulated with the paste for the relief of sore gums. Denture adhesive pastes are described in U.S. Pat. Nos. 4,894,232 and 4,5518,721. In the '721 patent, the combination of sodium carboxymethyl cellulose and polyethylene oxide in polyethylene glycol is used to provide a bioadhesive composition. Mucoadhesive pastes have also been used as protective films and drug delivery systems. Orabase®-B, a commercialized paste product that has both film forming and adhesive properties, is used for the relief of mouth sores. This product does provide numbing of the treatment site, but the residence time is minimum due to the quick dissolution by saliva. This product contains guar gum, sodium carboxymethyl cellulose, tragacanth gum and pectin.

WO 03/015748

PCT/US02/26083

[05] Bioadhesive tablets are described in U.S. Patent No. 4,915,948. A xanthan gum or pectin in combination with an adhesion enhancing material such as a polyol is the water-soluble bioadhesive used in this device. Although the residence time is greatly enhanced, these tablets are not user friendly, especially when used in the oral cavity, due to their unpleasant feeling, solidity, bulkiness and slow dissolution time. Also, solid devices cannot readily adhere to curved surfaces, especially crevices within the oral cavity. Bioadhesive tablets described in U.S. Patent Nos. 4,226,848; 4,292,299, and 4,250,163 are single or bilayer devices having an average thickness of 0.2 to 2.5 mm. These devices are less bulky, but have limited residence times. They are composed of a non-adhesive material such as cellulose ether, a bioadhesive ingredient such as polyacrylic acid, sodium carboxymethyl cellulose, or polyvinylpyrrolidone, and a binder for tableting purposes. The cellulose derivatives used in these devices may or may not be water-soluble. The bilayer devices described in the '299 patent contain methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose. Bandages and bioadhesive laminated films are also known in the art. The films as described in U.S. Patent Nos. 3,996,934 and 4,286,592 are thinner, more flexible and therefore elicit a decreased foreign body sensation. The laminated films are usually composed of an adhesive layer, a reservoir layer and a backing layer and are designed to deliver drugs through the skin or mucosa. These films are typically not water soluble, thus they are not dissolved or washed away by bodily fluids and must be removed after the prescribed treatment time.

[06] Film delivery systems for use on mucosal surfaces are also known in the art. These types of systems, which are water-insoluble and usually in the form of a laminated, extruded or composite film, are described in U.S. Patent Nos. 4,517,173; 4,

WO 03/015748

PCT/US02/26083

572, 832; 4,713, 243; 4,900,554 and 5,137, 729. The '173 patent relates to a membrane-adhering film composed of at least three layers, including a layer containing a pharmaceutical, a layer with limited water solubility, and an intermediate layer. The pharmaceutical layer contains a drug and a cellulose derivative selected from hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose, and hydroxypropylmethyl cellulose. The layer having limited water solubility consists of a combination of one or more cellulose derivatives and a hydrophobic fatty acid, and the intermediate layer is made of cellulose derivatives. The '832 patent describes a soft film for buccal delivery. The film is composed of a water soluble protein, a polyol, and a polyhydric alcohol such as cellulose and polysaccharides and coloring and flavoring agents. The '243 patent relates to a single or multi-layered bioadhesive thin film made from 40-95% water soluble hydroxypropyl cellulose, 5-0% water-insoluble ethylene oxide, 0-10% water-insoluble ethyl cellulose, propyl cellulose, polyethylene or polypropylene and a medicament. These films are three-layered laminates and are composed of a bioadhesive layer, a reservoir layer, and a non water-soluble outer protective layer. The '729 patent teaches a soft, adhesive film for use on oral mucosa. The film is comprised of a mixture of vinyl acetate non water-soluble homopolymer, an acrylic acid polymer, a cellulose derivative and a systemic drug.

[07] In the '554 patent, the device is designed for use in the oral cavity and is composed of an adhesive layer including a mixture of an acrylic acid polymer, a water-insoluble cellulose derivative, a water-insoluble or sparingly soluble backing layer, and a pharmaceutical. The adhesive layer contains the active ingredient and upon application to the treatment site, the drug is delivered to the underlying mucosal surface. This patent

WO 03/015748

PCT/US02/26083

also teaches that all three of the aforementioned components are required to attain an appropriate adhesive device suitable for mucosal treatment and drug delivery.

[08] Finally, water soluble films for the delivery of pharmaceutical compounds are also known in the art. U.S. Patent Nos. 5,800,832 and 6,159,498 describe a bioerodible, water soluble pharmaceutical device to treat mucosal surfaces. These bilayer devices are composed of an adhesive layer and a non-adhesive backing layer, and the pharmaceutical may be contained in either or both layers.

[09] The composition of the adhesive layer comprises polyacrylic acid, sodium carboxymethyl cellulose, and polyvinyl pyrrolidone, alone or in combination thereof. In addition to these mucoadhesive polymers, film forming polymers such as hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose are present. This layer can also contain a pharmaceutical compound. The backing layer of these devices comprises only film-forming polymers, such as hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose. These polymers are known to exhibit low bioadhesion and are approved for use in a variety of pharmaceutical applications. The residence time is claimed to be regulated by only variations of the backing layer. To increase the residence time, the components of the backing layer can be crosslinked with glyoxal solution, rendering the polymers less water soluble, and therefore, slower to dissolve, while being exposed to bodily fluids like saliva. A second approach is to change the composition of the backing layer by using a mixture of different and higher molecular weight polymers from the same family of hydroxyethyl and hydroxypropyl celluloses. These alterations to the backing layer are easy to accomplish. However, they do not provide a consistent, controllable and reproducible residence time for the final device. In

WO 03/015748

PCT/US02/26083

addition, in order to produce this device under the teachings of these inventions, it is required to cast the mucoadhesive layer and/or backing layer preferably onto a hard and non-porous surface. Then, each layer is dried yielding a laminated film. The casting surface therefore becomes an integral part of the device or must be carefully removed from the laminated film prior to cutting to the desired shape and subsequent packaging. The removal of such a non-flexible film would be difficult to accomplish without stretching or breaking the material. The associated manufacturing processes to produce such a device are complicated and therefore may not commercially viable or cost effective.

SUMMARY OF THE INVENTION

[10] One object of this invention is to provide a novel, versatile, water-erodible, pharmaceutical carrier device for use on mucosal surfaces. Another object of this invention is to provide a pharmaceutical carrier device for use on mucosal surfaces capable of providing a wide range of Residence Times for a multitude of active compounds through formulation alterations of the erodible backing layer. Another object of this invention is to provide a water-erodible device that can be used without an active ingredient to provide protection of mucosal surfaces. A further object of this invention is to provide a cost-effective, commercially viable and scaleable pharmaceutical carrier device for use on mucosal surfaces using simple manufacturing processes.

[11] The device is applied to mucosal surfaces and provides protection of the application site while delivering pharmaceuticals to treat specific diseases or disorders. The device causes minimum discomfort, is easy to use and provides an effective Residence Time that can be tailored to deliver therapeutics over different time intervals. In one embodiment, the device comprises a mucoadhesive multi-layered film that is

WO 03/015748

PCT/US02/26083

water-soluble and bioerodible. In another embodiment, the pharmaceutical delivery device comprises a multi-layered film having an adhesive layer and a coated, precast backing layer containing a pharmaceutical or other active compound in either or both layers. The film may be cut or fabricated into any desired shape, such as a disc, square, oval, parallelepiped, etc., that provides convenience for use in application and/or treatment. The adhesive layer of the device is water soluble and the backing layer is bioerodible. The adhesive layer comprises a film-forming polymer such as hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, or hydroxyethylmethyl cellulose, alone or in combination, and a bioadhesive polymer such as polyacrylic acid, polyvinyl pyrrolidone, sodium carboxymethyl cellulose, tragacanth gum, sodium alginate, or any other known naturally occurring or synthetic mucoadhesive polymer alone, or in combination. The non-adhesive backing layer is a premade film alone or in combination with other layers. The precast film is comprised of hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, polyethylene oxide, ethylene oxide-propylene oxide co-polymers, or other water soluble film-forming polymer, alone or in combination thereof. The precast film may also include plasticizers or other excipients required to enhance the film forming properties of the polymer and to impart flexibility to the final, multi-layered device. The non-adhesive backing layer is further modified to render it water erodible instead of water soluble. For definition purpose, water erodible means a material or substance that does not dissolve in water or bodily fluids in total, however will disintegrate and completely break apart upon exposure to water or bodily fluids. This is accomplished by coating the backing layer film with a more hydrophobic

WO 03/015748

PCT/US02/26083

polymer selected from a group of Eudragit® and/or ethyl cellulose and methyl cellulose polymers that are approved by the FDA for use in pharmaceutical applications. Other hydrophobic polymers known to those skilled in the art may also be used. The hydrophobic coating layer can be applied first to the premade film by conventional coating techniques and then the reverse, uncoated side can be used as the support on which the mucoadhesive polymer solution is cast to a desired thickness. The type and amount of hydrophobic polymer used will provide a wide and controlled range of Residence Times for the layered film device. In addition, using the modified, precast, erodible backing layer can eliminate the need to use a rigid support material such as a polyethylene film like "Mylar" or other non-porous material as the casting surface on which both the adhesive layer and backing layer are produced. This rigid casting surface is no longer an integral component of the layered device, which from a safety and production point of view, is extremely desirable.

[12] In another embodiment, the devices of the current invention can also be produced using a non-rigid, non-porous surface other than a polyethylene film as the casting and support material. Coated paper is preferred but other materials known to those skilled in the art are also acceptable. In this process, the hydrophobic layer can be first applied to the support paper, then the precast film is laminated to the hydrophobic layer under pressure using a roller and a polymeric solution that will bind both materials together after solvent drying, and finally the mucoadhesive solution is coated onto the composite layers and dried to remove the coating solvent. The incorporation of the plasticized precast film between these layers imparts significant overall flexibility to the final device. It is also preferred to use a polymeric solution to bind the mucoadhesive

WO 03/015748

PCT/US02/26083

layer to the precast laminated film upon drying. The resulting multi-layered device is then peeled from the carrier paper and cut into the desired shape.

[13] In the preferred embodiment, the mucoadhesive coating solution or suspension, with or without an active ingredient, is first coated onto a carrier release paper and subsequently dried using a standard oven. A precast, water soluble plasticized film coated with the appropriate hydrophobic composition that provides the desired Residence Time is laminated to the dried adhesive film using a polymeric laminating solution, roller and pressure, and the multilayered device is then dried in a standard oven. The multilayered film may be then separated from the paper, cut into a desired shape and packaged, or the multilayered film and the release paper can be cut into a desired shape and packaged. With the latter example, the release paper will be an integral part of the final device and must be removed prior to application of the mucoadhesive side of the patch onto a mucosal surface. Since a rigid casting support material like "Mylar" is not being used, the potential for injury to the patient is also eliminated. It is apparent to those skilled in the art that variations in the coating sequences and coating processes in addition to manufacturing conditions such as temperature, humidity, carrier release paper and drying time can have a major effect on the quality, reproducibility and cost-effectiveness of the final device. It is understood that other known processes for producing multilayered patches, in addition to the aforementioned casting processes, can be used to produce devices outlined in this invention disclosure.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[14] In the present invention, a unique bioerodible pharmaceutical layered device that adheres to mucosal surfaces is provided. The present invention is most applicable to the treatment of body tissues, diseases, or wounds that may have moist

WO 03/015748

PCT/US02/26083

surfaces and that are susceptible to bodily fluids, such as the mouth, vagina, anus, or other types of mucosal surfaces. Pharmaceuticals or other active compounds can be incorporated in the device, if desired, and upon application and adherence to the specific mucosal site, protection of the underlying tissue results. Concomitantly, pharmaceuticals are delivered to the treatment site, the surrounding tissues and other bodily fluids for a prolonged period of time. The device provides an appropriate, controlled residence time for effective drug delivery at the treatment site. The residence time is easily tailored to provide a range from minutes to hours, dependent upon the type of drug used and the therapeutic indication. In one embodiment, the pharmaceutical delivery device comprises a layered film patch having a water soluble adhesive layer and a water erodible backing layer, having a pharmaceutical in either or both layers.

[15] The present invention offers advantages with respect to increased residence time over bioadhesive gels and pastes known in the art. Paste and gel products such as Orajel, Orabase, and Kanka have short residence times in the order of minutes. This is a result of limited or poor adhesion. Upon application of a gel product to the mucosal surface, the mucoadhesive components do not instantaneously penetrate the lipophilic surface of the mucosa. Instead, these hydrophilic components quickly mix with saliva or other bodily fluids and therefore are removed from the application site resulting in a minimal residence time. A similar mechanism of action can be expected to occur with paste products, however to a slightly lesser extent. This is due to the higher viscosity and greater hydrophobicity of the paste causing a slower erosion process to occur. The multilayered film of the present invention provides for immediate adhesion to the mucosal surface due to the combination of mucoadhesive polymers within water-soluble

WO 03/015748

PCT/US02/26083

film-forming polymers, and its thin, flexible solid form. A solid device will dissolve or erode more slowly than a gel or paste device due to dissolution kinetics.

[16] Bioadhesive tablets known in the art also have serious limitations, primarily due to their bulkiness and rigidity causing an unpleasant sensation and discomfort after application to the oral cavity. These tablets provide effective residence times, but because they are an order of magnitude larger than the device in the present invention, the preferred application site is on the upper gingival or sublingual area. This site is suitable for systemic delivery of an active compound, but may not be satisfactory for localized, unidirectional delivery. The device of the present invention offers both local and systemic delivery with an effective and controlled residence time and minimal discomfort and ease of application as a result of its thinner, more flexible configuration.

[17] Finally, film systems known in the art that are used to deliver pharmaceuticals also have other limitations. These films, unlike the pharmaceutical device of the present invention, are occlusive and water insoluble and are fabricated to be removed after treatment of a mucosal surface. Removal of a non-erodible device may cause some damage to the mucosa, or may damage healing mucosa when the device is used to cover a lesion. The pharmaceutical device of the present invention is designed to be water erodible, and therefore does not require removal. Once applied to a mucosal surface, water absorption softens the device, and over time, the device slowly erodes away delivering a specific pharmaceutical to the treatment site.

[18] In one embodiment, the present invention is composed of a multi-layered film having an adhesive layer, a precast, non-adhesive, water soluble backing layer, and a hydrophobic coating layer. The hydrophobic coating layer renders the backing layer

WO 03/015748

PCT/US02/26083

water-erodible and provides a wide range of predictable and controlled residence times. The adhesive layer is water soluble and the backing layer is water erodible. All components used to manufacture the device are FDA approved materials. The pharmaceutical or other active agent may be included in either layer, but is preferably incorporated in the adhesive layer. This layer is in direct contact with the treatment site and the active compound will be released at a rate related to the dissolution of the adhesive layer. The backing layer will control the rate at which the adhesive layer hydrates, therefore will affect the rate of dissolution of the adhesive layer.

[19] In one preferred manufacturing embodiment, the multilayered film is produced by first coating a carrier release paper with the mucoadhesive coating solution at a known thickness and then dried using a conventional oven to produce the adhesive layer. The adhesive layer must remain adhered to the carrier release paper during this processing step, since further coatings will be applied on top of it to produce the final multilayered product. However, after the final multilayered film is produced, the composition must release without damage from the carrier paper prior to cutting into a preferred shape. It is obvious to one skilled in the art that these unique adhesion properties are a function of the type of mucoadhesive polymers used, the manufacturing conditions, the environmental conditions and the type of carrier substrate used. A precast water soluble film that has been previously coated with a hydrophobic polymer is then laminated to the dry adhesive. The lamination is maximized by pressing the films together using a roller with slight pressure after wetting the precast film with a polymeric solution that can bind both layers together after drying. The polymeric, binding solution must be compatible with both the precast film and the components of the adhesive film.

WO 03/015748

PCT/US02/26083

In the preferred embodiment, an alcoholic solution, or an alcoholic/water solution of polyvinylpyrrolidone at a concentration between 1-30%, and more preferably 5-20%, will provide a good lamination. It is understood by one skilled in the art that a wide variety of polymers with different molecular weights can be used to bind layers together. The choice of the most appropriate polymer to use alone or in combination will be related to the type of mucoadhesive polymers in the adhesive layer, the composition of the precast film and the active compound present if any in either layer. The polymers used to bind must also be safe and approved by the FDA. It is also understood that multilayered films produced using different coating sequences and processing alterations from those outlined above would fall within the scope of this invention.

[20] The adhesive layer may comprise at least one film-forming water-soluble polymer, typically selected from a family of cellulose polymers (the "film-forming polymer") and at least one or more polymers known in the art for its bioadhesive property (the "bioadhesive polymer"). The film-forming polymer may comprise hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, alone or in combination thereof. The molecular weight of the film-forming polymer is in the range of 10^2 to 10^6 , and more preferably between 10^3 to 10^5 . The film-forming polymer may be crosslinked and/or the adhesive layer plasticized to alter the dissolution characteristics. The bioadhesive polymer contained in the adhesive layer may comprise polyacrylic acid(PAA), which may or may not be partially crosslinked, sodium carboxymethyl cellulose(NaCMC), polyvinylpyrrolidone(PVP), tragacanth gum, sodium alginate or any other known naturally occurring or synthetic mucoadhesive polymer alone, or in combination thereof. These bioadhesive polymers are preferred because they

WO 03/015748

PCT/US02/26083

exhibit good instantaneous mucoadhesive properties in the dry, film state. In the case of sodium carboxymethyl cellulose, typical average molecular weights range between 50,000 and 700,000 Daltons, and preferably between 60,000 to 500,000 Daltons, with a degree of substitution of 0.7. The substitution range varies between 0.5 and 1.5, and preferably between 0.6 and 0.9. The polyvinyl pyrrolidone can be characterized according to its average molecular weight and comprises between 5,000 and 150,000 Daltons, preferably between 10,000 and 100,000 Daltons. In some instances, the combination of some grades of polyvinyl pyrrolidone with polyacrylic acid may result in precipitation, causing a non-homogeneous adhesive layer to result and a potentially less than optimum mucoadhesive property. Such combinations of polyacrylic acid and polyvinyl pyrrolidone should be avoided.

[21] The chemical nature of the bioadhesive polymers used in the present invention, including chain, side groups and crosslinking agents, generates interactions between the mucosal constituents and the polymer or polymers, such as physical entanglement, Van der Waals forces, and hydrogen bonding. Since the mucosal surface differs from one individual to another and changes naturally over time, the use of a combination of at least two bioadhesive polymers and/or the use of a combination of different grades of the same polymer will provide maximum adhesion of the device for a wide range of different mucosal surfaces. However, the use of a single mucoadhesive polymer is effective as well. The ratio of bioadhesive polymer to film-forming polymer in the adhesive layer can be varied and depends upon the type and amount of pharmaceutical or other active ingredient used and other factors. However, the content of combined components in the adhesive layer is between 5 and 95% by weight, preferably

WO 03/015748

PCT/US02/26083

between 10 and 80% by weight. In terms of weight percent of the different bioadhesive polymers PAA, NaCMC, PVP, Tragacanth, and Sodium Alginate, some examples are detailed later. Preferred combinations include PAA and NaCMC, NaCMC and PVP, PAA and PVP, Tragacanth, Sodium Alginate, NaCMC and PVP, and also include the use of different molecular weight grades of the same polymer.

[22] The non-adhesive backing layer is a premade film comprised of a water-soluble, film-forming pharmaceutically acceptable polymer such as hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, polyethylene oxide, ethylene oxide-propylene oxide co-polymers, or other water soluble film-forming polymers, alone or in combination thereof. The non-adhesive backing layer is further modified to render it water erodible instead of water soluble. This is accomplished by incorporating or coating the backing layer film with a more hydrophobic polymer selected from a group of FDA approved Eudragit polymers, ethyl cellulose and methyl cellulose polymers that are approved for use in other pharmaceutical dosage forms. Other hydrophobic polymers may be used, alone or in combination with other hydrophobic or hydrophilic polymers, provided that the layer derived from these polymers or combination of polymers erodes in a moist environment. The precast backing layer film can be precoated in advance with the hydrophobic coating solution or can be applied to the layered device as the final coating step. In one embodiment, the application of an erodible layer to the precast film allows the backing layer to act as the support layer if desired on which the adhesive solution can be cast without dissolving the backing layer during the manufacture of the layered device. The elimination of polyethylene or other rigid, non-erodible non-porous

WO 03/015748

PCT/US02/26083

surface results, and therefore the device no longer represents a potential threat of user injury.

[23] In another embodiment, the backing layer is first applied to a carrier release paper or other non-porous surface, then dried and the precast film is laminated to the hydrophobic layer by wetting it with a polymeric binding solution and pressing the materials together using a roller with pressure. The composite is then dried to eliminate any of the coating solvents, and the mucoadhesive coating solution with or without an active compound is applied using a doctor blade onto the surface and dried. The resulting multilayered film is then carefully peeled from the carrier release paper and cut into the desired shape.

[24] In the preferred manufacturing embodiment, a dry adhesive layer of known thickness with or without an active ingredient is produced on a carrier release paper by techniques known in the art. A precast film that has been previously coated with a backing layer of the appropriate hydrophobic composition is then laminated to the adhesive layer by wetting it with a polymeric binding solution and pressing the materials together using a roller under pressure. The composite film is then dried, carefully removed from the carrier paper and cut into the desired shape. The primary purpose of the coated precast film is to regulate the Residence Time of the device but it also imparts significant flexibility and therefore provides a more user friendly and comfortable product. It is obvious that a device produced under the conditions disclosed above will be more cost effective and scaleable, since the number of coating passes and manufacturing steps are reduced. The associated direct labor costs and material handling for films produced within the scope of this invention will be therefore lower than other

WO 03/015748

PCT/US02/26083

multilayered films disclosed in the prior art. Another major advantage with these multilayered film devices is that the adhesive layer containing an active can be controlled more reproducibly and uniformly. When the adhesive is applied first to the carrier release paper, the resultant coating thickness variability is only a function of the variability of the thickness of the surface on which it is cast. If the adhesive is coated last, its coating variability is a function of the thickness variability of all previous coats. In addition, the content uniformity of any active if used in the mucoadhesive coating will also be more variable throughout the entire multilayered film due to the cumulative variability of previous coatings.

[25] The type of solution used to coat the precast backing layer typically is composed of a mixture of a hydrophobic Eudragit polymer or copolymer, or ethyl or methyl cellulose, and a water soluble polymer such as polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl alcohol or any other water soluble polymer that can be completely comixed with Eudragit or ethyl cellulose, dissolved in Ethanol, ethanol/water or other suitable volatile organic solvent. The ratio of hydrophobic Eudragit or ethyl cellulose to water soluble polymer ranges from 0.5 to 18:1, and more preferably 1:0 to 10:1. The coating solution may also contain a plasticizing agent, such as propylene glycol, polyethylene glycol, or glycerine in a small amount, 0 to 2% by weight, in order to improve the "flexibility" of this layer in the mouth and to adjust the erosion rate of the device. In addition, humectants such as hyaluronic acid, glycolic acid, and other alpha hydroxyl acids can also be added to improve the "softness" and "feel" of the device. Finally, colors and opacifiers may be added to help distinguish the resulting non-adhesive backing layer

WO 03/015748

PCT/US02/26083

from the mucoadhesive layer. Some opacifiers include titanium dioxide, zinc oxide, zirconium silicate, etc.

[26] The amount of mixed coating applied to the precast backing layer, using a suitable doctor blade or lab coater apparatus, ranges between zero and 1.5 mm, most preferably between 0.05 and 0.4 mm. The amount of solids present in the coating solution, the resulting solution viscosity and coating thickness applied determine the amount of coating film to be deposited on the precast backing layer. Typically, increasing the hydrophobic polymer to water soluble polymer ratio will provide a device with a longer residence time, while keeping coating thickness, viscosity, coating solids, polymer composition, and other variables constant. In addition, increasing the coating thickness of the Eudragit and/or ethyl cellulose/ water-soluble polymer mixture while keeping all other variables constant will also provide an increased residence time. This will be clearly shown in examples shown later in this disclosure.

[27] The residence time of the device of the present invention is dependent upon the composition of the modified backing layer and the rate of dissolution of the water-soluble polymers used. The residence time is easily controlled, from minutes to hours, by the amount of coating solution applied to the backing layer and the specific composition of the coating solution. The devices of the present invention are therefore more versatile than those films, tablets and gels known in the art and can be used with a wider range of pharmaceuticals or other active compounds requiring different therapeutic delivery times. The devices of the present invention also typically provide, when desired, a longer residence time than those devices known in the art. This is a result of the selection of the appropriate backing layer formulation, providing a slower rate of erosion

WO 03/015748

PCT/US02/26083

of the backing layer and therefore allowing the mucoadhesive layer to remain in contact with the treatment site for a longer period of time before complete erosion. The device of the present invention will maximize the unidirectional delivery of an active compound to the treatment site while minimizing the systemic delivery of the drug that results from surface erosion due to saliva or other bodily fluids. The device of the present invention is more therapeutically effective for most indications than those devices known in the art, since a sustained level of drug is delivered at a more controlled rate over a longer treatment time.

[28] The pharmaceutical component or other active compound of the present invention may comprise a single pharmaceutical or a combination of pharmaceuticals. These active ingredients may be incorporated in the adhesive layer, backing layer or in both. If desired, flavoring agents known in the art may be added to mask the taste of the active compound. Penetration enhancers may also be included in the adhesive layer to help reduce the resistance of the mucosa to drug transport. Typical enhancers known in the art include ethylenediamine tetracetic acid, chitosans, dimethyl sulfoxide, etc. Ingredients to enhance drug solubility and/or stability of the drug may also be added to the layer or layers containing the active ingredient. Examples of stabilizing and solubilizing agents are cyclodextrins.

[29] Pharmaceuticals that may be used, either alone or in combination, include antiallergic compounds, antianginal agents, anti-inflammatory analgesic agents, steroidal anti-inflammatory agents, antihistamines, local anesthetics, bactericides and disinfectants, vasoconstrictors, hemostatics, chemotherapeutics, antibiotics, keratolytics, cauterizing

WO 03/015748

PCT/US02/26083

agents, hormones, growth hormones and growth hormone inhibitors, analgesic narcotics, and antiviral drugs.

[30] Examples of antiallergic compounds include amlexanox, astemizole, azelastine, emirolast, alopataidine, cromolyn, fenpiprane, repirinast, tranilast, and traxanox.

[31] Examples of antianginal agents include nifedipine, atenolol, bepridil, carazolol, and epanolol.

[32] Examples of anti-inflammatory analgesic agents include acetaminophen, methyls alicylate, monoglycol salicylate, aspirin, mefenamic acid, flufenamic acid, indomethacin, diclofenac, alclofenac, diclofenac sodium, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, pranoprofen, fenoprofen, sulindac, fenclofenac, clidanac, flurbiprofen, fentiazac, bufexarnac, piroxicam, phenylbutazone, oxyphenbutazone, clofezone, pentazocine, mepirizole, tiaramide hydrochloride, etc.

[33] Examples of steroidal anti-inflammatory agents include hydrocortisone, predonisolone, dexamethasone, triamcinolone acetonide, fluocinolone acetonide, hydrocortisone acetate, predonisolone acetate, methylpredonisolone, dexamethasone acetate, betamethasone, betamethasone valerate, flumetasone, fluorometholone, beclomethasone dipropionate, etc.

[34] Examples of antihistamines include diphenhydramine hydrochloride, diphenhydramine salicylate, diphenhydramine, chlorpheniramine hydrochloride, chlorpheniramine maleate isothipendyl hydrochloride, tripeleminamine hydrochloride, promethazine hydrochloride, methdilazine hydrochloride, etc.

WO 03/015748

PCT/US02/26083

[35] Examples of local anesthetics include dibucaine hydrochloride, dibucaine, lidocaine hydrochloride, lidocaine, benzocaine, p-buthylaminobenzoic acid 2-(diethylamino) ethyl ester hydrochloride, procaine hydrochloride, tetracaine, tetracaine hydrochloride, chloroprocaine hydrochloride, oxyprocaine hydrochloride, mepivacaine, cocaine hydrochloride, piperocaine hydrochloride, dyclonine, dyclonine hydrochloride, etc.

[36] Examples of bactericides and disinfectants include thimerosal, phenol, thymol, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, chlorhexidine, povidone iodine, cetylpyridinium chloride, eugenol, trimethylammonium bromide, benzoic acid, sodium benzoate, etc.

[37] Examples of vasoconstrictors include naphazoline nitrate, tetrahydrozoline hydrochloride, oxymetazoline hydrochloride, phenylephrine hydrochloride, tramazoline hydrochloride, etc.

[38] Examples of hemostatics include thrombin, phytonadione, protamine sulfate, aminocaproic acid, tranexamic acid, carbazochrome, carboxochrome sodium sulfanate, rutin, hesperidin, etc.

[39] Examples of chemotherapeutic drugs include sulfamine, sulfathiazole, sulfadiazine, homosulfamine, sulfoxazole, sulfisomidine, sulfamethizole, nitrofurazone, taxanes, platinum compounds, topoisomerase I inhibitors, and anthrocycline.

[40] Examples of antibiotics include penicillin, meticillin, oxacillin, cefalotin, cefalordin, erythromycin, lincomycin, tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, metacycline, chloramphenicol, kanamycin, streptomycin, gentamicin, bacitracin, cycloserine, and clindamycin.

WO 03/015748

PCT/US02/26083

[41] Examples of keratolytics include salicylic acid, podophyllum resin, podolifox, and cantharidin.

[42] Examples of cauterizing agents include the chloroacetic acids and silver nitrate.

[43] Examples of hormones include estrone, estradiol, testosterone, equilin, and human growth hormone.

[44] Examples of growth hormone inhibitors are octreotide and somatostatin.

[45] Examples of analgesic narcotics include fentanyl, buprenorphine, codeine sulfate, levorphanol, and morphine hydrochloride.

[46] Examples of antiviral drugs include protease inhibitors, thymidine kinase inhibitors, sugar or glycoprotein synthesis inhibitors, structural protein synthesis inhibitors, attachment and adsorption inhibitors, and nucleoside analogues such as acyclovir, penciclovir, valacyclovir, and ganciclovir.

[47] The amount of active agent or pharmaceutical(s) in the device of the present invention depends upon the therapeutic requirements, although, preferably, the pharmaceutical component comprises 0.001 to 30% by weight of the device, and more preferably between 0.005 and 20% by weight.

[48] Flavoring agents, preservatives, plasticizers, opacifiers, stabilizing and solubilizing compounds, penetration enhancers and coloring agents may also be included in the adhesive layer, backing layer, or both layers of the device. Preferably, these components represent no more than 5% by weight of the final device.

[49] The thickness of the device may vary, depending upon the thickness of each individual layer. Preferably, the thickness of the layered disc of the present

WO 03/015748

PCT/US02/26083

invention ranges from 0.05 mm to 1 mm, and more preferably from 0.1 to 0.5 mm. The thickness of each individual layer may vary from 10 to 90% of the overall thickness of the layered device, and preferably varies from 30 to 60%. Therefore, the preferred thickness of each layer may vary from 0.002 mm to 0.9 mm, and more preferably from 0.003 to 0.6mm.

[50] The pharmaceutical delivery device of the present invention may be prepared by various methods known in the art. In one embodiment, the components are dissolved in the appropriate solvent or combination of solvents to prepare a solution. Solvents for use in the present invention may comprise water, methanol, ethanol, isopropyl alcohol, acetone, methyl ethyl ketone, heptane, or dichloroethane, alone or in combination. The residual solvent content in the dried, multilayered film may act as a plasticizer, an erosion-rate-modifying agent or may provide some pharmaceutical benefit. Desired residual solvent may reside in either or both layers.

[51] Each solution is then coated onto the precast backing layer that acts as the substrate or support layer. Eventually, one of the components might be in suspension. While it is desirable for all components in each coating solution to be in solution, coating solutions in which one or more components are partially or fully suspended in the coating solution may also be used. Each solution is cast and processed into a thin film by techniques known in the art, such as by film dipping, film coating, film casting, spin coating, or spray drying. The thin film is then dried. This drying process may be accomplished using any suitable type of oven. However, the solvent residuals are dependent upon the drying procedure and parameters used. Alternatively, the individual layers of the multi-layered device can be produced independently and then laminated

WO 03/015748

PCT/US02/26083

together or may be filmed one on top of the other. In one embodiment of the present invention, a precast film used as the backing and support layer is coated first with an alcoholic polymeric solution containing the appropriate mixture of hydrophobic and water soluble polymers. After subsequent drying, the coated precast backing layer is then top-coated or coated on the reverse side with the appropriate mucoadhesive solution that may or may not contain a pharmaceutical or other active agent. After appropriate drying, the multilayered film obtained may be cut into any size or shape, for application to the mucosal tissue. Some possible shapes include disks, ellipses, squares, rectangles, and parallelepipeds.

[52] In the preferred embodiment, the components are dissolved in the appropriate solvent or combination of solvents to prepare a solution. The polymeric coating solution containing the appropriate mixture of hydrophobic and water soluble polymers is applied to the precast water soluble backing layer. The solution is cast and processed into a thin film by techniques known in the art, such as by film dipping, film coating, film casting, spin coating, or spray drying. The thin film is then dried and the coated precast film is stored for future use. The mucoadhesive solution with or without an active compound is applied to a carrier release substrate at a desired thickness. The solution is cast and processed into a film by techniques known in the art, such as by film dipping, film coating, film casting, spin coating, or spray drying and the film is subsequently dried. The coated precast backing layer is then laminated to the dried adhesive film that is attached to the carrier release substrate. This is accomplished by first wetting the coated precast backing layer with a polymeric binding solution, then pressing both films together using a roller under pressure. The composite material is then dried

WO 03/015748

PCT/US02/26083

using a standard oven. The residual solvent content in the dried, multilayered film may act as a plasticizer, an erosion-rate-modifying agent or may provide some pharmaceutical benefit. Desired residual solvent may reside in either or both layers. Other laminating procedures known in the art can also be used. The polymeric binding solution is carefully designed to penetrate the matrix of the layers that it is bonding together, without dissolving or geometrically disrupting them, and upon drying, deposit a polymer that adheres to both layers and creates a bond. The multilayered, composite film is then carefully peeled away from the carrier release substrate, cut into a desired shape and put into an appropriate package.

[53] Methods for treating mucosal surfaces, specifically oral mucosa, surrounding tissues, and bodily fluids for localized and systemic drug delivery are provided. In one embodiment, the method comprises applying a multi-layered, adherent film to the treatment site in order to provide drug delivery and protection to the underlying area. The adherent film may comprise any of the layered devices provided herein. In the preferred embodiment, the method comprises application of a multi-layered pharmaceutical carrier device having a first mucoadhesive layer, a second backing layer that imparts flexibility to the device and may also act as a support layer and a third layer that regulates the residence time of the device. The pharmaceutical or other active compound may be present in the adhesive layer, backing layer, or both layers.

EXAMPLE 1.

[54] A 300 gram batch of mucoadhesive coating solution was prepared using 268.2 grams of deionized and 0.22μ filtered water, 5.40 grams of hydroxyethyl cellulose, Natrosol 250 L NF (BF Goodrich), 3.19 grams Amlexanox, 2-amino-7-isopropyl-5-oxo-5H-{1} benzopyranol {2,3-*b*}-pyridine-3-carboxylic acid (Takeda Chemical Industries),

WO 03/015748

PCT/US02/26083

7.81 grams Noveon AA1, Polycarbophil (BF Goodrich), 13.50 grams sodium carboxymethyl cellulose, 7LF PH (BF Goodrich), 0.96 grams sodium benzoate, NF(Spectrum Chemicals), and 0.95 grams propylene glycol, USP(Spectrum Chemicals). A Lightnin® mixer with an A-100 propeller was used to effectively homogenize this viscous mucoadhesive coating suspension at a speed of 1000 rpm. The resulting percentage of film forming polymer was 1.8% and the mucoadhesive polymers was 7.1%. This adhesive coating suspension was used in some of the examples shown below.

EXAMPLE 2.

[55] A 500 gram batch of mucoadhesive coating solution was prepared using 451.5 grams of deionized and 0.22μ filtered water, 8.0 grams of hydroxyethyl cellulose, Natrosol 250 L NF (BF Goodrich), 9.0 grams Amlexanox, 2-amino-7-isopropyl-5-oxo-5H-{1} benzopyranol {2,3-*b*}-pyridine-3-carboxylic acid (Takeda Chemical Industries), 11.0 grams Noveon AA1, Polycarbophil (BF Goodrich), 17.0 grams sodium carboxymethyl cellulose, 7LF PH (BF Goodrich), 1.0 grams of hydroxypropyl cellulose, Klucel EF Pharm (BF Goodrich), 1.5 grams sodium benzoate, NF(Spectrum Chemicals), and 1.0 grams propylene glycol, USP (Spectrum Chemicals). A Lightnin® mixer with an A-100 propeller was used to effectively homogenize this viscous mucoadhesive coating suspension at a speed of 1000 rpm. The resulting percentage of film forming polymer was 1.8% and the mucoadhesive polymers was 5.6%. This adhesive coating suspension was used in some of the examples to follow.

EXAMPLE 3.

[56] A 1784.4 gram batch of mucoadhesive coating solution was prepared using 1520 grams of deionized and 0.22μ filtered water, 36.0 grams of hydroxyethyl cellulose, Natrosol 250 L NF (BF Goodrich), 73.6 grams benzocaine, ethyl p-

WO 03/015748

PCT/US02/26083

aminobenzoate, USP (Spectrum Chemicals), 20.0 grams PVP, USP, one million molecular weight (BASF), 36.0 grams sodium alginate, NF (Spectrum Chemicals), 24.0 grams tragacanth, NF (Spectrum Chemicals), 62.0 grams sodium carboxymethyl cellulose, 7LF PH (BF Goodrich), 6.4 grams sodium benzoate, NF(Spectrum Chemicals), and 6.4 grams propylene glycol, USP(Spectrum Chemicals). A Lightnin® mixer with an A-100 propeller was used to effectively homogenize this viscous mucoadhesive coating suspension at a speed of 1000 rpm. This adhesive coating suspension was used in some of the examples to follow.

EXAMPLE 4.

[57] Several coating solutions were prepared and used to produce multilayered films of different residence times. Stock solutions of both polyvinylpyrrolidone (pvp), 16% w/w of PVP, USP, one million molecular weight (BASF), dissolved in ethanol, USP, 190 proof(Spectrum Chemicals), and ethyl cellulose, 20% w/w of ethyl cellulose dissolved in ethanol, USP, 190 proof were prepared. Aliquots of both stock solutions were combined and mixed to create a range of coating solutions as follows:

4a. twenty grams of pvp solution plus 16 grams of ethyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 1:1 (ethyl cellulose:pvp)

4b. twenty grams of pvp solution plus 20 grams of ethyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 1.25:1 (ethyl cellulose:pvp)

4c. twenty grams of pvp solution plus 28 grams of ethyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 1.75:1 (ethyl cellulose:pvp)

4d. twenty grams of pvp solution plus 32 grams of ethyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 2:1 (ethyl cellulose:pvp)

4e. twenty grams of pvp solution plus 40 grams of ethyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 2.5:1 (ethyl cellulose:pvp)

4f. twenty grams of pvp solution plus twenty grams of water (laminating solution)

WO 03/015748

PCT/US02/26083

4g. 3.84 grams of pvp powder plus 18.58 grams of ethanol plus 9.63 grams of water (laminating solution)

EXAMPLE 5.

[58] Similar to example 4, additional hydrophobic coating solutions were prepared using stock solutions of both polyvinylpyrrolidone, 16% w/w of PVP, USP, one million molecular weight(BASF), dissolved in ethanol, USP, 190 proof(Spectrum Chemicals), and Eudragit® RS-100 NF(Rohm GmbH), 48% w/w of polymer dissolved in ethanol, USP, 190 proof. Aliquots of both stock solutions were combined and mixed to create a range of coating solutions as follows:

5a. twenty grams of pvp solution plus 6.67grams of Eudragit® solution produced a mixed coating solution ratio of 1:1 (Eudragit®: pvp)

5b. twenty grams of pvp solution plus 13.34 grams of Eudragit® solution produced a mixed coating solution ratio of 2:1 (Eudragit®: pvp)

5c. twenty grams of pvp solution plus 23.33 grams of Eudragit® solution produced a mixed coating solution ratio of 3.5:1 (Eudragit®: pvp)

5d. twenty grams of pvp solution plus 26.67 grams of Eudragit® solution produced a mixed coating solution ratio of 4:1 (Eudragit®: pvp)

5e. twenty grams of pvp solution plus 40.0 grams of Eudragit® solution produced a mixed coating solution ratio of 6:1 (Eudragit®: pvp)

5f. twenty grams of pvp solution plus 60.0 grams of Eudragit® solution produced a mixed coating solution ratio of 9:1 (Eudragit®: pvp)

EXAMPLE 6.

[59] Similar to example 4, additional hydrophobic coating solutions were prepared and used to produce multilayered films of different residence times. Stock solutions of both ethyl cellulose (25% w/w of Ethocel 7 from Dow Chemical Corp. dissolved in ethanol, USP, 190 proof) and hydroxypropyl methyl cellulose (10% w/w of Methocel E5 from Dow Chemical Corp. dissolved in ethanol, USP, 190 proof) were

WO 03/015748

PCT/US02/26083

prepared. Aliquots of both stock solutions were combined, along with small amounts of red food coloring from Adams Extracts, Inc. (for visual differentiation), and mixed to create a range of coating solutions as follows:

6a. twenty grams of ethyl cellulose solution plus 50.00 grams of hydroxypropyl methyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 1:1 (ethyl cellulose:hydroxypropyl methyl cellulose)

6b. twenty grams of ethyl cellulose solution plus 40.00 grams of hydroxypropyl methyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 1.25:1 (ethyl cellulose:hydroxypropyl methyl cellulose)

6c. twenty grams of ethyl cellulose solution plus 33.33 grams of hydroxypropyl methyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 1.5:1 (ethyl cellulose:hydroxypropyl methyl cellulose)

6d. twenty grams of ethyl cellulose solution plus 25.00 grams of hydroxypropyl methyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 2:1 (ethyl cellulose:hydroxypropyl methyl cellulose)

6e. twenty grams of ethyl cellulose solution plus 20.00 grams of hydroxypropyl methyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 2.5:1 (ethyl cellulose:hydroxypropyl methyl cellulose)

6f. twenty grams of ethyl cellulose solution plus 16.67 grams of hydroxypropyl methyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 3:1 (ethyl cellulose:hydroxypropyl methyl cellulose)

6g. twenty grams of ethyl cellulose solution plus 12.50 grams of hydroxypropyl methyl cellulose solution produced a mixed coating solution ratio of 4:1 (ethyl cellulose:hydroxypropyl methyl cellulose) 6h. only the 25% ethyl cellulose solution.

EXAMPLE 7.

[60] Multi-layered films were prepared using the hydrophobic coatings solutions outlined in example 4 with the mucoadhesive coating suspension detailed in example 1. First, a piece of hydroxypropyl methyl cellulose precast film(Watson Polymer Films), 0.004inches thick was cut approximately 18 inches x 11.5 inches and placed in the paper and foil holder of a Werner Mathis AG Lab Coater, type LTF. The doctor blade setting was adjusted to 0.15 mm. and each solution from example 4 was

WO 03/015748

PCT/US02/26083

applied to individual precast pieces of the backing film. The films were then automatically dried in the oven portion of the lab coater, and a smooth, integral layer of deposited hydrophobic/water soluble polymer resulted. Each coated film was removed and put back into the frame with the uncoated side of the backing layer facing up. The 16% pvp solution from example 4 was applied to the uncoated side of each backing layer with the doctor blade adjusted to 0.50 mm. These films were then automatically dried in the oven portion of the lab coater, and a smooth, integral layer of pvp resulted. The adhesive coating suspension from example 1 was then used to coat each of the coated backing layer samples, using a 1.2 mm. setting on the doctor blade. The films were dried as before, and a second coating and drying step using the adhesive layer was conducted. These multilayered films were kept in a water impermeable plastic bag prior to being used for in-vivo testing. Samples were designated as 7.4a, 7.4b, 7.4c, 7.4d, and 7.4e. For example, sample 7.4c refers to a multilayered film composed of a backing layer of hydroxypropyl methyl cellulose coated with a film composed of a mixture of ethyl cellulose and polyvinyl pyrrolidone at a ratio of 1.75:1 outlined in example 4 and a mucoadhesive layer from example 1., using a coating setting for the hydrophobic coating solution at 0.15 mm.

EXAMPLE 8.

[61] The experimental process outlined in example 7 was repeated exactly, with the exception that the coating setting for the hydrophobic/water soluble coating process was 0.25mm instead of 0.15mm. The effect of increasing the amount of coating thickness and the resulting residence time will be shown and tabulated in later examples. Samples were designated similarly as in example 7. For example, sample 8.4b is the same

WO 03/015748

PCT/US02/26083

compositionally as sample 7.4b, except the 8.4b sample contains a thicker ethyl cellulose/pvp coating.

EXAMPLE 9.

[62] Multi-layered films were prepared using the Eudragit®/pvp coatings solutions outlined in example 5 with the mucoadhesive coating suspension detailed in example 2. First, a piece of hydroxypropyl methyl cellulose precast film(Watson Polymer Films), 0.004inches thick was cut approximately 18 inches x 11.5 inches and placed in the paper and foil holder of a Werner Mathis AG Lab Coater, type LTF. The doctor blade setting was adjusted to 0.25 mm. and each solution from example 5 was applied to individual precast pieces of the backing film. The films were then automatically dried in the oven portion of the lab coater, and a smooth, integral layer of deposited hydrophobic/water soluble polymer resulted. Each coated film was removed and put back into the frame with the uncoated side of the backing layer facing up. The 16% pvp solution from example 4 was applied to the uncoated side of each backing layer with the doctor blade adjusted to 0.50 mm. These films were then automatically dried in the oven portion of the lab coater, and a smooth, integral layer of pvp resulted. The mucoadhesive coating suspension from example 2 was then used to coat each of the coated backing layer samples, using a 1.2 mm. setting on the doctor blade. The films were dried as before, and a second coating and drying step using the adhesive layer was conducted. These multilayered films were kept in a water impermeable plastic bag prior to being used for in-vivo testing. Samples were designated as 9.5a, 9.5b, 9.5c, 9.5d, 9.5e and 9.5f. For example, sample 9.5c refers to a multilayered film composed of a backing layer of hydroxypropyl methyl cellulose coated with a film composed of a mixture of Eudragit® and polyvinyl pyrrolidone at a ratio of 3.5:1 outlined in example 5 and a

WO 03/015748

PCT/US02/26083

mucoadhesive layer from example 2, using a doctor blade setting for the hydrophobic coating solution at 0.25 mm.

EXAMPLE 10.

[63] The experimental process outlined in example 9 was repeated exactly, with the exception that the doctor blade setting for the hydrophobic/water soluble coating process was 0.5mm instead of 0.25mm. The effect of increasing the amount of coating thickness and the resulting residence time will be shown and tabulated in later examples. Samples were designated similarly as in example 9. For example, 10.5b is the same compositionally as sample 9.5b, except the 10.5b sample contains a thicker Eudragit®/pvp coating.

EXAMPLE 11.

[64] Using the stock solutions detailed in example 4, 5.0 grams of pvp solution plus 7.0 grams of ethyl cellulose solution were mixed. To this solution, 0.7 grams of green food color(Kroger Company), 2% dye(yellow 5 and blue 1) in propylene glycol/water was added and thoroughly mixed. A piece of hydroxypropyl methyl cellulose precast film(Watson Polymer Films), 0.004inches thick was cut approximately 18 inches x 11.5 inches and placed in the paper and foil holder of a Werner Mathis AG Lab Coater, type LTF. The doctor blade setting was adjusted to 0.15 mm. and the solution was coated and dried on the precast backing layer. A smooth, green colored, uniform coating resulted. The film was removed and reversed in the holder, and coated and dried similarly as detailed in example 7 using the 16% pvp solution of example 4 and the mucoadhesive coating suspension shown in example 1. The resulting layered film exhibited a good contrast in color, a green outer layer that provides an appropriate residence time and the white, opaque mucoadhesive layer that is meant to be applied to

WO 03/015748

PCT/US02/26083

the oral mucosa. Thus, the inclusion of an innocuous FDA approved dye provides a visual aid to the end user for the proper orientation of the mucoadhesive layer onto the treatment site. A sample was designated as 11.

EXAMPLE 12.

[65] Multi-layered films were prepared using the hydrophobic coating solutions outlined in example 6 with the mucoadhesive coating suspension detailed in example 2. First, a piece of hydroxypropyl methyl cellulose precast film(Watson Polymer Films), 0.004inches thick was cut approximately 18 inches x 11.5 inches and placed in the paper and foil holder of a Werner Mathis AG Lab Coater, type LTF. The doctor blade setting was adjusted to 0.25 mm. and solutions from example 6 were applied to individual precast pieces of the backing film. The films were then automatically dried in the oven portion of the lab coater, and a smooth, integral layer of deposited hydrophobic/water soluble polymer resulted. Each coated film was removed and put back into the frame with the uncoated side of the backing layer facing up. The 16% pvp solution from example 4 was applied to the uncoated side of each backing layer with the doctor blade adjusted to 0.50 mm. These films were then automatically dried in the oven portion of the lab coater, and a smooth, integral layer of pvp resulted. The adhesive coating suspension (Example 1 or 2) was then used to coat each of the coated backing layer samples, using a 1.2 mm. setting on the doctor blade. The films were dried as before, and a second coating and drying step using the same adhesive layer was conducted. These multilayered films were kept in a water impermeable plastic bag prior to being used for in-vivo testing. Samples were designated as 12.6a, 12.6b, 12.6c, 12.6d, and 12.6e. For example, sample 12.6c refers to a multilayered film composed of a backing layer of hydroxypropyl methyl cellulose coated with a film composed of a mixture of ethyl cellulose and hydroxypropyl

WO 03/015748

PCT/US02/26083

methyl cellulose at a ratio of 1.5:1 outlined in example 6 and a mucoadhesive layer from example 2., using a coating setting for the hydrophobic coating solution at 0.25 mm.

EXAMPLE 13.

[66] The experimental process outlined in example 12 was repeated exactly, with the exception that the adhesive used was from example 3. The sample was designated similarly as in example 12. So, sample 13.6d is the same compositionally as sample 12.6d, except the 13.6d sample contains the benzocaine adhesive instead of the amlexanox adhesive.

EXAMPLE 14.

[67] Multi-layered films were prepared using the hydrophobic coating solution 6d outlined in example 6 with the mucoadhesive coating suspension detailed in example 1 with a slightly higher amount of amlexanox, but the processing order for producing a multi-layered film was changed. First, a piece of polypropylene-coated paper was stretched out on the paper and foil holder of a Werner Mathis AG Lab Coater, type LTF. The doctor blade setting was adjusted to 0.25 mm. and the 6d solution from example 6 was applied to the paper. The film was then dried in the oven portion of the lab coater, and a smooth, integral layer of deposited hydrophobic/water erodible soluble polymer resulted. The 0.004" hydroxypropyl methyl cellulose precast film (Watson Polymer Films) was then laminated to the hydrophobic film, using the laminating solution 4f from example 4. The 16% pvp solution from example 4 was then applied to the uncoated side of the backing layer with the doctor blade adjusted to 0.60 mm. The film was then automatically dried in the oven portion of the lab coater, and a smooth, integral layer of pvp resulted. Finally, the doctor blade setting was adjusted to 1.75 mm. and the adhesive solution from example 14 was applied to the precast film and dried in the lab coater. This

WO 03/015748

PCT/US02/26083

multilayered film was kept in a water impermeable plastic bag prior to being used for in-vivo testing.

[68] This process was successfully scaled up at a contractor's site. The single sheet process has been replaced with a roll of paper. This allows for longer strips of film to be produced with the potential of a continuous coating process to produce cost-effective and scaleable quantities of product. Samples from this scaled-up process were designated as 14.6d.

EXAMPLE 15.

[69] The experimental process outlined in example 14 was repeated exactly, with the exception that the adhesive was from example 3. The sample was designated similarly as in example 12. So, sample 15.6d is the same compositionally as sample 14.6d, except the 15.6d sample contains the benzocaine adhesive instead of the amlexanox adhesive.

EXAMPLE 16.

[70] Multi-layered films were prepared using a hydrophobic coating solution outlined in example 6 with the mucoadhesive coating suspension detailed in example 14. First, a piece of hydroxypropyl methyl cellulose precast film(Watson Polymer Films), 0.004inches thick was cut approximately 18 inches x 11.5 inches and placed in the paper and foil holder of a Werner Mathis AG Lab Coater, type LTF. The doctor blade setting was adjusted to 0.25 mm. and solution 6d from example 6 was applied to an individual precast piece of the backing film. The film was then automatically dried in the oven portion of the lab coater, and a smooth, integral layer of deposited hydrophobic/water soluble polymer resulted. This coated film was removed and stored for later use. A piece of polypropylene-coated paper was put into the frame. The adhesive coating suspension

WO 03/015748

PCT/US02/26083

from example 14 was then used to coat the paper using a 1.75 mm. setting on the doctor blade. The film was dried as before. Then the two strips of layered film were laminated together using laminating solution 4g from example 4 with the adhesive facing the hydroxypropyl methyl cellulose precast film(Watson Polymer Films). These were dried and kept in a water impermeable plastic bag prior to being used for in-vivo testing.

[71] This process has been scaled up at a contractor's site. The single sheet process has been replaced with a roll of paper. This allows for much longer strips of film to be produced with the potential of a continuous coating process to produce cost-effective and scaleable quantities of product. Samples from this scaled-up process were designated as 16.6d.

EXAMPLE 17.

[72] The experimental process outlined in example 16 was repeated exactly, with the exception that the adhesive was from example 3. This process has also been scaled up at a contractor's site. Samples from this scaled-up process were designated similarly as in example 12. So, sample 17.6d is the same compositionally as sample 16.6d, except the 17.6d sample contains the benzocaine adhesive instead of the amlexanox adhesive.

EXAMPLE 18.

[73] To ascertain the in-vivo performance of the multilayered drug delivery devices, films from the preceeding examples were cut into 0.5 inch disks using a die punch. The mucoadhesive layer was carefully oriented onto the oral, mucosal cheek surface using an index finger and applying continuous pressure to maximize initial adhesion for two to four seconds. Parameters such as initial tack, comfort, and residence time were recorded. These results are tabulated as follows:

WO 03/015748

PCT/US02/26083

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Sample #	Initial Tack	Comfort	Residence Time
7.4a	Ok	good	51 min.
7.4b	Ok	good	75 min.
7.4c	Ok	good	79 min.
7.4d	Ok	good	99 min.
7.4e	Ok	good	125 min.
8.4a	Ok	good	68 min.
8.4b	Ok	good	94 min.
8.4c	Ok	good	131 min
8.4d	-	-	-
8.4e	-	-	-
9.5a	Ok	good	40 min.
9.5b	-	-	-
9.5c	-	-	-
9.5d	Ok	Ok	115 min.
9.5e	Ok	Ok	120 min.
9.5f	Ok	Ok	>120 min
10.5a	Ok	good	50 min.
10.5b	Ok	good	65 min.
10.5c	Ok	good	100 min.
10.5d	Ok	Ok	165 min.
10.5e	Ok	Ok	180 min.
10.5f	Ok	Ok	>240 min.

WO 03/015748

PCT/US02/26083

11	Ok	good	158 min.
12.6a	Ok	good	54 min.
12.6b	Ok	good	57 min.
12.6c	Ok	good	59 min.
12.6d	Ok	good	58 min.
12.6e	Ok	good	91 min.
12.6f	Ok	good	95 min.
12.6g	Ok	good	78 min.
12.6h	Ok	good	144 min.
13.6d	Ok	good	64 min.
14.6d	Ok	good	60 min.
15.6d	Ok	good	50 min.
16.6d	Ok	good	57 min.
17.6d	Ok	good	74 min.

[74] It is clear from the above table that longer residence times for these multilayered pharmaceutical drug delivery devices are provided using coating solutions that contain higher amounts of hydrophobic polymer relative to the water-soluble polymer present. In addition, by increasing the amount of coating thickness, a concomitant increase in residence time results.

[75] It is also appears that using ethyl cellulose instead of Eugdragit® as the hydrophobic polymer component in the coating solution provides a longer residence time at the same relative concentration to the water soluble polyvinylpyrrolidone component. In all likelihood, this is a result of the greater hydrophobicity of ethyl cellulose. One other conclusion is that the presence of a food dye and propylene glycol in the hydrophobic

WO 03/015748

PCT/US02/26083

coating solution also provided an increase in residence time, about double what was expected. Our hypothesis is that the dye and/or propylene glycol plasticize the hydrophobic coating matrix, causing a slower erosion process to occur and therefore increasing the residence time. This finding also allows the user to potentially modify the residence time by changes in propylene glycol and dye concentration in the final hydrophobic coating layer of the multilayered film device.

[76] Those skilled in the art will recognize that, while specific embodiments and examples have been described, various modifications and changes may be made without departing from the scope and spirit of this invention.

WO 03/015748

PCT/US02/26083

What I claimed is:

1. A mucoadhesive, erodible multi-layered device for use with or without a biologically active compound, comprising a first, water-soluble adhesive layer that is placed in contact with a mucosal surface for protection or administration of on active locally, regionally or systemically, and a second, water-erodible non-adhesive backing layer that controls residence time of the device; wherein said first layer comprises at least one water-soluble film-forming polymer in combination with at least one mucoadhesive polymer; and said second, water-erodible non-adhesive backing layer comprises a precast film of at least one of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, polyethylene oxide, and ethylene oxide-propylene oxide co-polymers, and coated with at least one hydrophobic polymers, alone or in combination with at least one hydrophilic polymer, such that the backing layer is bioerodible.
2. The mucoadhesive, erodible multi-layered device of claim 1, wherein said active compound is a pharmaceutical drug substance.
3. The mucoadhesive, erodible multi-layered device of claim 1, wherein said first water-soluble adhesive layer comprises at least one water-soluble film-forming polymer selected from the group; consisting of hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and hydroxyethyl methylcellulose, in combination with at least one mucoadhesive polymer selected from the group consisting of polyacrylic acid, polyvinyl pyrrolidone, sodium carboxymethyl cellulose, tragacanth gum and sodium alginate.
4. The mucoadhesive, erodible multi-layered device of claim 1, wherein said second water-erodible non-adhesive backing layer acts as a casting and support surface on which the adhesive layer is prepared, and comprises a premade film of hydroxypropyl methyl cellulose in combination with a coating consisting of at least one hydrophobic polymer selected from the group consisting of a Eupragit polymer, ethyl cellulose and methyl cellulose, alone or in combination with at least one hydrophilic polymer, selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and polyvinyl alcohol.
5. The mucoadhesive, erodible multi-layered device of claim 4, wherein said second water-erodible non-adhesive backing layer comprises a premade film of hydroxypropyl methylcellulose and a coating of a mixture of hydrophobic and hydrophilic polymers at a ratio of 0.5:1 to 18:1.
6. The device of claim 5 wherein the ratio is 1:0 to 0:1.
7. The device of claim 5 wherein non-adhesive backing layer comprises a precast film of hydroxypropyl methylcellulose and coating of hydrophobic and hydrophilic polymers at a ratio of 1:0 to 10:1, wherein the coating contains at

WO 03/015748

PCT/US02/26083

- least one of a plasticizer, selected from the group consisting of propylene glycol, polyethylene glycol, and glycerine, to improve flexibility.
8. The device of claim 5 where the non-adhesive backing layer comprises a premade film of hydroxypropyl methylcellulose and the coating of hydrophobic and hydrophilic polymers is at a ratio of 1:0 to 10:1, wherein the coating contains at least one of a hyaluronic acid, glycolic acid and alpha hydroxyl acid humectant, to improve softness or feel.
 9. The device of claim 5 where the non-adhesive backing layer comprises a precast film of hydroxypropyl methylcellulose and coating mixture of hydrophobic and hydrophilic polymers is at a ratio of 1:0 to 10:1, wherein the coating contains an opacifier dye such as titanium dioxide, zinc oxide, or zirconium silicate as an opacifier and FD&C Red, Yellow, Green or Blue as a coloring agent to help distinguish the backing layer from the mucoadhesive layer.
 10. The device of claim 1 wherein said second water-erodible non-adhesive backing layer is laminated to the adhesive layer, and comprises a premade film of hydroxypropyl methyl cellulose in combination with a coating consisting of at least one a hydrophobic polymer selected from the group consisting of Eudragit polymer, ethyl cellulose and methyl cellulose, alone or in combination with at least one hydrophilic polymer selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and polyvinyl alcohol.
 11. The mucoadhesive, erodible multi-layered device of claim 10, wherein said second water-erodible non-adhesive backing layer comprises a premade film of hydroxypropyl methylcellulose and a coating of a mixture of hydrophobic and hydrophilic polymers at a ratio of 0.5:1 to 18:1.
 12. The device of claim 11 wherein the ratio is 1:0 to 10:1.
 13. The device of claim 11 where the non-adhesive backing layer comprises a precast film of hydroxypropyl methylcellulose and coating mixture of hydrophobic and hydrophilic polymers at a ratio of 1:0 to 10:1, wherein the coating contains at least one of a propylene glycol, polyethylene glycol, and glycerin plasticizer, as a plasticizer to improve flexibility.
 14. The device of claim 11 where the non-adhesive backing layer comprises a premade film of hydroxypropyl methylcellulose and coating mixture of hydrophobic and hydrophilic polymers at a ratio of 1:0 to 10:1, wherein the coating contains at least one of hyaluronic acid, glycolic acid and alpha hydroxyl acid, as a humectant to improve softness or feel.
 15. The device of claim 11 where the non-adhesive backing layer comprises a precast film of hydroxypropyl methylcellulose and coating mixture of hydrophobic and hydrophilic polymers at a ratio of 1:0 to 10:1, wherein the coating contains titanium dioxide, zinc oxide, or zirconium silicate as an opacifier and FD&C Red,

WO 03/015748

PCT/US02/26083

Yellow, Green or Blue as a coloring agent to help distinguish the backing layer from the mucoadhesive layer.

16. The device of claim 1 where the mucoadhesive, erodible multi-layer comprises a water-soluble adhesive layer and a non-adhesive backing layer, wherein said backing layer comprises a premade film of hydroxypropyl methyl cellulose, a coating comprising a mixture of hydrophobic and hydrophilic polymers at a ratio of 1:0 to 10:1, a plasticizer, a coloring agent and an opacifier whose combined total is less than about 4% by weight of the device.
17. The mucoadhesive, erodible multi-layered device of claim 1 comprising a first water-soluble adhesive layer that comes in contact with a mucosal surface, a second non-adhesive backing layer, and at least one pharmaceutical drug substance incorporated with said first or second layer.
18. The device of claim 17 where the wherein said first or second layer contains a flavoring agent to mask taste of any active compound to improve patient compliance.
19. The device of claim 17 wherein said pharmaceutical is an anti-allergic agent.
20. The device of claim 19, wherein said anti-allergic agent is amlexanox, astemizole, azelastine, emrolast, alopatriadine, cromolyn, feniprane, repirinast, tranilast, or traxanox.
21. The device of claim 17, wherein said pharmaceutical is an anti-inflammatory analgesic agent.
22. The device of claim 21, wherein said anti-inflammatory analgesic agent is acetaminophen, methyl salicylate, monoglycol salicylate, aspirin, mefenamic acid, flufenamic acid, indomethacin, diclofenac, alclufenac, diclofenac sodium, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, pranoprofen, fenoprofen, sulindac, fenclofenac, clidanac, flubiprofen, fentiazac, bnfexarnac, piroxicam, phenylbutazone, oxyphenbutazone, clofezone, pentazocine, mepirizole, or tiaramide hydrochloride.
23. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is antianginal agent.
24. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 23, wherein said antianginal agent is nifedipine, atenolol, bepridil, carazolol, or epanolol.
25. The device of claim 17, wherein said pharmaceutical is a steroidal anti-inflammatory agent.
26. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 25, wherein said steroidal anti-inflammatory agent is hydrocortisone, prednisolone, demamethasone, triamcinolone acetonide, fluocinolone acetonide, hydrocortisone acetate, prednisolone acetate, methylprednisolone, dexamethasone acetate,

WO 03/015748

PCT/US02/26083

betamethasone, betamethasone valerate, flutetasone, fluormetholone, orbeclomethasone dipropionate.

27. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is an antihistamine.
28. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 27, wherein said antihistamine is diphenhydramine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, isothipendyl hydrochloride, tripeleminamine hydrochloride, promethazine hydrochloride, or methdilazine hydrochloride.
29. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical or combination of pharmaceuticals is a local anesthetic.
30. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 29, wherein said local anesthetic is dibucaine hydrochloride, dibucaine, lidocaine hydrochloride, lidocaine, benzocaine, p-buthylaminobenzoic acid, 2-(di-ethylamino) ethyl ester hydrochloride, procaine hydrochloride, tetracaine, tetracaine hydrochloride, chloroprocaine hydrochloride, oxyprocaine hydrochloride, mepivacaine, cocaine hydrochloride, piperocaine hydrochloride, dyclonine, or dyclonine hydrochloride.
31. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is bactericide or disinfectant.
32. The multi-layered pharmaceutical carrier of claim 31, wherein said bactericide or disinfectant is thimerosal, phenol, thymol, benzalkonium chloride, chlorhexidine, povidone iodine, cetylpyridinium chloride, eugenol, trimethylammonium bromide, benzoic acid or sodium benzoate.
33. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is a vasoconstrictor.
34. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 33, wherein said vasoconstrictor is naphazoline nitrate, tetrahydrozoline hydrochloride, oxymetazoline hydrochloride, phenylephrine hydrochloride, or tramazolinehydrochloride.
35. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is a hemostatic agent.
36. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 35, wherein said hemostatic agent is thrombin, phytonadione, protamine sulfate, aminocaproic acid, tranexamic acid, carbazochrome, carbaxochrome sodium sulfate, rutin, or hesperidin.
37. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is a chemotherapeutic agent.

WO 03/015748

PCT/US02/26083

38. The multi-layered pharmaceutical device of claim 37, wherein said chemotherapeutic agent is sulfamine, sulfathiazole, sulfadiazine, homosulfamine, sulfoxazole, sulfisomidine, sulfamethizole, nitrofurazone, taxane, platinum compound, topoisomerase 1 inhibitor, or anthracycline.
39. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is an antibiotic.
40. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 39, wherein said antibiotic is penicillin, methicillin, oxacillin, cefalotin, cefalordin, erythromycin, lincomycin, tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, chloramphenicol, kanamycin, streptomycin, gentamicin, bacitracin, cycloserine, or clindamycin.
41. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 15, wherein said pharmaceutical is a keratolytic agent.
42. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 41, wherein said keratolytic agent is salicylic acid, podophyllum resin, podofilox, or cantharidin.
43. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is a cauterizing agent.
44. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 43, wherein said cauterizing agent is chloroacetic acid or silver nitrate.
45. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is a hormone.
46. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 45, wherein said hormone is estrone, estradiol, testosterone, equilin, or human growth hormone.
47. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is a growth hormone inhibitor.
48. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 47, wherein said growth hormone inhibitor is octreotide or somatostatin.
49. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is an analgesic narcotic.
50. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 49, wherein said analgesic narcotic is fentanyl, buprenorphine, codeine sulfate, levophanol, or morphine hydrochloride.
51. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein said pharmaceutical is an antiviral drug.

WO 03/015748

PCT/US02/26083

52. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 51, wherein said antiviral drug is protease inhibitor, thymidine kinase inhibitor, sugar or glycoprotein synthesis inhibitor, structural protein synthesis inhibitor, attachment and adsorption inhibitor, or nucleoside analogue.
53. The device of claim 52 where the inhibitor is acyclovir, penciclovir, valacyclovir, or ganciclovir.
54. The multi-layered pharmaceutical carrier device of claim 17, wherein the pharmaceutical between about 0.001 and about 30 percent by weight of the device, dependent upon the therapeutic requirements of the pharmaceutical or active compound.
55. The device of claim 17 wherein the pharmaceutical is between about 0.005 and about 20 percent by weight of the device.
56. A mucoadhesive, erodible multi-layered device consisting essentially of a first, water-soluble adhesive layer that is placed in contact with a mucosal surface for protection or administration of an active locally, regionally or systemically, and a second, water-erodible non-adhesive backing layer that controls residence time of the device; wherein said first layer comprises at least one water-soluble film-forming polymer in combination with at least one mucoadhesive polymer; and said second, water-erodible non-adhesive backing layer comprises a precast film of at least one of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, polyethylene oxide, and ethylene oxide-propylene oxide co-polymers, and coated with at least one hydrophobic polymers, alone or in combination with at least one hydrophilic polymer, such that the backing layer is bioerodible.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/015748 A3

(51) International Patent Classification: A61K 9/00, 9/70

(21) International Application Number: PCT/US02/26083

(22) International Filing Date: 16 August 2002 (16.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 09/951,519 16 August 2001 (16.08.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ACCESS
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 2600 Stemmons
Freeway, Ste. 176, Dallas, TX 75207 (US).(81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BI, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(ii)) for US only

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
4 December 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MORO, Daniel,
G. [US/US]; 3355 Blackburn, Dallas, TX 75204 (US).
CALLAHAN, Howard [US/US]; 8400 Stephanie Drive,
North Richland Hills, TX 76180 (US). NOWOTNIK,
David, P. [US/US]; 1405 Bellefonte Lane, Colleyville, TX
76034 (US).(74) Agent: HODGINS, Daniel, S.; Jackson Walker LLP, 112
E. Pecan, Suite 2100, San Antonio, TX 78205 (US).

WO 03/015748 A3

(54) Title: MUCOADHESIVE ERODIBLE DRUG DELIVERY DEVICE FOR CONTROLLED ADMINISTRATION OF PHAR-
MACUTICALS AND OTHER ACTIVE COMPOUNDS(57) Abstract: The present invention relates to a layered pharmaceutical delivery device for the administration of pharmaceuticals
or other active compounds to mucosal surfaces. The device may also be used by itself without the incorporation of a therapeutic.
The device of the present invention consists of a water-soluble adhesive layer, a non-adhesive, bioerodible backing layer and one
or more pharmaceuticals if desired in either or both layers. Upon application, the device adheres to the mucosal surface, providing
protection to the treatment site and localized drug delivery. The "Residence Time", the length of time the device remains on the
mucosal surface before complete erosion, can be easily regulated by modifications of the backing layer.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/26083
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61K9/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 55312 A (VIROTEX CORP) 4 November 1999 (1999-11-04) page 5, line 5 - page 6, line 2; figures 1,2 page 19, line 12 - line 17 page 7, line 28 - line 31; claims 1-19; examples 1-40; tables 2-4	1-56
X	EP 0 781 546 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO) 2 July 1997 (1997-07-02) page 3, line 10 - line 27; claims 1-13	1-56
X	EP 0 873 750 A (PERMATEC PHARMA AG) 28 October 1998 (1998-10-28) example 1	1-56
	--- -/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating 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 applicable 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 8 April 2003		Date of mailing of the international search report 29/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer Blott, C

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/26083
C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 713 243 A (SCHIRALDI MICHAEL T ET AL) 15 December 1987 (1987-12-15) cited in the application claims 1-9; examples 1-7 -----	1-56
P, X	US 6 375 963 B1 (REPKA STACI L ET AL) 23 April 2002 (2002-04-23) example 12 -----	1-56
A	EP 0 275 550 A (TEIKOKU SEIYAKU KK) 27 July 1988 (1988-07-27) cited in the application claim 1; example 4 -----	1-56
A	US 5 800 832 A (TAPOLSKY GILLES H ET AL) 1 September 1998 (1998-09-01) cited in the application claim 1; examples 1-20; table 3 -----	1-56
A	WO 00 32172 A (TAKADA KANJI) 8 June 2000 (2000-06-08) page 9; claims 1-13 page 11 -----	1-56
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200168 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A11, AN 2001-599816 XP002237282 & JP 2001 163745 A (LION CORP), 19 June 2001 (2001-06-19) abstract -----	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 02/26083
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2.	☒ Claims Nos.: 1-56(part) because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
3.	☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2.	☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4.	☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.		

International Application No. PCT/US 02 26083

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTASA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-56(part)

Present claims 1-56 relate to an extremely large number of possible devices. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the devices claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to devices as defined in claim 1, which comprise a water-soluble adhesive layer as defined in claim 3 and a water-erodible non-adhesive backing layer as defined in claim 4.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
Information on patent family members			International Application No PCT/US 02/26083	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9955312	A	04-11-1999	AU 746339 B2 AU 3967899 A CA 2329128 A1 EP 1079813 A2 JP 2002512950 T WO 9955312 A2	18-04-2002 16-11-1999 04-11-1999 07-03-2001 08-05-2002 04-11-1999
EP 0781546	A	02-07-1997	JP 2791317 B2 JP 9235220 A DE 69611978 D1 DE 69611978 T2 EP 0781546 A1 US 5914118 A	27-08-1998 09-09-1997 12-04-2001 20-09-2001 02-07-1997 22-06-1999
EP 0873750	A	28-10-1998	FR 2762513 A1 AU 740421 B2 AU 6352398 A CA 2235520 A1 DE 873750 T1 EP 0873750 A1 ES 2125848 T1 JP 10298063 A NZ 330250 A US 6242004 B1 ZA 9803402 A	30-10-1998 01-11-2001 29-10-1998 23-10-1998 06-05-1999 28-10-1998 16-03-1999 10-11-1998 28-05-1999 05-06-2001 27-10-1998
US 4713243	A	15-12-1987	AT 95058 T AU 7415587 A CA 1297408 A1 DE 3787573 D1 DE 3787573 T2 EP 0250187 A2 GR 870935 A1 IE 61785 B1 JP 2706064 B2 JP 8253414 A JP 2540332 B2 JP 63019152 A KR 9411243 B1 NZ 220573 A PH 24845 A SG 107694 G US RE33093 E ZA 8704294 A	15-10-1993 17-12-1987 17-03-1992 04-11-1993 10-02-1994 23-12-1987 19-10-1987 30-11-1994 28-01-1998 01-10-1996 02-10-1996 26-01-1988 03-12-1994 28-11-1989 30-10-1990 28-10-1994 17-10-1989 25-01-1989
US 6375963	B1	23-04-2002	NONE	
EP 0275550	A	27-07-1988	CA 1327314 A1 JP 2019709 C JP 7044940 B JP 63160649 A EP 0275550 A1 US 4900554 A DE 3785571 D1 DE 3785571 T2	01-03-1994 19-02-1996 17-05-1995 04-07-1988 27-07-1988 13-02-1990 27-05-1993 12-08-1993
US 5800832	A	01-09-1998	AT 229322 T AU 729516 B2	15-12-2002 01-02-2001

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/26083

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5800832	A	AU 4757497 A DE 69717862 D1 EP 0973497 A1 JP 2001508037 T WO 9817251 A1 US 6159498 A	15-05-1998 23-01-2003 26-01-2000 19-06-2001 30-04-1998 12-12-2000
WO 0032172	A 08-06-2000	AU 1410100 A BR 9916871 A CA 2352389 A1 CN 1333680 T EP 1135112 A1 WO 0032172 A1 JP 2002531394 T	19-06-2000 21-08-2001 08-06-2000 30-01-2002 26-09-2001 08-06-2000 24-09-2002
JP 2001163745	A 19-06-2001	NONE	

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/135	A 6 1 K	31/135
A 6 1 K	31/137	A 6 1 K	31/137
A 6 1 K	31/14	A 6 1 K	31/14
A 6 1 K	31/155	A 6 1 K	31/155
A 6 1 K	31/165	A 6 1 K	31/165
A 6 1 K	31/19	A 6 1 K	31/19
A 6 1 K	31/195	A 6 1 K	31/195
A 6 1 K	31/196	A 6 1 K	31/196
A 6 1 K	31/197	A 6 1 K	31/197
A 6 1 K	31/235	A 6 1 K	31/235
A 6 1 K	31/31	A 6 1 K	31/31
A 6 1 K	31/34	A 6 1 K	31/34
A 6 1 K	31/352	A 6 1 K	31/352
A 6 1 K	31/36	A 6 1 K	31/36
A 6 1 K	31/40	A 6 1 K	31/40
A 6 1 K	31/404	A 6 1 K	31/404
A 6 1 K	31/4164	A 6 1 K	31/4164
A 6 1 K	31/4174	A 6 1 K	31/4174
A 6 1 K	31/4184	A 6 1 K	31/4184
A 6 1 K	31/436	A 6 1 K	31/436
A 6 1 K	31/4402	A 6 1 K	31/4402
A 6 1 K	31/4425	A 6 1 K	31/4425
A 6 1 K	31/4535	A 6 1 K	31/4535
A 6 1 K	31/455	A 6 1 K	31/455
A 6 1 K	31/465	A 6 1 K	31/465
A 6 1 K	31/485	A 6 1 K	31/485
A 6 1 K	31/522	A 6 1 K	31/522
A 6 1 K	31/5415	A 6 1 K	31/5415
A 6 1 K	31/542	A 6 1 K	31/542
A 6 1 K	31/55	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/565	A 6 1 K	31/565
A 6 1 K	31/566	A 6 1 K	31/566
A 6 1 K	31/60	A 6 1 K	31/60
A 6 1 K	31/7048	A 6 1 K	31/7048
A 6 1 K	33/18	A 6 1 K	33/18
A 6 1 K	33/38	A 6 1 K	33/38
A 6 1 K	35/78	A 6 1 K	35/78
A 6 1 K	38/04	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	38/16	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	38/46	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	45/00	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/12	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32	A 6 1 P	5/00
A 6 1 K	47/36	A 6 1 P	7/04
A 6 1 K	47/38	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	5/00	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	7/04	A 6 1 P	17/02

G

A 6 1 P	9/00	A 6 1 P	17/12
A 6 1 P	9/10	A 6 1 P	23/02
A 6 1 P	17/02	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	17/12	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	23/02	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	25/04	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	31/04	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	31/12	A 6 1 K	37/08
A 6 1 P	37/08	A 6 1 K	37/43
A 6 1 P	43/00	A 6 1 K	37/54

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,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,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カラハン, ハワード

アメリカ合衆国 テキサス 7 6 1 8 0, ノース リッチランド ヒルズ, ステファニー ド
ライブ 8 4 0 0

(72)発明者 ノウオトニク, デイビッド ピー.

アメリカ合衆国 テキサス 7 6 0 3 4, コリービル, ベルフォンテ レーン 1 4 0 5

Fターム(参考) 4C076 AA72 AA74 AA94 BB22 CC01 CC03 CC04 CC13 CC18 CC19
CC21 CC31 CC32 CC35 DD43X EE09A EE16A EE30A EE30X EE32A
EE33A EE36A FF31 FF57
4C084 AA02 AA17 DB11 DB22 DC10 DC50 MA32 MA57 NA10 NA12
ZA021 ZA081 ZA361 ZA411 ZA531 ZA891 ZB111 ZB131 ZB331 ZB351
ZC021 ZC031
4C086 AA01 AA02 BA08 BC07 BC13 BC17 BC21 BC25 BC38 BC39
BC41 CA01 CB07 CB22 CB23 CB29 DA09 EA11 GA04 GA07
HA09 MA05 MA57 NA10 NA12 ZA02 ZA08 ZA36 ZA41 ZA53
ZA89 ZB11 ZB13 ZB33 ZB35 ZC02 ZC03
4C088 AB63 NA10 NA12 ZA02 ZA08 ZA36 ZA41 ZA53 ZA89 ZB11
ZB13 ZB33 ZB35 ZC02 ZC03
4C206 CA17 CA27 CB28 DA17 FA05 FA10 FA41 FA44 GA07 GA09
GA22 GA33 HA09 HA31 JB03 MA03 MA05 NA10 NA12 ZA02
ZA08 ZA36 ZA41 ZA53 ZA89 ZB11 ZB13 ZB33 ZB35 ZC02
ZC03