(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2007-516222
(P2007-516222A)
(43)公表日　平成19年6月21日(2007.6.21)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 47/42	(2006.01)	A61K	47/42	4C076
A61K 47/32	(2006.01)	A61K	47/32	
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34	
A61K 47/36	(2006.01)	A61K	47/36	
A61K 47/38	(2006.01)	A61K	47/38	

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 30 頁）

(21)出願番号　特願2006-532911 (P2006-532911)
(86)(22)出願日　平成16年5月10日 (2004.5.10)
(85)翻訳文提出日　平成17年10月26日 (2005.10.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/014550
(87)国際公開番号　WO2004/100925
(87)国際公開日　平成16年11月25日 (2004.11.25)
(31)優先権主張番号　60/469,507
(32)優先日　平成15年5月9日 (2003.5.9)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　10/841,893
(32)優先日　平成16年5月7日 (2004.5.7)
(33)優先権主張国　米国 (US)

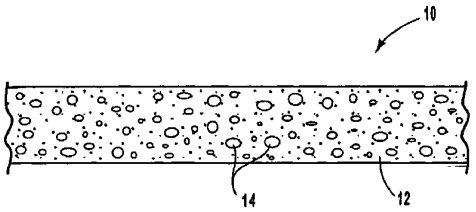
(71)出願人　505158024
セフアロン・インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９３５５フレーザー・ピーオーボツクス４０１１・ムーアズロード４１
(74)代理人　100060782
弁理士　小田島　平吉
(72)発明者　ツアング，ハオ
アメリカ合衆国ユタ州８４０４７ミドベイル・イーストウツドパインサークル５３８

Fターム(参考)　4C076 AA81 BB02 DD38 DD49 DD70E EE09H EE23H EE36P EE42H EE42P FF68

最終頁に続く

(54)【発明の名称】経粘膜送達デバイスとともに使用のための溶解可能な裏打ち層

(57)【要約】
経粘膜薬剤送達デバイスとともに使用のための溶解可能な裏打ち層には溶解可能な親水性領域及び、裏打ち層をとおる水、薬剤、他の有効物質又は他の分子の移動を抑制し又は遅らせる非親水性領域が含まれる。非親水性領域は気孔、疎水性液体の液滴、疎水性物質の固形粒子又は必ずしも疎水性ではない非水溶性粒子の分散相であることができる。あるいはまた、非親水性領域は親水性領域の溶解時に容易に分散性の、連続層又は成分を含んでなることができる。裏打ち層は粘膜表面をとおって薬剤又は他の有効物質を送達するために使用される任意の経粘膜送達デバイス内に使用することができる。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
水分にさらされるとやがては溶解するようになっている少なくとも１種の親水性重合体を含んでなる親水性領域、及び
該親水性領域内に少なくとも一部は封入され、そして裏打ち層をとおる水、有効物質又は他の分子の移動を少なくとも一部は抑制するようになっており、そして該親水性領域内にもはや封入されない時に分散するようになっている非親水性領域
を含んでなる、粘膜に対して配置するようになっている経粘膜送達デバイスとともに使用のための溶解可能な裏打ち層。
【請求項２】
該親水性重合体がゼラチン、他のタンパク質、ペクチン、寒天、キトサン、カラゲーナン、デンプン、加工デンプン、セルロースエーテル、セルロースエステル、他のセルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、架橋ポビドン、グアーガム、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリアクリル酸、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム及び他の誘導体からなる群から選択される少なくとも１成分を含んでなる、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項３】
該親水性重合体が該親水性領域の約１重量％～１００重量％の範囲内の濃度を有する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項４】
該親水性重合体が該親水性領域の約５重量％～約９０重量％の範囲内の濃度を有する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項５】
該親水性重合体が該親水性領域の約１０重量％～約８０重量％の範囲内の濃度を有する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項６】
該親水性領域が更に少なくとも１種の可塑剤を含んでなる、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項７】
該可塑剤がグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、糖アルコール及びコーンシロップからなる群から選択される少なくとも１成分を含んでなる、請求項６の溶解可能な裏打ち層。
【請求項８】
該可塑剤が該親水性領域の０％～約８０重量％の範囲内の濃度を有する、請求項６の溶解可能な裏打ち層。
【請求項９】
該可塑剤が該親水性領域の約２％～約６０重量％の範囲内の濃度を有する、請求項６の溶解可能な裏打ち層。
【請求項１０】
該可塑剤が該親水性領域の約５％～約５０重量％の範囲内の濃度を有する、請求項６の溶解可能な裏打ち層。
【請求項１１】
該親水性領域が連続相を含んでなり、そして該非親水性領域が分散相を含んでなる、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項１２】
該非親水性領域が該親水性領域中に分散された複数の気孔（ｇａｓｅｏｕｓ　ｖｏｉｄｓ）を含んでなる、請求項１１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項１３】
該非親水性領域が該親水性領域中に分散された複数の疎水性液滴又は疎水性固体粒子を含んでなる、請求項１１の溶解可能な裏打ち層。

【請求項１４】
該疎水性液滴又は疎水性固体粒子が油、植物油、鉱油、シリコーン液、ワックス、ステアリン酸マグネシウム、脂肪、脂肪酸、脂肪酸の塩、ワックス、重合体、重合体ビーズ及び固体シリコーン粒子からなる群から選択される少なくとも１成分を含んでなる、請求項１３の溶解可能な裏打ち層。
【請求項１５】
該非親水性領域が該親水性領域全体に分散された複数の非水溶性の無機の充填剤粒子を含んでなる、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項１６】
該非水溶性無機充填剤粒子がタルク、砂、シリカ、アルミナ、二酸化チタン、他の遷移金属酸化物、シリケート、石灰岩及び粉砕地質学的物質からなる群から選択される少なくとも１成分を含んでなる、請求項１５の溶解可能な裏打ち層。
【請求項１７】
該親水性及び非親水性領域がそれぞれ連続相を含んでなる、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項１８】
該非親水性領域が疎水性液体、疎水性固体又は非水溶性固体の少なくとも１種を含んでなる、請求項１７の溶解可能な裏打ち層。
【請求項１９】
該非親水性領域が油、植物油、鉱油、ワックス、ステアリン酸マグネシウム、脂肪、脂肪酸、脂肪酸の塩、ワックス、重合体ビーズ、重合体及びシリコーンからなる群から選択される少なくとも１成分を含んでなる、請求項１７の溶解可能な裏打ち層。
【請求項２０】
該非親水性領域が、体温に暖められると液体又は軟化固体に転化する（ｔｒａｎｓｆｏｒｍ）少なくとも１種の最初は固体の成分を含んでなる、請求項１７の溶解可能な裏打ち層。
【請求項２１】
該非親水性領域が気孔、疎水性液体、疎水性固体及び非水溶性無機充填剤粒子からなる群から選択される少なくとも２種の異なるタイプの成分を含んでなる、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項２２】
該親水性領域が裏打ち層の約１０容量％～約９５容量％を含んでなり、そして該非親水性領域が裏打ち層の約５容量％～約９０容量％を含んでなる、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項２３】
該親水性領域が裏打ち層の約１５容量％～約９０容量％の含んでなり、そして該非疎水性領域が裏打ち層の約１０容量％～約８５容量％を含んでなる、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項２４】
該親水性領域が裏打ち層の約２０容量％～約８５容量％を含んでなり、そして該非疎水性領域が裏打ち層の約１５容量％～約８０容量％を含んでなる、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項２５】
裏打ち層が約０．１ｍｍ～約５ｍｍの範囲内の厚さを有する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項２６】
裏打ち層が約０．２ｍｍ～約３．５ｍｍの範囲内の厚さを有する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項２７】
裏打ち層が約０．３ｍｍ～約２ｍｍの範囲内の厚さを有する、請求項１の溶解可能な裏

打ち層。
【請求項２８】
裏打ち層が、所定の期間又は範囲内中、唾液にさらされる時に、裏打ち層が口腔内で溶解されるような調製物（ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）及び厚さを有する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項２９】
裏打ち層が、約１分～約２時間の範囲内の期間中、唾液にさらされると、裏打ち層が口腔内で溶解されるような調製物及び厚さを有する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項３０】
裏打ち層が、約１０分～約１時間の範囲内の期間中、唾液にさらされると、裏打ち層が口腔内で溶解されるような調製物及び厚さを有する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項３１】
裏打ち層が、非親水性領域の不在下の裏打ち層に比較して少なくとも約２５％だけ１又は複数の水溶性分子の透過係数を減少する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項３２】
裏打ち層が非親水性領域の不在下の裏打ち層に比較して少なくとも約５０％だけ１又は複数の水溶性分子の透過係数を減少する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項３３】
裏打ち層が非親水性領域の不在下の裏打ち層に比較して、少なくとも約７５％だけ１又は複数の水溶性分子の透過係数を減少する、請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項３４】
親水性領域の約１０重量％～約８０重量％の範囲内の濃度を有する少なくとも１種の親水性重合体及び該親水性領域の約５重量％～約５０重量％の範囲内の濃度を有する少なくとも１種の可塑剤を含んでなる親水性領域（ここで該親水性領域は水分にさらされるとやがて溶解するようになっている）、並びに
気孔、疎水性液体、疎水性固体又は非水溶性固体のうちの少なくとも１種を含んでなる該親水性領域内に少なくとも一部は封入され、そして裏打ち層をとおる水、有効物質又は他の分子の移動を少なくとも一部は抑制するようになっており、そして該親水性領域内にもはや封入されない時に分散するようになっている、非親水性領域、（ここで該裏打ち層は約０．１ｍｍ～約５ｍｍの範囲内の厚さを有する）、
を含んでなる請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項３５】
水分にさらされるとやがて溶解するようになっている、ゼラチン及びグリセリンを含んでなる親水性領域及び
気孔、疎水性液体、疎水性固体又は非水溶性固体のうちの少なくとも１種を含んでなる該親水性領域内に少なくとも一部は封入され、そして裏打ち層をとおる水、有効物質又は他の分子の移動を少なくとも一部は抑制するようになっておりそして該親水性領域内にもはや封入されない時には分散するようになっている、非親水性領域、
（ここで該裏打ち層は約０．１ｍｍ～約５ｍｍの範囲内の厚さを有する）、
を含んでなる請求項１の溶解可能な裏打ち層。
【請求項３６】
ゼラチン及びグリセリンを含んでなりそして唾液にさらされるとやがて溶解するようになっている親水性領域及び
該裏打ち層をとおる水、有効物質又は他の分子の移動を少なくとも一部は抑制するような方法で該親水性領域内に封入された分散相を含んでなる気孔
（ここで該裏打ち層は約０．１ｍｍ～約５ｍｍの範囲内の厚さを有するシート又はフィルムを含んでなる）、
を含んでなる、粘膜に対して配置するようになっている経粘膜送達デバイスとともに使用のための溶解可能な裏打ち層。
【請求項３７】

該親水性領域が裏打ち層の約２０容量％～約８５容量％を含んでなり、そして該気孔が裏打ち層の約１５容量％～約８０容量％を含んでなる、請求項３６の溶解可能な裏打ち層。

【請求項３８】

裏打ち層が約０．２ｍｍ～約３．５ｍｍの範囲内の厚さを有するシート又はフィルムを含んでなる、請求項３６の溶解可能な裏打ち層。

【請求項３９】

裏打ち層が約０．３ｍｍ～約２ｍｍの範囲の厚さを有するシート又はフィルムを含んでなる、請求項３６の溶解可能な裏打ち層。

【請求項４０】

裏打ち層が約１分～約２時間の期間及び範囲内、唾液にさらされると口腔内で溶解される、請求項３６に記載の溶解可能な裏打ち層。

【請求項４１】

裏打ち層が約１０分～約１時間の期間及び範囲内、唾液にさらされると口腔内で溶解される、請求項３６に記載の溶解可能な裏打ち層。

【請求項４２】

少なくとも１種の有効物質を含んでなる活性層及び

該活性領域の１面を覆うようなサイズ及び形態を有する溶解可能な裏打ち層を含んでなる、有効物質の経粘膜送達をするようになっている投与形態

（ここで、該裏打ち層が

水分にさらされるとやがて溶解するようになっている少なくとも１種の親水性重合体を含んでなる親水性領域及び

該裏打ち層をとおる該有効物質の移動を少なくとも一部は抑制するようになっており、そして該親水性領域中にもはや封入されない時には分散するようになっている、該親水性領域内に少なくとも一部は封入された非親水性領域、を含んでなる）。

【請求項４３】

該有効物質が少なくとも１種の薬剤を含んでなる、請求項４２の投与形態。

【請求項４４】

該有効物質がスマトリプタンを含んでなる、請求項４２の投与形態。

【請求項４５】

該有効物質が少なくとも１種の天然の又は合成のアヘン剤を含んでなる、請求項４２の投与形態。

【請求項４６】

該有効物質がビタミン又は栄養物の少なくとも一方を含んでなる、請求項４２の投与形態。

【請求項４７】

該有効物質がフェンタニル、コデイン、スフェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、アルフェンチュニル、モルフィネ、他のアヘン剤、トリプタン、インターフェロン、ヘパリン、タンパク質、ペプチド及びバルビタール剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗不安薬、鎮静剤、抗鬱剤、カンナビノイド、抗凝固剤、抗生物質、抗ヒスタミン剤、血圧調節剤及び抗コレステロール剤からなる群から選択される少なくとも１員を含んでなる、請求項４２の投与形態。

【請求項４８】

該裏打ち層が、裏打ち層が該活性層を越えて延伸し、それを囲むようなサイズをもちそして、そのように活性層に対して配置されている、請求項４２の投与形態。

【請求項４９】

投与形態が哺乳動物の口腔内に使用するようになっている、請求項４２の投与形態。

【請求項５０】

投与形態が該活性層及び該裏打ち層の外に少なくとも１枚の他層を含んでなる、請求項４２の投与形態。

【請求項５１】
該他層が該活性層と該裏打ち層の間に少なくとも一部は挟まれている、請求項５０の投与形態。
【請求項５２】
粘膜表面に対して経粘膜送達デバイスを配置すること
（ここで該経粘膜送達デバイスは
少なくとも１種の有効物質を含んでなる活性層及び
該活性領域の１面を覆うようなサイズ及び形態を有する溶解可能な裏打ち層を含んでなり、
ここで、該裏打ち層は、
唾液にさらされるとやがて溶解するようになっている少なくとも１種の親水性重合体を含んでなる親水性領域及び
該裏打ち層をとおる該有効物質の移動を少なくとも一部は抑制するようになっており、そして該親水性領域内にもはや封入されない時には分散するようになっている、該親水性領域内に少なくとも一部は封入された非親水性領域、を含んでなる）、並びに
所望の処置を提供するために、該経粘膜送達デバイスを該粘膜の表面に対して滞留させること、を含んでなる、
粘膜をとおして有効物質を送達する方法。
【請求項５３】
該経粘膜送達デバイスが哺乳動物の口腔内に配置される、請求項５２の方法。
【請求項５４】
該経粘膜送達デバイスが、それが溶解するまで口腔内に滞留することを許される、請求項５３の方法。
【請求項５５】
該有効物質が少なくとも１種の薬剤を含んでなる、請求項５２の方法。
【請求項５６】
該有効物質がスマトリプタンを含んでなる、請求項５２の方法。
【請求項５７】
該有効物質が少なくとも１種の天然の又は合成のアヘン剤を含んでなる、請求項５２の方法。
【請求項５８】
該経粘膜送達デバイスが押さえ切れない疼痛を処置するために使用される、請求項５７の方法。
【請求項５９】
該有効物質がフェンタニル、コデイン、スフェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、アルフェンチュニル、モルフィネ、他のアヘン剤、トリプタン、インターフェロン、ヘパリン、タンパク質、ペプチド及びバルビタール剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗不安薬、鎮静剤、抗鬱剤、カンナビノイド、抗凝固剤、抗生物質、抗ヒスタミン剤、血圧調節剤及び抗コレステロール剤からなる群から選択される少なくとも１員を含んでなる、請求項５２の方法。
【請求項６０】
該経粘膜送達デバイスが更に、該活性層と該裏打ち層との間に少なくとも一部は挟まれた少なくとも１枚の更なる層を含んでなる、請求項５２の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は経粘膜薬剤送達デバイスの分野、とりわけ薬剤又は他の有効物質のそれのをとおる拡散を促進するために粘膜表面に対して薬剤又は他の有効成分を隔離し、維持する際に使用のための経粘膜パッチ剤の分野、そして更にとりわけ経粘膜パッチ剤のための裏打ち層の分野にある。

【背景技術】
【０００２】
経粘膜薬剤送達は全身薬剤送達の代替方法である。それは注射可能送達及び経腸送達双方より優れた幾つかの利点を提供する。粘膜（例えば、口腔、肛門又は膣粘膜）を介して吸収される薬剤は低ｐＨの胃液及びプロテアーゼ並びに肝臓内の初回通過代謝（ｆｉｒｓｔ－ｐａｓｓ　ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ）を回避する。作用開始は経口投与より早い。注射と異なり、経粘膜送達は非侵襲的で、痛くない。更に、患者は医学専門家からの補助なしに、医薬を投与することができる。
【０００３】
ヒト及び哺乳動物の粘膜をとおして薬剤及び他の有効物質を送達することができる新規投与形態の開発にはかなりの興味が示されている。概して、口腔及び他の経粘膜投与形態は３種のカテゴリー：（１）固形形態、（２）ガム及び（３）パッチ剤、の１つに分類することができる。一般的な固形投与形態の例にはトローチ剤（ｌｏｚｅｎｇｅｓ）、持手付きトローチ剤（例えば、ローリーポップ）、口内錠及び舌下錠が含まれる。固形マトリックスは口腔内で溶解する時に薬剤を放出し、それが口腔粘膜により吸収される。この種類の投与形態は、調製物を溶解するために唾液が投与形態にそして投与形態から自由に流動することができるので、「開放システム」と呼ばれる。薬剤濃度は概括的に、患者がその単位物質を吸う速度により制御される、マトリックスが溶解される速度により制御される。ガムはトローチ剤及び錠剤のように、開放システムである。この投与形態が噛まれると、薬剤はガムから口腔内に放出され、そこで、それは口腔粘膜により吸収されることができる。ガムからの薬剤放出は送達デバイスの構造並びにガムが噛まれる速度により制御される。概して、ガムの投与形態はトローチ剤又は錠剤より長く持続する。
【０００４】
「口内パッチ剤」の用語は典型的には、一定期間中、口腔粘膜に接着し、薬剤を送達する柔軟なフィルムを表わす。口内パッチ剤の投与形態は更に３種又は３副カテゴリー：（１）溶解可能なマトリックスのパッチ剤、（２）非溶解可能な裏地を有するパッチ剤及び（３）溶解可能な裏地をもつパッチ剤、に分類することができる。口内パッチ剤の技術分野で知られた例に対しては特許文献１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６及び２７を参照されたい（特許文献１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６及び２７参照）。
【０００５】
溶解可能なマトリックスのパッチ剤はガム、トローチ剤及び錠剤の投与形態と同様に作用する。溶解しているマトリックスは口腔粘膜による吸収のために口腔内に薬剤を放出する。それらは通常、トローチ剤又は錠剤より長く持続する。溶解可能マトリックスのパッチ剤はガムと異なり、積極的ではなく、むしろ受動的に薬剤を放出する。これらのシステムすべての１つの限界は口内の薬剤濃度が十分には制御されないことである。薬剤送達の期間中の薬剤濃度を制御するために、裏地を伴う口内パッチ剤が開発された。薬剤濃度を制御することは透過エンハンサーの補助を必要とする薬剤を粘膜経由で送達する時に特に重要である。透過エンハンサーは薬剤送達を促進することができる、口腔粘膜の保全性（ｉｎｔｅｇｒｉｔｙ）を一時的に妥協させることができる化学薬品である。エンハンサーの濃度は注意して制御されることが必要である。濃度が高すぎるとエンハンサーは粘膜刺激又は損傷をもたらす可能性がある。低すぎると、それは薬品送達の所望される促進を与えないかも知れない。薬剤及びエンハンサー濃度双方の制御を維持する１方法は口内パッチ剤の有効調製物が周囲の環境、特に口腔の唾液から完全に隔離されるように裏地を含むことである。
【０００６】
口内パッチ剤の投与形態には２種の裏地システム：溶解可能及び非溶解可能な裏地システム、が存在する。非溶解可能裏地は通常柔軟である。それらは長時間、例えば、１０～

１５時間まで口腔内に滞留することが意図される。その欠点は薬剤投与後、パッチ剤を患者により口腔粘膜から取り外さなければならないことである。

【０００７】

溶解可能裏地をもつパッチ剤は短時間口腔内に滞留することが意図される。制御された方法で有効度の高い薬剤送達を達成することができるように、裏地はパッチ剤内部の局所的環境を制御する。裏地は送達デバイスの全体又は一部が消失するように、やがて口腔内で（例えば、唾液にさらされる時に）溶解又は崩壊する。このようなデバイスは処置完了後にパッチ剤を取り外す必要を排除する。

【０００８】

溶解可能な及び／又は崩壊可能な裏地をもつパッチ剤を提供することの課題の１つは、やがてはまだ溶解そして／又は崩壊可能であるが、薬剤送達期間中に薬剤及び／又は透過エンハンサーの濃度を制御するために適当なバリヤーを提供することができる物質を提供する必要であった。水分にさらされるとやがては溶解そして／又は崩壊することができそして更に、裏打ち層をとおって拡散する薬剤又は他の有効物質の傾向を防止し、又は少なくとも一部抑制するか又は遅らせるのに十分なバリヤー性を提供する経粘膜送達デバイス、特に口腔の経粘膜送達デバイスとともに使用のための改良された裏打ち層を開発する、現在進行中の需要が存在する。本発明は先行技術のデバイスの欠点を克服する。

【特許文献１】米国特許第３，５９８，１２２号明細書
【特許文献２】米国特許第３，９７２，９９５号明細書
【特許文献３】米国特許第４，５１７，１７３号明細書
【特許文献４】米国特許第４，５７３，９９６号明細書
【特許文献５】米国特許第４，５７２，８３２号明細書
【特許文献６】米国特許第４，７０４，１１９号明細書
【特許文献７】米国特許第４，７１３，２４３号明細書
【特許文献８】米国特許第４，７１５，３６９号明細書
【特許文献９】米国特許第４，７４０，３６５号明細書
【特許文献１０】米国特許第４，８５５，１４２号明細書
【特許文献１１】米国特許第４，８７６，０９２号明細書
【特許文献１２】米国特許第４，９００，５５２号明細書
【特許文献１３】米国特許第４，９００，５５４号明細書
【特許文献１４】米国特許第５，１３７，７２９号明細書
【特許文献１５】米国特許第５，２９８，２５６号明細書
【特許文献１６】米国特許第５，３４６，７０１号明細書
【特許文献１７】米国特許第５，５１６，５２３号明細書
【特許文献１８】米国特許第５，５７８，３１５号明細書
【特許文献１９】米国特許第５，５９９，５５４号明細書
【特許文献２０】米国特許第５，６３９，４６９号明細書
【特許文献２１】米国特許第５，７６６，６２０号明細書
【特許文献２２】米国特許第５，８００，８３２号明細書
【特許文献２３】米国特許第５，８６３，５５５号明細書
【特許文献２４】米国特許第５，９００，２４７号明細書
【特許文献２５】米国特許第６，１５９，４９８号明細書
【特許文献２６】米国特許第６，２１０，６９９号明細書
【特許文献２７】米国特許第６，３１９，５１０号明細書

【発明の開示】

【０００９】

本発明は水分（例えば、口腔内に認められる唾液）にさらされるとやがて溶解又は崩壊することができ、そして水、薬剤、他の有効物質又は他の分子のそこをとおる拡散を防止する、又は少なくとも一部抑制する又は遅らせることができる経粘膜薬剤送達デバイスとともに使用のための裏打ち層に関する。明細書及び特許請求の範囲中で使用される「溶解

する（ｄｉｓｓｏｌｖｅ）」、「溶解している（ｄｉｓｓｏｌｉｖｉｎｇ）」及び「溶解可能な（ｄｉｓｓｏｌｖａｂｌｅ）」の用語には必ずしもそれらに限定はされないがそれぞれ、「溶解する（ｄｉｓｓｏｌｖｅ）」及び「崩壊する（ｄｉｓｉｎｔｅｇｒａｔｅ）」、「溶解している（ｄｉｓｓｏｌｖｉｎｇ）」及び「崩壊している（ｄｉｓｉｎｔｅｇｒａｔｉｎｇ）」又は「溶解可能な（ｄｉｓｓｏｌｖａｂｌｅ）」及び「崩壊可能な（ｄｉｓｉｎｔｅｇｒａｔａｂｌｅ）」の用語により意味されるものが含まれる。同様に「水溶解可能（ｗａｔｅｒ－ｄｉｓｓｏｌｖａｂｌｅ）」の用語はそれらに限定はされないが、「水崩壊可能（ｗａｔｅｒ－ｄｉｓｉｎｔｅｇｒａｔａｂｌｅ）」が含まれる。例えば、本明細書で使用される溶解可能層は水分にさらされると成分に分離して、場合により溶液に変わるか又は、水分にさらされると直接溶液に変わることができる。「有効物質」の用語には広義に、経粘膜送達を意図される任意の薬剤、ホルモン、ビタミン、栄養物又は分子が含まれる。

【００１０】

本発明の裏打ち層は典型的には経粘膜送達デバイス内に１又は複数の層と組み合わせて使用される。本発明の１アスペクトにおいて、本発明の裏打ち層は粘膜表面からのそして周囲の環境中への有効物質の拡散を防止しする又は少なくとも一部抑制する又は遅らせながら、粘膜表面に対して有効物質を隔離するために、１又は複数の活性層と組み合わせて使用される。例えば口腔パッチ剤の場合には、本発明の裏打ち層は、それを嚥下又は吐出することができる口腔中への有効物質の注入（ｉｎｆｕｓｉｏｎ）を防止し、抑制し又は遅らせる。

【００１１】

本発明に従う裏打ち層には、これも周囲の環境から投与形態中への水の拡散を抑制し又は遅らせながら、そして投与形態からそして周囲の環境中への有効物質の拡散を抑制し又は遅らせながら、裏打ち層に、規定期間中、水分中に良好な溶解可能性を提供させる、親水性及び非親水性領域が含まれる。「非親水性領域」の用語は「親水性領域」以外のあらゆる領域と定義される。非親水性領域の例には疎水性液相（例えば、油滴又は油層）、疎水性半固体相（例えば、硬化植物油滴又は油層）、疎水性固相（例えば、脂肪酸、ワックス粒子）、気孔（例えば、気泡）及び固体（例えば、非溶解可能な固体粒子）が含まれる。非親水性領域は１又は複数の疎水性相を含んでなることができる。

【００１２】

「親水性領域」は概して、使用前に裏打ち層を保持するマトリックスを形成するが水分（例えば、患者の口腔内に認められる唾液）にさらされるとやがては溶解する、少なくとも１種の親水性重合体物質を含んでなる。

【００１３】

非親水性領域は、裏打ち層が溶解する前の期間中に裏打ち層をとおる水、薬剤又は他の有効物質の拡散に対するバリヤーを提供するために、裏打ち層内（例えば、親水性領域内）に含まれる。非親水性領域は連続バリヤーを形成することができるか、又はその代わりに、実際的に、薬剤又は有効物質が裏打ち層をとおってずっと拡散することができる前にそれに沿って移動しなければならない、よりネジ曲がった又は遠回りの経路を形成する不連続的バリヤーを形成することができる。

【００１４】

１態様において、非親水性領域は連続的親水性領域内の分散相（例えば、気孔、油滴、ワックス粒子、プラスチック又は他の固体、あるいは不溶性無機粒状物の形態の）を含んでなる。分散相として非親水性領域を提供する利点は、それが親水性領域の溶解時に非親水性領域の分散能力を高めることである。連続的非親水性領域又は、比較的大きい非親水性領域の場合には、概括的に非親水性領域が体温で気体又は液体である、あるいは親水性領域の溶解時に容易に分散するように意図されている物質を含んでなることが望ましいであろう。これは粘膜層をとおって薬剤又は他の有効物質を送達するために使用される時に、やがては容易に溶解する裏打ち層の一般的能力を補助する。

【００１５】

本発明に従う裏打ち層は当該技術分野で知られたあらゆる経粘膜送達デバイスに使用することができる。それらは閉鎖環境下で薬剤又は他の有効物質を送達するために使用される経粘膜送達デバイスとともに使用のために特に適する。本発明に従う裏打ち層は規定の期間中、溶解に抵抗し、有効なバリヤー層を提供するように調製することができる。このように、本発明に従う裏打ち層は非溶解可能な口内パッチ剤又は当該技術分野で知られた他の送達デバイスにより必要とされる通常の方法で、剥離され、廃棄される必要のない送達デバイスの製造を容易にすることができる。

【００１６】

本発明の以上の及び他の特徴物は以下の説明及び付記の請求項からより完全に明白になるであろうし、又は以下に示される本発明の実施により確認することができる。

【００１７】

本発明の前記の及び他の利点及び特徴物を更に明確にするために、本発明のより特別な説明を付記の図面に示されるそれらの特定の態様に関連して提供するであろう。これらの図面は本発明のごく典型的な態様を表わし、従ってその範囲を限定することは考慮されていないことが理解される。本発明は付記の図面の使用により更なる特異性及び詳細を伴って記載、説明される。

好ましい態様の詳細な説明

本発明は、裏打ち層をとおる水、薬剤、他の有効物質又は他の分子の拡散を抑制し又は遅らせながら、やがて水分にさらされると溶解することができる二重機能を提供するために、親水性及び非親水性領域又は成分を含む経粘膜薬剤送達デバイスとともに使用のための裏打ち層に関する。本発明の裏打ち層は当該技術分野で知られたあらゆる経粘膜送達デバイスと一緒の使用に適する。

【００１８】

本発明に従う本発明の裏打ち層は、水分にさらされると溶解可能であり、非親水性領域を含まない裏打ち層に比較して、それをとおる水、薬剤又は他の分子の移動を抑制し又は遅らせる裏打ち層を生成する、親水性及び非親水性領域を一緒に形成する様々な成分を含むことができる。与えられる数値の前に「約」の用語が付く時には、「約」の用語の効果は与えられた数値の±１０％の範囲を規定することができる。

親水性領域又は成分

親水性領域又は成分は概括的に唾液中で溶解可能そして／又は崩壊可能である特性を有する１又は複数の親水性重合体を含んでなる。本発明に従って使用することができる親水性重合体の例にはそれらに限定はされないが、タンパク質基剤の物質（例えば、ゼラチン及びカゼイン）、ペクチン、アガロース、寒天、キトサン、カラゲーナン、デンプン、セルロース及びセルロース誘導体［例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウムの架橋重合体（例えば、クロスカルメルロースナトリウム）、微細結晶セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、他のセルロースエーテル、セルロースアセテート及びセルロースアセテートフタレート］、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、架橋ポビドン、グアーガム、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリアクリル酸、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、他の天然のヒドロゲル及び天然産物から誘導されるヒドロゲルが含まれる。

【００１９】

親水性重合体の外に、裏打ち層をより柔軟性にする溶媒又は可塑剤を使用することができる。可塑剤の例にはそれらに限定はされないが、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、糖アルコール及びコーンシロップが含まれる。親水性領域はまた、非親水性領域が親水性領域中でより安定であるように界面活性剤又は乳化剤を含むことができる。親水性領域にはまた、パッチ剤がより安定で、患者のより良いコンプライアンスを促進するように、フレーバー付与剤、甘味剤、着色剤

、消毒剤、保存剤及び他の材料（ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔｓ）のようなその他の成分（ｃｏｍｐｏｎｅｎｔｓ）、も含まれることができる。

【００２０】

１態様において、親水性領域は非親水性領域を実質的に又は完全に囲む又は包含する連続相を含んでなるであろう。しかし、２又はそれを超える明白な副領域、層又は成分を含んでなる非親水性領域を提供することは確実に本発明の範囲内に入る。親水性領域又は成分が水分（例えば、唾液）にさらされると溶解する時間は多数の因子に左右される。これらには親水性領域内の様々な成分の本質及び濃度、以下により詳細に考察される非親水性領域内の成分、並びにそれらのサイズ、全体の裏打ち層の厚さ、裏打ち層がさらされる水分の量及び裏打ち層の溶解を加速することができる掻き混ぜ、運動又は他の外力（例えば、舌の動き）の存在、が含まれる。

【００２１】

概して、親水性領域内の親水性重合体の濃度は親水性領域の約１重量％～１００重量％の範囲内、より好ましくは、約５％～約９０％の範囲内、そしてもっとも好ましくは、親水性領域の約１０重量％～約８０重量％の範囲内にあるであろう。

【００２２】

親水性領域内の溶媒又は可塑剤の濃度は親水性領域の０重量％～約８０重量％の範囲内、より好ましくは、約２％～約６０％の範囲内、そしてもっとも好ましくは、親水性領域の約５重量％～約５０重量％の範囲内にあるであろう。

【００２３】

親水性領域は好ましくは、全体の裏打ち層の約１０容量％～９５容量％の範囲内、より好ましくは、約１５％～約９０％の範囲内、そしてもっとも好ましくは、裏打ち層の約２０容量％～約８５容量％を含んでなるであろう。

【００２４】

本明細書で開示される親水性領域又は成分は場合によりフレーバー付与剤及び／又は甘味剤を含むことができる。当業者に知られたフレーバー付与剤の外の、フレーバー付与剤の例にはそれらに限定はされないが、ミント（例えば、ペパーミント又はスペアミント）、柑橘油（例えば、レモン、ライム、オレンジ又はグレープフルーツ）、フルーツエッセンス（例えば、ベリー又はチェリー）、葡萄、ココナツ、チョコレート、クローブ、ウインターグリーン、アニス、バニラ又はそれらの組み合わせ物が含まれる。当業者に知られた甘味剤の外の甘味剤の例にはそれらに限定はされないが、単糖類、二糖類及び多糖類のような水溶性甘味剤（例えば、キシロース、リボース、ブドウ糖、マンノース、ガラクトース、果糖、デキストロース、蔗糖、麦芽糖、一部加水分解したデンプン又はコーンシロップの固体）及び糖アルコール（例えば、ソルビトール、キシリトール、マンニトール及びそれらの混合物）並びに水溶性の人工甘味剤（例えばサッカリン塩、シクラメート塩、ステビア、アスパルテーム及びアセスルフェーム・カリウム）が含まれる。

非親水性領域又は成分

非親水性領域は親水性領域に対して分散相又は連続相のいずれかを含んでなることができる。非親水性領域の主目的は非親水性領域の不在下の裏打ち層に比較して、裏打ち層をとおる水、薬剤又は他の有効物質又は分子の移動を抑制し又は遅らせることである。移動の抑制又は遅延の程度は劇的である必要はないが、認め得るほどに適度でなければならない。しかし、本発明に従うより好ましい態様においては移動の抑制又は遅延は実質的であろう（例えば、非親水性領域の不在下の裏打ち層に比較して、標的分子が裏打ち層をとおって拡散するのに数倍長くかかるように）。

【００２５】

親水性領域内の分散相として使用することができる非親水性物質の例にはそれらに限定はされないが、空気又は他の気泡又は気孔、１又は複数の疎水性液体の液滴、１又は複数の種類の固体の疎水性粒子、必ずしも疎水性ではないが、容易に水溶性ではない１又は複数の種類の粒子、及びそれらの混合物が含まれる。

【００２６】

分散非親水性領域を形成するために親水性領域中に液滴形態で分散されることができる疎水性液体の例にはそれらに限定はされないが、油、植物油、鉱油、シリコーン及び有機重合体が含まれる。

【００２７】

分散非親水性領域を形成するために親水性領域中に分散されることができる固体又は半固体の非親水性物質の例には、それらに限定はされないが広範な種類のワックス、ステアリン酸マグネシウム、脂肪、脂肪酸、脂肪の塩、重合体、重合体ビーズ及びシリコーン粒子が含まれる。

【００２８】

必ずしも化学的には疎水性ではないが容易には水溶性でなく、そして分散非親水性領域を形成するために親水性領域中に分散されることができる固体粒子の例には非水溶性無機充填剤粒子が含まれ、その例にはそれらに限定はされないがタルク、砂、シリカ、アルミナ、遷移金属酸化物（例えば、二酸化チタン）、シリケート、粉砕地質学的物質及び石灰岩が含まれる。

【００２９】

容易に認めることができるように、気相、液相又は固相に拘わらず、実質的にあらゆる物質が非親水性領域を含んでなることができるが、ここで唯一の制約は、これらの物質が水、薬剤又は他の有効物質に対して、親水性領域よりも実質的に高いバリヤーを提供することである。概して、口内パッチ剤又は他の経粘膜送達デバイス中に使用を意図される裏打ち層の場合に、あらゆるＧＲＡＳ（「ｇｅｎｅｒａｌｌｙ　ｒｅｇａｒｄｅｄ　ａｓ　ｓａｆｅ（一般に安全と認められる）」）物質を口腔内に安全に使用することができると予期される。分散相の代わりに、非親水性領域は、裏打ち層をとおる水、薬剤、有効物質又は他の分子の移動を防止し、抑制し又は遅らせるように連続シールド又はバリヤーを有効に形成する連続相を含んでなることができる。１態様において、連続的非親水性領域は親水性領域内に完全に封入されるか又は親水性領域を２種以上の副領域又は層に二分する連続相を含んでなることができる。何が複数の連続相でなく分散相を構成するかの概念は滑動的規模（ｓｌｉｄｉｎｇ　ｓｃａｌｅ）であるが、非親水性領域は分散相よりもむしろ複数の連続相を有効に構成するために十分に大きい複数の副領域を含んでなることができる。連続的非親水性領域又は成分は、薬剤又は他の標的分子を含む活性層又は領域と、親水性領域の少なくとも一部の間に挟まれる液体又は固体の非親水性物質の薄い層を含んでなることができる。

【００３０】

非親水性領域が比較的小さい気孔、液滴又は粒子の分散相を含んでなる場合は、非親水性物質は概括的に任意の所望の非親水性物質を含んでなることができる。これは、親水性領域は水分にさらされると、やがて崩壊するので、親水性領域とともに分散される非親水性液滴又は粒子もまた口腔又は送達デバイスの接着の他の部分内で容易に分散するであろうためである。

【００３１】

他方、非親水性領域が１又は複数の実質的なサイズの連続領域を含んでなる場合は、非親水性領域を形成するために使用される物質は少なくとも体温において、実質的に液体であるかあるいは容易に分解されて分散される物質を含んでなることが好ましいかも知れない。非親水性領域を含んでなる物質が室温で液体である場合、それは概括的に親水性領域の崩壊時に容易に分散するであろう。室温で固体又は半固体であることができるが、親水性領域の崩壊時により容易に分散性になるように、体温に上昇させると十分に軟化する物質を選択することもまた、本発明の範囲内にある。

【００３２】

非親水性領域は好ましくは、全体の裏打ち層の約５容量％～約９０容量％、より好ましくは、約１０％～約８５％、そしてもっとも好ましくは、裏打ち層の約１５容量％～約８０容量％を含んでなるであろう。

【００３３】

前記のように、裏打ち層の厚さは概括的に水分（例えば、唾液）にさらされると裏打ち層が実質的に崩壊されるのに要する時間と相関する。概して、乾燥後の完成製品としての裏打ち層は好ましくは、約０．１ｍｍ～約５ｍｍの範囲内、より好ましくは約０．２ｍｍ～約３．５ｍｍの範囲内、そしてもっとも好ましくは約０．３ｍｍ～約２ｍｍの範囲内の厚さを有するであろう。

【００３４】

裏打ち層は規定の時間又は範囲内に唾液にさらされると（又は身体の何か他の部分の水分にさらされると）口腔内で溶解される裏打ち層を生成するように調製され、サイズをもつことができる。例えば、本発明に従う裏打ち層は、裏打ち層が約１分～約２時間の範囲内、より好ましくは、約１０分～約１時間の一定の期間及び範囲内、唾液にさらされると、口腔内で溶解されるような調製物及び厚さを有することができる。

【００３５】

前記のように、非親水性領域は、非親水性領域の不在下の裏打ち層に比較して、いくらかの適度な量だけ、裏打ち層をとおる水、薬剤、他の有効物質又は他の分子の移動を抑制し又は遅らせることが必要なだけである。概して、本発明に従う裏打ち層は好ましくは、非親水性領域の不在下の裏打ち層に比較して、少なくとも約２５％、より好ましくは、少なくとも約５０％だけ、そしてもっとも好ましくは、少なくとも約７５％だけ、水、薬剤、他の有効物質又は少なくとも１種の他の分子の透過係数を減少するであろう。

代表的裏打ち層及び送達デバイス

次に、本発明の範囲内の多数の代表的裏打ち層並びに本発明に従う代表的裏打ち層を含む経粘膜送達デバイスを示す図面を参照する。

【００３６】

図１は親水性領域１２及び、分散非親水性領域としてその中に分散された複数の気孔１４、を含む裏打ち層１０を示す。親水性領域の当初の固体の本質のために、気孔１４は裏打ち層を取り入れている送達デバイスによる粘膜層をとおる有効物質の送達のために前以て規定された時間の少なくとも一部中は実質的にそのまま維持されるであろう。分子は空気又は他の気孔をとおって拡散する傾向がないので、それらは概括的に気孔の周辺に拡散することを強いられ、それが裏打ち層をとおる、より曲がりくねった経路を採らせる。

【００３７】

分散された非親水性領域の目的は、粘膜表面（図示されていない）をとおって薬剤又は他の有効物質を送達するための送達デバイスの使用中に、裏打ち層をとおる活性層内に含まれる薬剤又は他の有効物質の移動を抑制することである。分散された非親水性領域を含むことは、薬剤又は他の有効物質がそれに沿って移動して、分散非親水性領域により形成される断続的バリヤーを回避しなければならない、曲がりくねった又は遠回りの経路を形成することにより、分子の移動を抑制することが発見された。このようにして、分散非親水性領域は裏打ち層の実際の厚さより大きい有効な拡散経路を形成する。更に、非親水性領域は、薬剤又は他の有効物質がそれをとおって拡散することができる表面積を減少する。このようにして、拡散のための有効面積は裏打ち層の実際の表面積より小さい。

【００３８】

限定はされない例示により、気孔１４の存在が裏打ち層の厚さの２倍長い拡散経路をもたらす場合、裏打ち層をとおる分子の拡散時間はほぼ２倍になると期待されると考えられる。このようにして、厚さｘを有する裏打ち層は厚さ２ｘを有する裏打ち層のものに匹敵するバリヤー性を与えることができる。しかし、前記の関係は純粋に説明図により与えられ、本発明に従う代表的裏打ち層の厚さ及び／又は気孔の濃度及び特定の分子が裏打ち層をとおって拡散するために要する時間の間の何か特定の関係を示唆するものと理解してはならない。

【００３９】

拡散に利用できる表面積は、曲がりくねった経路を提供することの外に更に、気孔、液滴又は粒子により減少される。半分が気孔、液滴又は粒子により占められる表面積に対しては、流量は約半分だけ減少する、従って裏打ち層のバリヤー性が本質的に２倍になる。

【００４０】
図２は連続親水性領域２２及び、疎水性液体又は固体又は容易に水溶性ではない固体を含んでなる分散非親水性領域２４を含む、本発明に従う、代わりの裏打ち層２０を示す。容易に想像することができるように、親水性領域２２の溶解時に、非親水性領域２４を含んでなる液滴又は固体粒子は患者の口腔又は他の部位内で容易に分散するであろう。
【００４１】
図３は、親水性領域２２及び液体又は固体を含んでなる分散非親水性領域２４を含んでなる裏打ち層２０のような、本発明の裏打ち層をとおる仮定的拡散経路２６を示す。図３に示されるように、拡散経路２６は直線から逸脱し、従って必然的に、他の場合に分散非親水性領域２４の不在下で存在すると考えられる拡散経路を長くする。
【００４２】
図４は連続的非親水性領域又は成分３４を完全に囲む又は封入する連続的親水性領域３２を含む、本発明に従う、代わりの裏打ち層３０を表わす。連続的非親水性領域３４は、薬剤又は他の標的分子のあらゆる拡散が連続的非親水性領域３４を完全に迂回する拡散経路３６を通らなければならないようなバリヤーを有効に形成する。
【００４３】
図５は親水性領域４２の２半分の部分の間に挟まれた又は層状になった、非親水性領域４４により少なくとも一部は二分された親水性領域４２を含む、代わりの裏打ち層４０を表わす。図５は単に断面図であるので、非親水性領域４４は親水性領域４２が連続相を含んでなることができるように親水性領域４２の足りない、図示されないディメンションで終結する可能性があることを理解しなければならない。非親水性領域４４は親水性領域４２の末端まで延伸するので、それは拡散経路４６に非親水性領域４２を迂回させて、裏打ち層４０の上部でなく、側部の拡散経路を通させる。
【００４４】
図６は連続的親水性領域５２及び、裏打ち層５０をとおる非直線的拡散経路５６を形成するような方法で重複する複数の細長い非親水性領域５４を含む、本発明に従う、代わりの裏打ち層５０を表わす。非親水性領域５４はある意味では分散相である。しかし、それらが細長いために、それらはある意味で図４及び５で示された連続的非親水性領域のように働く。図６の主目的は図１及び２に示された高度に分散した相と、図４及び５に示された連続相との間に広範な可能な非親水性領域が存在することを示すことである。
【００４５】
図７は親水性領域６４及び分散非親水性領域６６を含む、本発明に従う裏打ち層６２を含んでなる送達デバイス６０を表わす。裏打ち層６２に、患者又は動物中に送達のための薬剤又は他の有効物質を含んでなる活性層６８が隣接する。好ましい態様において、唾液又は他の水分源にさらされると、その中の薬剤又は他の有効物質が所望に応じて送達され、標的の送達部位から口腔又は他の部位中に拡散してしまわない十分な時間中、送達デバイス６０が送達部位に対して活性層６８を隔離し、維持するように、裏打ち層６２は規定された期間中、溶解に抵抗するであろう。
【００４６】
図８は親水性領域７４及び分散非親水性領域７６を有する本発明の裏打ち層７２を含んでなる、代わりの送達デバイス７０を表わす。薬剤又は他の有効物質を含んでなる活性層７８は裏打ち層７２の全長に沿って延伸するように示されている。
【００４７】
図９は、本発明に従う本発明の裏打ち層８２、裏打ち層の一部に隣接する接着層８４及び裏打ち層の一部に隣接する活性層８６を含んでなり、そこで接着層８４が活性層８６の少なくとも一部を囲む、代わりの送達デバイス８０を表わす。このように、接着層は標的の送達領域内に活性層８６内の薬剤又は他の有効成分を隔離し、維持する点で裏打ち層を補助することができる。
【００４８】
図１０は本発明に従う代表的裏打ち層９２、裏打ち層９２に隣接し、その全長にわたり

延伸する接着層９４及び接着層９４の一部に隣接する活性層９６を含んでなる、代わりの送達デバイス９０を表わす。この態様において、接着層９４はまた、少なくとも図１０に示した断面図内で活性層９６の少なくとも一部を囲む。

【００４９】

図１～１０に示した送達デバイスは単に説明図であることを理解しなければならない。様々な層（例えば、裏打ち層、接着層及び活性層）の相対的長さ、幅及び厚さは所望に応じて調節されて、所望の特性を有する送達デバイスをもたらすことができる。

【００５０】

本発明に従う本発明の裏打ち層は任意の所望の薬剤又は他の有効物質を有する経粘膜送達デバイスの製造に使用することができる。薬剤又は他の有効物質は典型的には、本発明に従う本発明の裏打ち層に隣接した分散した活性層又は領域を含んでなるであろう。本発明の裏打ち層は、経粘膜送達デバイスが製造される当初は薬剤又は有効物質を含まないことが推定されるが、経粘膜送達デバイスが製造された後のいつかには、活性層又は領域が本発明の裏打ち層内に少なくとも一部は分散されることは本発明の範囲内にある。好ましい態様において、本発明に従う経粘膜送達デバイスの活性層又は領域は、薬剤又は他の有効物質及び少なくとも１種のエンハンサーを含む。

【００５１】

本発明に従う経粘膜送達デバイス中に使用することができる薬剤又は他の有効物質の例には、フェンタニル、コデイン、スフェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、アルフェンチュニル、モルフィネ、他のアヘン剤、スマトリプタン、他のトリプタン、インターフェロン、ヘパリン、タンパク質、ペプチド及びバルビタール剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗不安薬、鎮静剤、抗鬱剤、カンナビノイド、抗凝固剤、抗生物質、抗ヒスタミン剤、血圧調節剤及び抗コレステロール剤、ビタミン、栄養物、等が含まれる。本発明に従う経粘膜送達デバイスに使用することができる薬剤又は他の有効物質の好ましい例には、フェンタニル、コデイン、スフェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、アルフェンチュニル、モルフィネ、他のアヘン剤、トリプタン、とりわけスマトリプタン、インターフェロン、タンパク質及びペプチドが含まれる。本発明に従う経粘膜送達デバイスに使用することができる薬剤又は他の有効物質の好ましい例には、トリプタン、とりわけスマトリプタン、インターフェロン、タンパク質、ペプチド及び経粘膜送達において薬剤又は他の有効物質の拡散を促進するためにエンハンサーを必要とするあらゆる薬剤が含まれる。

【００５２】

粘膜層をとおる薬剤又は他の有効物質、とりわけそれなしでは粘膜をとおる拡散に抵抗する可能性がある高分子の送達を容易にし、又は促進するために使用することができるエンハンサーの例にはそれらに限定はされないが、胆汁酸、それらの塩形態及び誘導体、アシルカルニチン、ドデシル硫酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、ラウリル硫酸ナトリウム、飽和及び不飽和脂肪酸の塩及び他の誘導体、界面活性剤、アルコール、テルペン、シクロデキストリン及びそれらの誘導体、サポニン及びそれらの誘導体、キトサン、及びキレート形成剤（例えば、ＥＤＴＡ、クエン酸及びサリチル酸塩）が含まれる。胆汁酸、それらの塩形態及び誘導体の例にはそれらに限定はされないが、コール酸ナトリウム、デヒドロコール酸塩、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、リソコール酸ケノコール酸ナトリウム、ケノデオキシコール酸塩、グリコケノコール酸塩、タウロコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸塩、タウロケノコール酸塩、タウロケノデオキシコール酸塩、ウルソコール酸塩、ウルソデオキシコール酸塩、及びヒオデオキシコール酸塩、等が含まれる。

【００５３】

薬剤及びエンハンサーに加えて場合により含むことができる適したマトリックス物質の例には、それらに限定はされないが、アルギン酸、その塩及び誘導体、セルロース、セルロースエーテル、それらの塩及び誘導体、デンプン、カラゲーナン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アカシア及びポリアクリル酸が含まれる。

【００５４】
１態様において、本発明に従う裏打ち層は活性層と一緒に使用されて、２層の経粘膜送達デバイス又は投与形態を形成することができる。もう１つの態様において、送達デバイスは裏打ち層と、使用中それが接着される粘膜表面又は膜、の間の接着を促進するために活性層を囲む、裏打ち層に隣接した接着層を含むことができる（例えば、図９及び１０）。
【００５５】
本発明に従う経粘膜送達デバイスは、粘膜（例えば、口腔、膣又は腸内）をとおって１又は複数の有効物質を送達するために哺乳動物の粘膜表面又は膜に対して配置することができる。粘膜をとおして有効物質を送達する典型的な方法は（１）粘膜表面に対して経粘膜送達デバイスを配置すること及び（２）所望の処置を提供するように粘膜表面に対して経粘膜送達デバイスを滞留させることを含んでなる。好ましい処置の方法において、経粘膜送達デバイスは哺乳動物の口腔内の粘膜表面に対して配置される。経粘膜送達デバイスは典型的には、（３）それが溶解するまで口腔内又は他の粘膜に対して滞留することを許される。
【００５６】
経粘膜送達デバイスは任意の所望の処置を提供するために任意の有効物質を送達するために使用することができる。これらのデバイスはスマトリプタンを送達するために特に有用である。それらはまた例えば、疼痛のためにすでに投薬されている患者により感じられる疼痛を意味する、「押さえ切れない疼痛」として知られているものを含む疼痛を処置するためのアヘン剤又は他の鎮痛剤を送達するために使用することができる。
【００５７】
以下の実施例は限定ではなく、具体例により与えられる。過去形で表わされる実施例は製造された裏打ち層の実際の組成物を規定する。現在形で表わされる実施例は単に仮定的又は予測的性状であるが、製造された実際の組成物に基づくか又はそれらから推定されている。
【実施例１】
【００５８】
溶解可能な裏打ち層を、７０部の水中にゼラチン２０部及びグリセリン１０部を溶解することにより製造した。混合物を５０℃に加熱してゼラチンを溶解した。混合物を完全に溶解後、９，０００±１０００ｒｐｍの高速ホモジナイザーによりゲル中に気泡を導入した。数分間の混合後、ゲルが透明から不透明に変化した。ゲル試料を採取して、ゲル内の気孔の百分率を測定した。気孔が分散非親水性領域としてゲル／空気混合物の５０％±５％（ｖ／ｖ）からなった後にホモジナイズ処理を停止した。次に泡立てたゲルをプラスチックの剥離ライナー上に成形して、２ｍｍの厚さを有する成形裏打ち層を形成した。裏打ち層を室温で１晩乾燥すると、水蒸発の結果として約０．７ｍｍの厚さを有する最終的裏打ち層をもたらした。
【実施例２】
【００５９】
溶解可能な裏打ち層を、一緒に親水性領域を形成したゼラチン２０部、グリセリン１０部、アルギン酸ナトリウム１部及び水６９部並びに分散した非親水性領域として親水性領域全体に分散される気孔、から製造した。形成方法は実施例１と同様であり、ほぼ同濃度の気孔を有するゲル／空気混合物及びその後の成形裏打ち層を生成した。調製物中へのアルギン酸ナトリウムの添加が実施例１に比較して、より強度で、より長く持続した裏打ち層を生成した。
【実施例３】
【００６０】
溶解可能な裏打ち層を、一緒に親水性領域を形成したゼラチン２０部、グリセリン１０部及び水７０部並びに、親水性領域の２０重量％の、分散非親水性領域として親水性領域全体に分散された粉末タルク（ケイ酸マグネシウム）、から製造した。親水性領域及び裏

打ち層を製造する方法は実施例１と同様であった。
【実施例４】
【００６１】
溶解可能な裏打ち層を、一緒に親水性領域を形成したゼラチン２０部、グリセリン１０部及び水７０部並びに、親水性領域の５重量％の、分散非親水性領域として親水性領域全体に分散されたＣｒｉｓｃｏ（Ｒ）油（部分硬化植物油）、から製造した。親水性領域及び裏打ち層を製造する方法は実施例１と同様であった。
【実施例５】
【００６２】
溶解可能な裏打ち層を、一緒に親水性領域を形成したゼラチン２０部、グリセリン１０部及び水７０部並びに、親水性領域の１０重量％の、分散非親水性領域として親水性領域全体に分散されたＬｕｂｒｉｔａｂ（Ｒ）油（硬化植物油）、から製造した。混合物を７０℃に加熱して、ゼラチンを親水性領域中に溶解し、そして硬化植物油を疎水性相として液体にさせた。高速ホモジナイザーを使用して、２相を一緒に泡立てると、混合物は水中油エマルションを形成した。次にホモジナイザーを走行させながら温度を約４０℃に低下させた。この温度で、硬化植物油は固化し、他方ゼラチンゲルは液体のままであった。従って混合物は液体中固体の懸濁物になった。プラスチックの剥離ライナー上に混合物を成形すると、ゼラチンゲルは固化し、固体の硬化植物油粒子が連続的親水性ゼラチンマトリックス内の非親水性領域として恒久的に分散したままであった。成形裏打ち層の厚さは１．５ｍｍであった。裏打ち層は室温で１晩乾燥すると、水蒸発の結果として、約０．３５ｍｍの厚さを有する最終裏打ち層をもたらした。
【実施例６】
【００６３】
溶解可能な裏打ち層を、一緒に親水性領域を形成したゼラチン２０部、グリセリン１０部及び水７０部並びに、親水性領域の５重量％の、分散非親水性領域として親水性領域全体に分散されたステアリン酸マグネシウム、から製造した。親水性領域の製造及び裏打ち層の成形方法は実施例１と同様であった。
【実施例７】
【００６４】
溶解可能な裏打ち層を、一緒に親水性領域を形成したゼラチン２０部、グリセリン１０部、アガロース０．５部及び水６９．５部並びに、分散非親水性領域として親水性領域全体に分散された気孔から製造した。製造方法は実施例１と同様であった。アガロースの添加は実施例１に比較して、より強力で、より持続する裏打ち層をもたらした。
【実施例８】
【００６５】
溶解可能な裏打ち層を、一緒にフレーバー付き親水性領域を形成したゼラチン２０部、グリセリン１０部、ペパーミント油０．５３部、アセスルフェームカリウム２．１９部及び水６７．２８部並びに、分散非親水性領域として親水性領域全体に分散された気孔、から製造した。製造方法は実施例１と同様であった。フレーバー付け剤及び甘味剤の添加はより味の良い裏打ち層をもたらした。これは患者のコンプライアンスを改善すると期待されるであろう。
【実施例９】
【００６６】
溶解可能な裏打ち層を、一緒に親水性領域を形成したゼラチン２０部、グリセリン１０部、ラウリル硫酸ナトリウム０．１部及び水６９．９部並びに、分散非親水性領域として親水性領域全体に分散された気孔、から製造した。製造方法は実施例１と同様であった。界面活性剤（ラウリル硫酸ナトリウム）を使用して、親水性領域中の気孔を安定化させた。
【比較例１】
【００６７】

比較試験のための裏打ち層の１群を、実施例１（通気）、実施例３（タルク）、実施例５（硬化植物油）及び実施例６（ステアリン酸Ｍｇ）に記載の調製物及び方法を使用して製造した。透明な裏打ち層（透明な）を実施例１に従う比較の目的で、しかし非親水性領域を伴わずに製造した、すなわち裏打ち層は通気された裏打ち層と同様な親水性領域を有したがその中にどんな非親水性領域をも分散されなかった。隣り合った拡散室を使用して前記の様々な裏地のバリヤー機能を試験するための拡散研究を実施した。

【００６８】

図１１はＨＰＬＣを使用して決定された、それぞれの裏打ち層に対するやがて膜を横断するスマトリプタンの量をグラフで表わすチャートである。容易に示されるように、裏打ち層をとおるスマトリプタンの拡散は非親水性領域を含まない「透明な」裏打ち層に対して最大であった。非親水性領域を含む裏打ち層はすべて、特に試験の早期段階中、裏打ち層をとおるスマトリプタンの有意に減少した拡散を示した。更なるデータ（図示されていない）により、非親水性領域の添加は裏打ち層のバリヤー機能を増加したのみならずまた、ゼラチンゲルを含んでなる親水性領域の水和速度を低下させ、従って、その水和期間中、裏打ち層のバリヤー機能を更に増加したことが示されている。

【比較例２】

【００６９】

経粘膜パッチ剤のための被覆層としての本発明の裏打ち層の実際的使用を更に具体的に示すために、３種の裏地材を実施例１（通気）、実施例４（部分的硬化植物油）及び実施例６（ステアリン酸Ｍｇ）に従って製造した。本研究において、有効な調製物はスマトリプタン１０ｍｇ、タウロコール酸ナトリウム５ｍｇ及びアルギン酸ナトリウムからなった。活性層は０．７５インチ（１．９ｃｍ）の直径を有した。裏打ち層は０．８７５インチ（２．２２ｃｍ）の直径を有した。活性層及び裏打ち層をインビボの実験の前に水でそれらを湿らせることにより一緒に「接着」させた。

【００７０】

インビボの実験を、２時間にわたり、麻酔イヌの口腔粘膜上で実施した。口腔粘膜をパッチ剤の適用前に生理食塩水で洗浄し、湿らせた。実験中、口腔内の実際の環境に似せるために温生理食塩水で浸したＴｅｌｆａ（Ｒ）パッド（外科用包帯、Ｋｅｎｄａｌｌ Ｃｏ．）をパッチ剤の上に置いた。パッチ剤が溶解するまで、５分毎にパッドを取り替えた。その考えは口腔内のパッチ剤の通常の摩耗及び破損を模倣することであった。血清試料を前以て規定された間隔で採取した。試料をＭＳ検出デバイスの付いたＨＰＬＣを使用して分析した。

【００７１】

この研究からのデータは図１２に示したチャートに示される。それらは、裏打ち層が最初の３０～４０分間、適当な被覆を提供して、スマトリプタンのイヌによる急速な取り込みをもたらしたことを示す。裏地及び有効パッチ剤の溶解時に、血清濃度は降下し始めた。血清データはパッチ剤投与と密接に相関し、そこでパッチ剤は口腔内で３０～５０分間持続した。

【実施例１０】

【００７２】

溶解可能な裏打ち層、接着層及び活性層を有する経粘膜薬剤送達デバイスを製造した。溶解可能な裏打ち層を、親水性領域を一緒に形成し、水でバランスさせた、ゼラチン２０％及びグリセリン１０％からなるゲル並びに分散非親水性領域として親水性領域全体に分散された気孔、から製造した。親水性領域は裏打ち層の５０容量％からなり、他方気孔は５０容量％からなった。裏打ち層はプラスチック基材上に成形された。裏打ち層の厚さは最初に成形された時に２ｍｍであった。裏打ち層は乾燥せずに固化させた。

【００７３】

接着層を、水でバランスさせて、Ｐｏｌｙｏｘ（Ｒ）７５０（ポリエチレンオキシド）２．５％，Ｃａｒｂｏｐｏｌ（Ｒ）９７１（ポリアクリル酸）０．５％からなる水性ゲルから形成した。ゲルを固化裏打ち層上に直接成形して、接着層を形成し、それは最初に成

形された時に１ｍｍの厚さを有した。合せた裏打ち層及び接着層を室温で１晩乾燥した。活性層を、水でバランスさせて、アルギン酸ナトリウム６％、コハク酸塩としてのスマトリプタン４％、タウロコール酸ナトリウム２％からなる水性混合物から形成した。混合物を乾燥した接着層の露出表面上に直接成形して、最初に成形した時に１ｍｍを有する活性層を形成した。次に投与形態を室温で１晩乾燥した。

【実施例１１】

【００７４】

有効物質としてインターフェロンを含む口腔経粘膜送達パッチ剤を本発明に従って製造した。パッチ剤は３層、（１）活性層、（２）接着層及び（３）裏打ち層、を有した。３層の調製物は下表に挙げられる。

活性層の成分

成分名	濃度（％）
アルギン酸ナトリウム	２％
インターフェロンα２ｂ	０．１％
タウロコール酸ナトリウム、	０．８％
水	９７．１％

接着層の成分

成分名	濃度（％）
ポリエチレンオキシド	２．５％
ポリアクリル酸	０．５％
水	９７．５％

裏打ち層の成分

成分名	濃度（％）
ゼラチン	２０％
グリセリン	１０％
ドデシルトリメチルアンモニウム・ブロミド	０．１％
水	７０％

活性層を形成するために使用されるゲル組成物を、混合カン中で、乾燥成分としてアルギン酸ナトリウム、インターフェロンα２ｂ及びタウロコール酸ナトリウムを混合することにより調製した。次に適量の水を添加した。混合カンをローラーミキサー上で緩徐に回転させて、ゲル中に過剰な空気を捕捉することを回避した。ゲルが適当に混合された後に（すなわち固形のアルギン酸塩粒子がなくなった後に）、１ディスク当たり１ｍｌで複数の０．８７５インチ（２．２２ｃｍ）のポリスチレンディスク上にピペットで滴下して活性層を形成した。ゲルを室温で１晩乾燥すると最終活性層を形成した。

【００７５】

裏打ち層を形成するために使用されるゲル組成物を、５５℃の水中にゼラチン、グリセリン及びドデシルトリメチルアンモニウム・ブロミドを混合することにより調製した。ゼラチンが完全に溶解後に、オーバーヘッドミキサーを使用して、ゲルが白色に変化し、容量が２倍になって、発泡ゲル組成物を形成するまで、１５００ｒｐｍでゲルを泡立てた。次に泡立てたゲル組成物を１インチ（２．５４ｃｍ）の直径及び０．１２５インチ（０．３２ｃｍ）の厚さを有するプラスチック型中で成形した。成形されたゲル組成物を室温で１晩乾燥させると最終裏打ち層を形成した。

【００７６】

接着層を形成するために使用されるゲル組成物を、混合カン中で成分を回転混合することにより調製した。約１ｍｍの厚さの薄い層を乾燥した裏打ち層の露出表面に適用した。合せた裏打ち層及び接着層を室温で１晩一緒に乾燥した。裏打ち層、接着層及び活性層が

準備された後、水２５μｌを接着層の露出面上にピペットで滴下し、接着層をポリスチレンのディスクから剥離し、湿らせた接着層の表面上に置いた。活性層を接着層／裏打ち層の上部に平らに収まるまで穏やかに圧迫した。次に合せたパッチ剤を室温で乾燥させた。

【実施例１２】

【００７７】

有効物質としてスマトリプタンを含有する口腔経粘膜送達パッチ剤を本発明に従って製造した。パッチ剤は３層、（１）活性層、（２）接着層及び（３）裏打ち層を有した。３層の調製物は下表に挙げられる。

活性層の成分

成分名	濃度（％）
アルギン酸ナトリウム	４％
コハク酸スマトリプタン	１１．２％
タウロコール酸ナトリウム	４％
水	８０．８％

接着層の成分

成分名	濃度（％）
ポリエチレンオキシド	２．５％
ポリアクリル酸	０．５％
水	９７．５％

裏打ち層の成分

成分名	濃度（％）
ゼラチン	２０％
グリセリン	１０％
アルギン酸ナトリウム	０．２５％
アセスルフェームカリウム	０．０７５％
水	６９．６７５％

裏打ち層を形成するために使用されるゲル組成物をグリセリン及びアルギン酸ナトリウムを含有する５０℃の水中にゼラチンを溶解することにより調製した。ゲルを５０℃に加熱されたオーブン中に入れて、ゼラチンを完全に溶解させた。ゼラチンが完全に溶解後に、甘味剤としてアセスルフェームカリウムを添加した。ゲル組成物を高剪断ホモジナイザーにより通気して発泡ゲル組成物を形成した。ゲル組成物をプラスチック剥離ライナー上に成形して、成形ブロックを使用して２．２ｍｍの厚さを有する未固化シートを形成した。シートを乾燥せずに固化させた。

【００７８】

接着層を形成するために使用されるゲル組成物を水中に水以外の成分を溶解することにより調製した。接着性ゲル組成物を、ゲルが塊をもたず透明になるまで約６時間真空下で混合した。接着性ゲル組成物を直前の節で形成された固化した裏打ち層上に成形した。成形ブロックの設定は２．２ｍｍに維持された。裏打ち層は固化時に約１．２ｍｍに収縮したので、接着層の実際の厚さは約１ｍｍであった。合せた裏地／接着層を室温で１晩乾燥させた。

【００７９】

活性層を形成するために使用されるゲル組成物を混合容器中に水以外の成分を乾燥混合し、次に水の添加後、ローラー上でゲルを６時間回転混合することにより製造した。有効ゲル組成物を数分間音波処理して、気泡を排除した。０．６８７５インチ（１．７５ｃｍ）の直径及び０．５ｍｍの厚さをもつ複数の型穴を有するプラスチック型を裏打ち層／接着層の一部の上に配置した。有効ゲル組成物をプラスチック型穴中で成形し、過剰なゲル

組成物をステンレス鋼の刃を使用して切断した。次にプラスチック型を外した。活性層を乾燥後に、３層のパッチ剤を０．８１２５インチ（２．０６ｃｍ）直径のダイカッターを使用して切断した。最終製品は活性層が裏打ち層／接着層より小さい（すなわちそれらに囲まれた）３層パッチ剤であった。

【００８０】

本発明はその精神又は本質的特徴から逸脱せずに他の特別の形態に具体化されることができる。説明された態様はすべての点で、具体例としてのみ考慮され、限定するものと考えるべきではない。従って本発明の範囲は以上の説明によるよりむしろ、付記の請求の範囲により示される。請求の範囲の意味及び同等物の範囲内に入るすべての変更がそれらの範囲内に包含されることができる。

【図面の簡単な説明】

【００８１】

【図１】連続的親水性領域又は成分及び、気孔を含んでなる分散非親水性領域又は成分を含む、本発明に従う代表的裏打ち層を表わす断面図である。

【図２】連続的親水性領域又は成分及び、液体又は固体物質を含んでなる分散非親水性領域又は成分を含んでなる、本発明に従う代わりの裏打ち層を表わす断面図である。

【図３】裏打ち層を通って拡散するために薬剤又は他の有効分子が採らなければならないねじれた又は遠回りの経路の概念を表わす、本発明の裏打ち層の断面図である。

【図４】親水性領域内に完全に封入されている連続的非親水性領域又は成分を囲む連続的親水性領域又は成分を含む、本発明に従う、代わりの裏打ち層を表わす断面図である。

【図５】それらの間に挟まれた非親水性領域により分離された親水性領域の２枚の連続層を含んでなる、代わりの裏打ち層を表わす断面図である。

【図６】連続的親水性領域又は成分及び、親水性領域内に分散された複数の細長い非親水性領域を含んでなる、代わりの裏打ち層を表わす断面図である。

【図７】本発明に従う裏打ち層及び、裏打ち層に隣接した薬剤又は他の有効物質を含んでなる活性層を含んでなる、経粘膜デバイスを表わす断面図である。

【図８】裏打ち層の全長に沿って延伸する活性層に隣接する、本発明に従う裏打ち層を含んでなる送達デバイスを表わす断面図である。

【図９】本発明に従う裏打ち層、裏打ち層に隣接する活性層及び、裏打ち層に隣接し、活性層を囲む接着層を含んでなる送達デバイスを表わす、断面図である。

【図１０】本発明に従う裏打ち層、裏打ち層に隣接する接着層及び、接着層に隣接し、接着層の一部が活性層を囲むか又はそれを越えて延伸するサイズを有する活性層、を含んでなる送達デバイスを表わす、断面図である。

【図１１】本発明に従って製造された様々な裏打ち層並びに基底線対照としての透明な裏打ち層をとおる、スマトリプタンの拡散速度を比較した拡散研究の結果を表わす図である。

【図１２】本発明に従う異なる裏打ち層を使用する、時間の関数として血清スマトリプタン濃度を測定したインビボ試験の結果を表わすグラフである。

【図１】

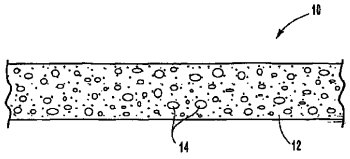


Fig. 1

【図２】

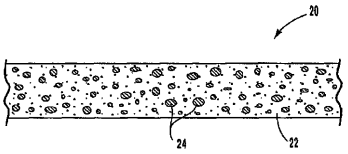


Fig. 2

【図３】

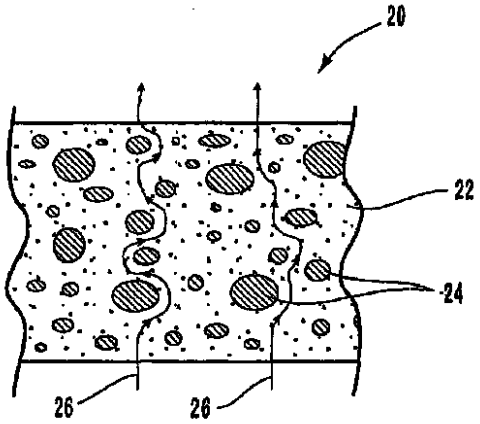


Fig. 3

【図４】

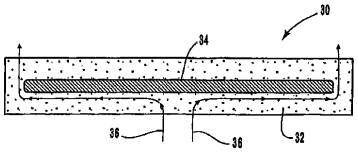


Fig. 4

【図５】

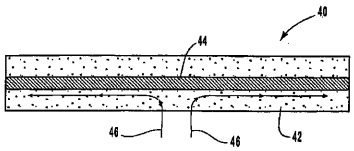


Fig. 5

【図６】

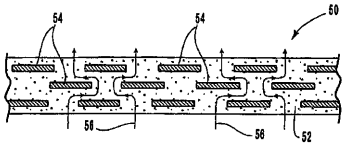


Fig. 6

【図７】

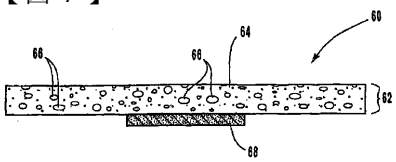


Fig. 7

【図８】

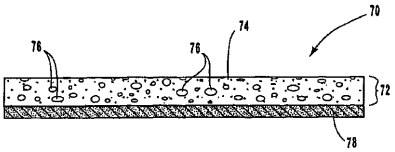


Fig. 8

【図９】

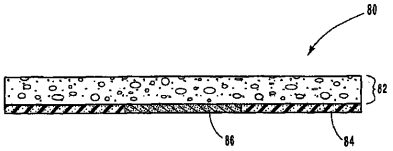


Fig. 9

【図１０】

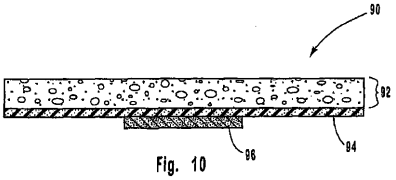


Fig. 10

【図１１】

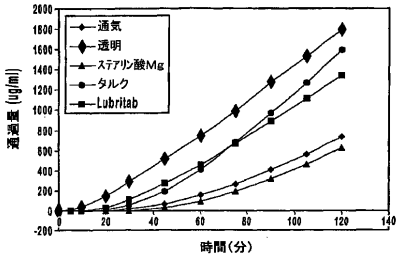


Fig. 11

【図１２】

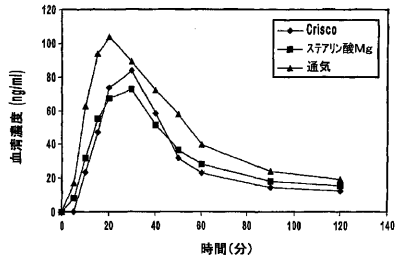


Fig. 12

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/014550

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	US 5 700 478 A (BIEGAJSKI JAMES E ET AL) 23 December 1997 (1997-12-23) figure 4 column 4, line 21 - line 46 column 7, line 48 - line 58 column 17, line 45 - column 18, line 6 -/--	1-11, 13-19, 22-34, 42,43, 46-55, 59,60

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
'E' earlier document but published on or after the international filing date
'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 December 2004	24/01/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Boulois, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/014550

C.(Continuation) 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 figure 2 page 6, line 24 - line 27 page 9, line 1 - line 25 page 12, line 5 - page 15, line 17 page 18, line 18 - line 20; examples	1-9,11, 15-34, 42-60
X	US 6 375 963 B1 (REPKA STACI L ET AL) 23 April 2002 (2002-04-23) column 8, line 34 - line 33 example 12	1-9,14, 17-19, 21-24, 42,43, 46, 49-55, 59,60
X	US 4 307 075 A (MARTIN FREDERICK H) 22 December 1981 (1981-12-22) column 3, line 18 - line 41	1-5,11, 13,14, 17-34, 42,43, 47-55, 58-60
X	WO 02/02085 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ; KRUMME MARKUS (DE); LAUX WOLFGANG (DE); VO) 10 January 2002 (2002-01-10) page 14; example 1 claim 1	1-12,17, 21-34
X	WO 03/015748 A (ACCESS PHARMA INC ; MORO DANIEL G (US); CALLAHAN HOWARD (US); NOWOTNIK) 27 February 2003 (2003-02-27) page 18, paragraph 15 - page 19	1-11,13, 14,17-34
X	US 5 529 782 A (STAAB ROBERT) 25 June 1996 (1996-06-25) column 7 - column 8; example 15	1-12,17, 21-34
X	US 2002/068151 A1 (KIM MIN J ET AL) 6 June 2002 (2002-06-06) column 6; examples 2-5	1-5,11, 12,17, 21-34
X	EP 0 873 750 A (PERMATEC PHARMA AG) 28 October 1998 (1998-10-28) column 7 - column 8; example 1 -/--	1-11,15, 17,21-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/014550

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 2001/006677 A1 (ROBINSON JOSEPH R ET AL) 5 July 2001 (2001-07-05) column 11 - column 12; example 3	1-11, 15-17, 21-34, 42,43

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/014550

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 52-60 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/014550

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5700478	A	23-12-1997	AU	7568394 A	14-03-1995
			CA	2169729 A1	23-02-1995
			EP	0717761 A1	26-06-1996
			JP	9504810 T	13-05-1997
			CN	1134163 A	23-10-1996
			WO	9505416 A2	23-02-1995
WO 9955312	A	04-11-1999	AU	746339 B2	18-04-2002
			AU	3967899 A	16-11-1999
			CA	2329128 A1	04-11-1999
			EP	1079813 A2	07-03-2001
			JP	2002512950 T	08-05-2002
			WO	9955312 A2	04-11-1999
US 6375963	B1	23-04-2002	NONE		
US 4307075	A	22-12-1981	IT	1196410 B	16-11-1988
WO 0202085	A	10-01-2002	DE	10032456 A1	31-01-2002
			AU	6755201 A	14-01-2002
			BR	0112495 A	02-12-2003
			CA	2414665 A1	06-01-2003
			CN	1449280 T	15-10-2003
			WO	0202085 A2	10-01-2002
			EP	1296661 A2	02-04-2003
			HU	0301410 A2	29-09-2003
			JP	2004501958 T	22-01-2004
			US	2004028732 A1	12-02-2004
			ZA	200300316 A	22-05-2003
WO 03015748	A	27-02-2003	US	2003044446 A1	06-03-2003
			CA	2459692 A1	27-02-2003
			EP	1418889 A2	19-05-2004
			HU	0401281 A2	29-11-2004
			WO	03015748 A2	27-02-2003
			US	2004062724 A1	01-04-2004
US 5529782	A	25-06-1996	US	5393528 A	28-02-1995
US 2002068151	A1	06-06-2002	KR	2001016051 A	05-03-2001
			AU	4475601 A	30-01-2002
			CN	1443063 T	17-09-2003
			EP	1313446 A1	28-05-2003
			JP	2004503671 T	05-02-2004
			WO	0205783 A1	24-01-2002
			US	2002074679 A1	20-06-2002
			US	2002089080 A1	11-07-2002
			US	2002081430 A1	27-06-2002
EP 0873750	A	28-10-1998	FR	2762513 A1	30-10-1998
			AT	268161 T	15-06-2004
			AU	740421 B2	01-11-2001
			AU	6352398 A	29-10-1998
			CA	2235520 A1	23-10-1998
			DE	69824231 D1	08-07-2004
			DE	873750 T1	06-05-1999
			DK	873750 T3	11-10-2004
			EP	0873750 A1	28-10-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ormation on patent family members

International Application No
PCT/US2004/014550

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0873750 A		ES 2125848 T1	16-03-1999
		JP 10298063 A	10-11-1998
		NZ 330250 A	28-05-1999
		US 6242004 B1	05-06-2001
		ZA 9803402 A	27-10-1998
US 2001006677 A1	05-07-2001	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,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,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW