

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-513875

(P2004-513875A)

(43) 公表日 平成16年5月13日(2004.5.13)

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

**A61K 9/70**  
**A61F 13/02**  
**A61K 31/045**  
**A61K 31/125**  
**A61K 31/22**

F 1

A 6 1 K 9/70  
A 6 1 F 13/02  
A 6 1 K 31/045  
A 6 1 K 31/125  
A 6 1 K 31/22

4 0 1  
3 1 0 A  
A 6 1 K 31/22

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6  
4 C 0 8 1  
4 C 0 8 6  
4 C 1 6 7  
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-572170 (P2001-572170)  
(86) (22) 出願日 平成13年4月3日 (2001.4.3)  
(85) 翻訳文提出日 平成14年10月3日 (2002.10.3)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2001/010905  
(87) 國際公開番号 WO2001/074432  
(87) 國際公開日 平成13年10月11日 (2001.10.11)  
(31) 優先権主張番号 09/541,960  
(32) 優先日 平成12年4月4日 (2000.4.4)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 502359828  
シーエヌエス インコーポレイテッド  
C N S, I n c.  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 3 4 4  
イーテン・ブレーリー スメタナ・レー  
ン 7 6 1 5  
7 6 1 5 Smetana Lane,  
Eden Prairie, Minnesota 55344, United  
States of America

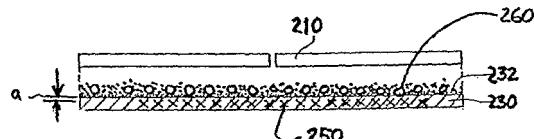
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】マイクロカプセル化された芳香剤およびマイクロカプセルをコーティングする方法

## (57) 【要約】

鼻拡張器(11)およびストリップ(11)、その製造方法、および個人、個人の呼吸を改善する方法を提供する。そのストリップ(11)および拡張器(11)は上面(62)および底面(42)、および底面に配置された感圧接着剤(32)を有し、拡張部材または部分(60)を有するまたは有しない長い基板(30、40)を含んでいる。拡張器は使用者の鼻に接着的に装着される。この装置は、さらに、拡張器のストリップ上に化粧芳香、芳香薬剤または経皮薬剤を含んでいる。そのような製品の在庫有効期間および使用中の嗅覚有効性を改善するために、芳香剤放出機構(メカニズム)が用いられる。接着剤の残留を最少にするために精油(揮発性油)と接着剤との分離が与えられる。

【選択図】図3



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

装着者の外部鼻壁組織への接着的装着用の鼻ストリップであって、  
上記装着者の鼻の橋梁（鼻柱）部分を横切って快適に適合するサイズを有する長い柔軟層  
と、  
上記柔軟層の底面に配置された感圧接着層と、  
上記鼻ストリップの一部に配置された嗅覚有効的量の芳香物質と、  
上記芳香物質の嗅覚有効性を延ばすための約 25 ~ 55 ミクロン (μm) のマイクロカプセルと、  
を含む鼻ストリップ。

10

**【請求項 2】**

上記芳香物質は薬物を含むものである、請求項 1 に記載の鼻ストリップ。

**【請求項 3】**

上記芳香物質は実質的に身体が活性化されるものである、請求項 1 に記載の鼻ストリップ。

**【請求項 4】**

上記マイクロカプセルはグラビア・ロール塗布されている、請求項 3 に記載の鼻ストリップ。

20

**【請求項 5】**

上記芳香物質は芳香油または精油からなるものである、請求項 1 に記載の鼻ストリップ。

**【請求項 6】**

上記芳香物質が、樟脑、ユーカリ油、はっか油、メントール、サリチル酸メチル、酢酸ボルニル、ラベンダーオイル、シトラス (c i t r u s) 、抗ヒスタミン、充血解消剤 (d e c o n g e s t a n t) 、抗炎症剤、ビタミン、鎮痛剤、止痒剤、麻酔薬、これらの同族体、誘導体、化学的異種 (v a r i a t i o n s) 及び組合せからなるものである、請求項 1 に記載の鼻ストリップ。

30

**【請求項 7】**

上記長い柔軟層が、上記鼻ストリップが鼻に接着的に装着された時に、上記外部鼻壁組織に対してゆるやかな拡張力を与える弹性手段を含むものである、請求項 1 に記載の鼻ストリップ。

30

**【請求項 8】**

上記長い柔軟層が、織物層、不織層、スクリム、リボン、複合材料、あるいはシート状材料を含むものである、請求項 1 に記載の鼻ストリップ。

**【請求項 9】**

上記感圧接着層が、上記芳香物質から実質的に分離されている、請求項 1 に記載の鼻ストリップ。

**【請求項 10】**

上記感圧接着層と上記芳香物質が、その間に配置された分離層によって実質的に分離されている、請求項 1 に記載の鼻ストリップ。

40

**【請求項 11】**

上記分離層が、上記長い柔軟層の一部からなるものである、請求項 11 に記載の鼻ストリップ。

**【請求項 12】**

上記芳香物質が、嗅覚飽和を最小化する二重芳香放出システムを含むものである、請求項 1 に記載の鼻ストリップ。

**【請求項 13】**

上記芳香物質が、少なくとも 2 つの芳香ノート (n o t e) からなる、請求項 1 に記載の鼻ストリップ。

**【請求項 14】**

上記マイクロカプセルが約 60 ~ 80 重量 % の充填レベルをもっている、請求項 1 に記載

50

の鼻ストリップ。

【請求項 15】

装着者の外部鼻壁組織への接着的装着用の鼻ストリップであって、

(a) 長い柔軟な部材と、

(b) 上記部材の底面に配置されたバイオコンパチブルな感圧性の接着層と、

(c) 上記部材の一部の上に配置された芳香物質と、

(d) 上記装着者による嗅覚の飽和を最小にするための約 25 ~ 55 ミクロン (μm) のマイクロカプセルと、

を含む、鼻ストリップ。

【請求項 16】

上記マイクロカプセルがグラビア・ロール塗布されている、請求項 15 に記載の鼻ストリップ。

【請求項 17】

上記マイクロカプセルが約 60 ~ 80 重量 % の充填レベルをもっている、請求項 15 に記載の鼻ストリップ。

【請求項 18】

(a) 柔軟な材料のウェブを供給し、

(b) 上記ウェブに接着層を付加し、

(c) 上記ウェブに嗅覚有効量の芳香物質を付加し、

(d) 装着者の外部鼻壁組織に接着的に装着するのに適した鼻ストリップの最終的周辺を形成するように上記ウェブを切り、

(e) 上記芳香用のマイクロカプセル芳香放出システムを提供する、  
ステップを含む、鼻ストリップを製造する方法。

【請求項 19】

上記マイクロカプセルがグラビア・ロール塗布される、請求項 18 に記載の鼻ストリップを製造する方法。

【請求項 20】

上記マイクロカプセルが約 60 ~ 80 重量 % の充填レベルをもっている、請求項 18 に記載の鼻ストリップを製造する方法。

【請求項 21】

皮膚に転送する前に基板上にマイクロカプセルを保持するために接着剤が使用される、請求項 18 に記載の鼻ストリップを製造する方法。

【請求項 22】

鼻ストリップの層相互間にマイクロカプセルが配置される、請求項 18 に記載の鼻ストリップを製造する方法。

【請求項 23】

鼻ストリップの外上面にマイクロカプセルが配置される、請求項 18 に記載の鼻ストリップを製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、鼻（ネーザル）ストリップ、その製造方法、および患者の呼吸を楽にする方法に関し、特に、芳香剤を含有する接着剤を裏に塗布した鼻ストリップに関する。

【0002】

【発明の背景】

鼻は吸い込んだ空気に最初に接触する重要な機能を有する。その空気は、汚染物質、浮遊物、微生物（細菌）および有害（有毒）物質を含んでいる。空気は、冷たくて乾燥していることがあり、しばしば、より下部の呼吸管に入る前に加温および加湿する必要がある。また、鼻は、空気で運ばれた化学物質の敏感な検出器としても働き、飲食物の香りの感知を助ける。鼻は、さらに免疫系において重要な役割を果たす。その理由は、鼻は空気に運

10

20

30

40

50

ばれた多数のアレルゲン ( a l l e r g e n ) が身体の防御系 ( 防衛システム ) と接触する最初の位置だからである。

【 0 0 0 3 】

多くの人々が鼻を通して呼吸するのに困難を覚える。呼吸が制限される幾つかの原因は、アレルギーに起因する鼻内壁 ( n a s a l l i n i n g ) が詰まること、鼻の中隔 ( s e p t u m ) のずれ、即ち一方または双方の鼻腔 ( n a s a l c h a m b e r ) を狭める 2 つの前鼻腔 ( n o s t r i l ) の間の隔壁 ( p a r t i t i o n ) のずれ、またはしなだれた ( d r o o p y ) 鼻先によるもの、などがある。

【 0 0 0 4 】

運動 ( エクササイズ ) 中は、鼻呼吸はより困難になり、或る人々は充分な空気を得るために口を開けざるを得ない。運動の時に、速く呼吸する必要がある。速く呼吸すると、鼻腔に負圧が形成され、それによって鼻の下側が崩れて呼吸を妨害する。鼻呼吸が妨害された場合には、充分な量の空気を得るために口を通して呼吸する必要がある。人が口で呼吸するようになると、鼻の重要な機能がバイパスされてしまう。

【 0 0 0 5 】

鼻は、空気の流れ ( a i r f l o w ) に対する気路 ( a i r w a y ) 抵抗の合計の約半分を呈する。鼻の妨害 ( 詰まり、支障 ) は、いびきおよび睡眠中の呼吸停止 ( 無呼吸、 a p n e a ) の頻度および厳しさの増加に寄与する。いびき音は、増大する上側気路の閉塞に関係している。上側気路の狭まり、崩れやすさおよび抵抗は、いびきおよび妨害的睡眠中の呼吸停止に寄与する要因となる。

【 0 0 0 6 】

鼻は、しばしば、アレルギー、インフルエンザ ( 流行性感冒 ) または風邪によって影響を受ける。一般的な風邪は、通常は深刻な病気ではないが、高い流行性の不快な悩ましい苦痛を与える病気である。その用語は、種々様々な呼吸ウイルス ( ビールス ) によって引き起こされる少数の ( マイナーな ) 呼吸病にも適用される。リノウイルス ( 鼻ウイルス、 r h i n o v i r u s ) は、一般的な風邪の主要な既知の原因であり、成人の風邪の約 30 % を占める一方、その他の幾つかのグループも重要である。免疫反応が生じ、従って或る呼吸管ウイルスへの感染がワクチンによって予防できる一方、多型 ( p o l y t y p i c ) のワクチンを開発して全ての存在しうる薬剤 ( a g e n t 、因子 ) をカバーすることは実際的でない。従って、急性の ( 激しい ) 上部の呼吸病を制御する問題は複雑なチャレンジ ( 挑戦 ) を突きつけ、長い間望まれていた一般的な風邪に対する 1 つの治療法の発見は非現実的な期待である。

【 0 0 0 7 】

初期症状は、僅かで、軽い不快感、喉の痛み、および鼻の病訴を伴うに過ぎないかもしれない。リノウイルスに感染すると、鼻だれ、鼻づまりおよびくしゃみの諸症状が病気の初日に始まり、それが進行して 2 日目または 3 日目にはその厳しさが最大になる。鼻の諸症状とともに、喉の痛み、乾きまたは傷、およびしゃがれ声および咳を伴うかもしれない。他の症状には、目の軽い灼熱感 ( b u r n i n g ) 、嗅覚および味覚の喪失、洞または腔 ( s i n u s ) または耳の圧迫感または膨れ ( f u l l n e s s ) 、頭痛、および声の損傷が含まれる。熱が出ることがあるが、一般的ではない。インフルエンザに感染すると、熱、しばしば急激な発症、および数日間の継続が生じ、大きな厳しさ ( 苦痛 ) を伴い、さらに、一般的な痛み ( a c h e s a n d p a i n ) 、疲労および衰弱、および胸の不快感を生じる。

【 0 0 0 8 】

米国において風邪に対して店舗販売の ( o v e r - t h e - c o u n t e r ) 薬剤を使って治療 ( 処置 ) するコストは、年間コスト 15 億ドル以上と推定される。外来クリニック ( 診療所 ) における直接的処置コストはほとんど 40 億ドルと推定される。活動が制限されることによる賃金の損失額に基づく直接的コストは、さらにかなり高い。

【 0 0 0 9 】

現在、一般的な風邪に対しては対症療法だけが利用でき、その薬品の多くは経口摂取され

10

20

30

40

50

る。咳、風邪、風邪のようなもの、および／またはインフルエンザの諸症状、および不快感、痛み、熱およびそれに関連する一般的な不快感に対する典型例の先行技術の経口配合物または組成物 (composition) は、一般的に、鎮痛剤 (analgesic) (アスピリン (aspirin) またはアセトアミノフェン (acetaminophen))、1つ以上の抗ヒスタミン (antihistamine)、充血緩和剤 (鬱血除去剤) (decongestant)、咳抑制剤 (cough suppressant)、抗咳剤 (antitussive) および痰喀出剤 (expectorant) を含んでいる。例えば心臓病 (heart disease)、高血圧 (hypertension)、糖尿病 (diabetes) および甲状腺障害 (thyroid disorder) のような或る医学的状態を有する個々人に対して、例えば充血緩和剤 (decongestant) のような経口薬品を用いると、好ましくない薬剤相互作用のリスクが生じ、悪い反応 (副作用) (adverse reaction) を起こすかもしれない。従って、局部的 (topical) 配合物によって、従って経口摂取薬品を必要とせずに、それらの諸症状を緩和することが非常に望ましいであろう。さらに、局部的風邪の薬剤は、眠気または経口充血緩和剤 (decongestant) に関連するその他の副作用を起こす傾向がより少ない。

10

20

30

#### 【0010】

いびき、運動 (アスレチック) 競技の間に鼻を通じて呼吸するのを助けるために、および一般的な風邪またはインフルエンザの諸症状を処置するために鼻腔拡張器が提案された。従来、人間に有効な2つのタイプの拡張器がある。1つのタイプは、弾性 (剛性) 構造体に連結された小さなリングまたはケージ (cage) を用いるものである。そのリングは各鼻路 (passage) に挿入され、その弾性構造体が広がって妨害されない呼吸を実現する。それらの拡張器は、装着するにはしばしば不快であるので批判を受けてきた。ケージまたはリングが挿入されて敏感な鼻の組織に接触するので、いろいろおよび痒みを感じさせることが知られている。そのような装置が、キャバレロ (Caballero) の米国特許第3,710,799号に記載されており、ペルーソン (Peruson) の第D310,565号にはNOZOVENT (ノゾヴェント) 拡張器が記載されている。

30

#### 【0011】

もっと最近では、鼻の外壁組織に装着し、呼吸の期間に内部の鼻の組織が充血する (化膿する、drawing) のを防止するのを助ける鼻腔拡張器において進歩が見られた。そのような拡張器は、基板 (基質) (substrate) に接着的に取り付けられる材料の柔軟なストリップ (条片) を含んでいる。拡張器は鼻に固着され、その弾性または剛性の材料は、吸入 (息を吸う) 中に左右の鼻路は充血したりまたは崩れたりすることのないように保つように作用する。これは、通常、例えば中隔 (deviated septum) のような奇形に起因して、またはアレルギー反応の間における膨張等に起因して生じる。人間の外皮膚に接着的に装着される鼻腔拡張器の例が、ドウベク (Doubek) 他の米国特許第5,533,503号、およびミューチン (Muchin) の米国特許第5,546,929号に記載されている。

30

#### 【0012】

ここで引用して組み込む (incorporated by reference) 関連の出願の米国特許第5,706,800号には、例えば樟脑 (ショウノウ、カンフオール) (camphor) およびメントール (menthol) のような基本的芳香性油を含んだ薬用鼻腔拡張器が記載されている。そのような芳香性油は、一般的に、鼻づまり、気管支喘息 (bronchial asthma) および咳抑制に対する処置に用いられている。それらは、硬質菓子ドロップ、鼻スプレーおよび吸入器の形態で広く利用可能である。米国特許第5,706,800号特許には、機械的拡張を実現するのを助ける弾性の層または部分を有する薬用鼻腔拡張器が記載されており、一方、取り込まれた芳香剤は、患者の症状を処置するための芳香性物質、好ましくは薬剤、を導入する。

40

#### 【0013】

薬用拡張器を作成する初期の試みは、対処する必要のある幾つかの欠点を明らかにした。

50

例えばメントールおよび樟脑のような芳香性物質は、治療上有効である一方、揮発性が高い。例えば一般的に石油ゼリー（petroleum jelly）と呼ばれているパラフィン軟膏（petrolatum）のような油ベースのキャリア（輸送手段）は、気密な容器（container）に揮発性のメントール（menthol）および樟脑を封じ込めるのに有効である一方、空気に晒されると直ぐにその油性物質を大気中に放出（解放）する。従って、芳香性油を含浸（impregnate）させた鼻腔拡張器は、一般的に直ぐに臭いを失う。その理由は、その製品の在庫有効期間（shelf life）の間に香りが消散するからである。

## 【0014】

密封したフォイル（箔）パッケージが論じられているが、香りを添加した拡張器は比較的安定でそのパッケージを開封するまでは持続する。各拡張器を個々にラップ（包装）しないと、残りの香りが添加された拡張器はその油を直ぐに消散させる。各拡張器をそれぞれの密封パッケージに個別にパッケージすると、在庫有効期間が改善されるかもしれないが、その製品の経費が増大し、それによって、密封パッケージを作るのに用いられる例えばマイラ（mylar）（強化ポリエスチル・フィルム）のような粘着力の強い材料のせいで一般的にその使用がより不便になる。さらに、そのようなパッケージは、発汗、体熱、よごれおよび塵埃に晒されたときの芳香剤の使用耐用時間、および一晩の全睡眠時間の時間的 requirement について、うまく改善できない。

## 【0015】

香りが付加された拡張器に関する別の欠点は、その製品から芳香剤が消散してしまうずっと前に鼻の神経終末（ending）が芳香に対して鈍感になる傾向があることである。鼻腔拡張器およびストリップが推奨される1～12時間の長い期間のせいで、例えばメントールおよび樟脑のような同じ揮発性の油または混合物に長い間晒されると、一般的に、“嗅覚飽和（olfactory saturation）”と呼ばれる適応化現象が生じ、その結果その装着者に対する活性芳香の臭い（嗅覚）が徐々に失われる。もちろん、それによって、装着者は、その拡張器を新しい製品に取り替える必要性を感じても、新しい拡張器が嗅覚の印象を完全にはリフレッシュできないことに気が付くだけ、という動搖（distraction）が生じる。

## 【0016】

芳香油は、例えばポリアクリルレート（polyacrylate）またはポリビニルエチルエーテル（polyvinylethyl ether）のブレンド（調合）接着剤のような、皮膚に鼻腔拡張器を装着するのに用いられる既知の感圧接着剤の構造を破壊することが知られている。そのような芳香剤は、織布基板に取り込まれたときでも、接着層に移動（移行）する傾向がある。芳香油は、接着剤と混合したとき、接着剤を可塑的に（プラスチック化）し、粘着力（凝集力）（cohesive）を弱くし、より粘性（べとつき、粘り）（sticky）を増す。接着剤の内部強度はかなり減少する。これによって、内部に含まれている弾性部材に起因して既に放出圧力を加えている鼻腔拡張器が、鼻に対するその接着（装着）力を完全になくすという不運な意図しない効果を生じ得る。事態をさらに悪くすることに、拡張器またはストリップを外そうとするときに、可塑的になった接着剤の一部分が皮膚表面に残留し、べとついて（粘りを持っていて）見苦しさを残す。

## 【0017】

また、鼻拡張器またはストリップに用いられる芳香油の適正な投与（dosage）に関する懸念が残る。芳香油の濃度が高すぎると、目を刺激して涙を出すことがあり得る。投与量が低すぎると、嗅覚効果的量を生じるのに不充分な芳香しかなくなり、化粧用芳香剤（fragrance）の場合は、その製品は消費者に対するアピールを減少させ、薬用芳香剤（aromatic）の場合は、その装置が治療上有効でなくなる。

## 【0018】

従って、芳香剤、経皮薬剤およびその他の成分を取り込んだ鼻拡張器およびストリップの改良のニーズ（必要性）が残っている。そのような製品は、短い芳香剤在庫有効期間、使

10

20

30

40

50

用における効果、嗅覚飽和、接着剤残留および投与量問題に関連する諸問題を克服する革新的な技術を必要とする新しい技術の余地を残している。

【0019】

【発明の概要】

本発明は、芳香剤の嗅覚的効果を延長し、嗅覚飽和を克服し、接着剤残留を最小化し、芳香剤、経皮または芳香薬剤の嗅覚効果的量の供給（デリバリ、放出）を概ね改善するための芳香物質を含みそのような改善点を含む改善された鼻ストリップおよび鼻腔拡張器を提供する。

【0020】

本発明の第1の実施形態において、薬用鼻ストリップは、鼻の橋梁（鼻柱）部分を横切って快適に適合するサイズを有する長い柔軟層と、その柔軟層の底面に配置された感圧接着層と、その鼻ストリップの一部に配置された嗅覚有効的量の芳香物質と、その芳香物質の有効期間（寿命）を延ばすための延長放出手段と、を含んでいる。

【0021】

本発明の別の実施形態において、鼻ストリップは、長い柔軟な層と、この層の底面に配置されたバイオコンパチブルな（bio-compatible）感圧接着剤とを含んでいる。鼻ストリップは、さらに、鼻ストリップ上に配置された芳香物質を含んでいて、上記感圧のバイオコンパチブルな接着層との実質的に接触および混合を避けるようになっている。

【0022】

本発明の別の実施形態において、鼻ストリップは、長い柔軟な部材と、バイオコンパチブルな感圧接着剤層と、芳香物質とを含んでいる。この鼻ストリップは、装着者による嗅覚飽和を最小化するための二重芳香供給（デリバリ、放出、投与）システム（dual delivery system）をさらに含んでいる。

【0023】

従って、本発明は、薬用鼻拡張器およびストリップの早期開発において遭遇した問題に対する解決法を実現する。未使用（neat）の在庫有効期間（shelf life）および使用中の芳香油および精油（essential oil）の消散を改善する努力により、本発明は延長放出手段を含んでおり、その延長放出手段は、例えば、固定剤（fixative）、ゲル（gel）、スターチ（starch）、キャリア（carrier）、多孔性親水性無機物（porous hydrophilic inorganic）、マイクロカプセル（micro-capsule）、セルロース・キャリア（cellulosic carrier）、シクロデキストリン・コーティング（被覆）（cyclohextrine coating）のような、および或る温度に達し、或るpHに達するとまたは液状の汗に接触したときに芳香油を放出（解放）するような身体活性コーティング（被覆）（body-activated coating）、のような個々の芳香供給機構を含んでいる。本発明の芳香供給機構は、揮発性の芳香化合物のエッセンスを非常に長い時間にわたって含んでいて在庫有効期間を延ばし、使用における嗅覚有効性を増大するのを助ける。嗅覚飽和を克服するための付加的別の手段は、少なくとも異なる2つの芳香供給システムおよび/または少なくとも異なる2つの芳香剤（または芳香剤および経皮薬剤）を含んでいる。異なる供給システムは、芳香薬品、経皮薬品または芳香剤を、異なる使用条件においてまたは使用中の異なる時間において供給して、装着者に対する製品鮮度を維持する。例えば、再カプセル封入（re-encapsulation）を用いて、運動競技の間の発汗および汗の蒸発の期間に、またはウイルス感染またはインフルエンザ症状によって引き起こされる体温の上昇および下降の期間に、芳香油または経皮薬剤が放出され保存（維持）される。

【0024】

本発明の別の改善には、接着剤の破壊およびその結果としての鼻の皮膚上の残留物をなくすために感圧接着剤と芳香油の間の混合接触を最小化するような分離層および鼻ストリップのデザイン（設計）が含まれている。鼻ストリップおよび拡張器を製造する方法、およ

10

20

30

40

50

びその使用法も、記載されている。

【0025】

添付した図面は、本発明の好ましい実施形態と、その開示に關係するその他の情報を示している。

【0026】

【発明の詳細説明】

本発明は、鼻の鼻壁組織が呼吸中に収縮する (drawing in、狭まる) のを実質的に防止するための接着外装鼻ストリップおよび拡張器を実現する。この明細書では、次の用語が次の定義で用いられている。

【0027】

“芳香薬剤 (aromatic medication)”とは、患者の呼吸を楽にしましたは良好にするのを助けるための潜在的または証明された効能 (potential or demonstrated efficacy) を有する、例えば薬用気化物質 (vapor) またはガス (气体) のような鼻を通して吸入することによって消費され得る治療用物質および化合物 (配合物) のことをいう。

【0028】

“薬用 (medicated)”および“薬品 (medicine)”とは、芳香性 (aromatic) の、局所的 (topical) および経皮 (transdermal) 薬品、抗ウイルス性 (anti-viral)、抗微生物性 (anti-microbial) または抗バクテリア性 (anti-bacterial) 薬剤 (agent)、香り (scent)、軟膏 (salve)、およびここで説明する組織上に望ましいであろうその他の治療用物質のことをいう。

【0029】

“純粋のまたは未使用の (neat)”とは、未希釈化のまたは未使用の状態のいずれかの芳香剤のことをいう。それは、パッケージ (包装) されていて人の皮膚に直ぐに装着できる拡張器ストリップ上の芳香剤のことをいい、または、他の芳香剤および / または物質を加え / 混合する前の比較的純粋な (pure) 芳香剤を定義するように用いることができる。

【0030】

“使用中の (in-use)”とは、商業的に意図された形態での患者または消費者による使用のことをいう。

【0031】

“長時間放出または延長放出 (extended release)”とは、純粋の若しくは未使用のまたは使用中の嗅覚有効性または有用期間 (寿命) のいずれかを増大させるための芳香剤の持続的放出に役立つ物質、配合物または化合物 (compound) および / または装置 (device) の群のことをいう。

【0032】

“芳香油 (fragrance oil)”とは、油ベースの香り (scent)、その同族体 (homologue)、誘導体および化学的バリエーション (異種) のことをいう。

【0033】

“身体活性 (body activated)”とは、身体に装着されたときに化粧用芳香剤、芳香性または経皮薬剤の活動が増大することをいう。これは、例えば pH、熱または発汗による活性によって達成される。

【0034】

“芳香ノート (fragrance notes)”とは、“トップ (top)”、“ミドル (middle)”、“ボトム (bottom)”のノート (調) 成分を達成するブレンドされたまたは純粋形態 (neat form) の芳香成分 (ingredient) を意味する。その第 1 のものは、装着したときに感じられる新鮮さの品質である。その最後のものは、長時間、装着者に留まる芳香剤のエッセンスである。真ん中のものは、ト

10

20

30

40

50

ップからボトムのノートを繋ぐ知覚品質である。これらの材料そのものは、各々、グリーン(green)ノート(調)、フローラル(floral)ノート、アルデヒディック(アルデヒド)(aldehyde dic)ノート、フルーティ(fruity)ノート、キプレ(chypre)ノート、オリエンタル(oriental)ノート、レザーラather)ノート、タバコ(tabacco)ノート、等のように、発散する芳香に関して分類される。

#### 【0035】

“二重芳香供給システムまたは二重芳香放出システム(dual fragrance delivery system)”とは、芳香剤および芳香性薬剤の嗅覚有効性を延ばすための二重芳香剤、二重ノートまたは二重供給機構のことをいう。そのような供給機構は、例えば、固定剤(fixative)、ゲル(gel)、スター( starch)、マイクロカプセル(micro-capsule)、芳香剤キャリア(carrier)、pH感応化合物、蠍性(ワックス様)物質、ポリマー、シクロデキストリン(cyclo dextrin)、セルロース(cellulose)、およびそのバリエーションを含んでいる。

10

#### 【0036】

##### 鼻腔拡張器

図面、特にその図1～3を参照すると、装着者の左右の鼻路の外壁組織に係止するように装着者の鼻を横切って適合(フィット)するサイズを有する好ましい鼻拡張器100が示されている。図2～3に示されているように、鼻拡張器100に含まれている細長い基板30は、1対の長手方向の辺(側部)と、1対の横方向の端部、およびその上面および底面を有する。基板30の底面には、装着者の皮膚に簡単に装着するできるようにするための接着層32が配置されている。また、その基板には、拡張器が鼻に接着されたときに鼻壁組織にゆるやかな(軽い)拡張力(張力)を与える弹性部材60が取り付けられている。最後に、芳香性物質50が、拡張器の一部に、呼吸中に装着者の鼻を通して吸入されるように配置されている。さらに、経皮物質を、例えば芳香剤または芳香性薬剤のような芳香物質とともにまたは芳香物質なしで、拡張器100の底面に付加することができる。

20

#### 【0037】

本発明の別の実施形態において、拡張器100は、裏層(backing layer)40を含んでいてもよい。裏層40および弹性部材60は、感圧接着層42および62を用いて基板30に接着することが望ましい。図3に示されているように、芳香物質50を拡張器100の任意の面に配置することができる。芳香物質50を拡張器100の吸収剤層部分または吸着剤部分に配置することが好ましい。その吸収剤(absorbent)層部分は、例えば、別個の吸収剤層、または細長い基板30または裏層40の一部であってもよい。別の構成として、芳香物質50は、例えば、別個の底層位置または芳香剤キャリア、マイクロカプセルまたは被覆(コーティング)内に含ませたりして、混和形態または分離形態で複数の接着層の中の1つに配置することができる。最後に、販売のために拡張器100をパッケージする前に、例えばシリコーン(silicone)または蠍被覆したクラフト紙のような剥離(放出)紙ストリップ10を、感圧接着層32上に貼付することができる。

30

#### 【0038】

本発明の細長い基板30は、快適さを最大化するための任意の薄い、柔軟な(可撓性の)、呼吸可能な材料を含んでいてもよい。この材料は、空気および例えば汗のような湿潤蒸気の通過を許容するが、汚れおよび液状の汗または雨水等の通過を阻止するものであることが好ましい。その細長い基板は、例えば、織布、または不織ポリエステル布のような不織布材料を含ませることができる。その良い1つの例は、デュポンE.I.デネモワ社(DuPont E.I. de Nemours & Co., Inc.)製造のトレードマークSontara(ソンタラ)(登録商標)の織布がある。代替構成として、細長い基板30には、例えば、スパンボンドされた(spun-bonded)またはメルトブロウンされた(melt-blown)ポリエチレン(polyethylene)または

40

50

ポリプロピレン (polypropylene) ファイバ (繊維) のような熱可塑性の織布または不織布を含ませることができる。その織布または不織布で充分の厚さのものは、後で詳しく説明するように、外部鼻組織に接着装着したときに、"自己弾性" がありまたは鼻の通路をゆるやかに (優しく) 開くことができる。また、基板 30 は、汗または湿気を選択的に吸収した後は撥水するための親水性または疎水性の添加物と共に本発明の芳香薬剤 50 を用いて処置することができる。

#### 【0039】

基板 30 の鼻皮膚対向面または基板 30 の底面に接着層 32 を取り付ける。この接着層は、選択的接着層 62 および 42 と共に、感圧低アレルギー誘発性の (hypoaллерgenic) バイオコンパチブルな (生体適合性の) (biocompatible) 接着材料で形成することができる。ここでは、"感圧 (pressure sensitive)" とは、任意の放出可能な接着剤または放出可能な接着 (tenacious) 手段のことをいう。鼻腔拡張器および鼻ストリップに適した接着剤配合物は、水ベースの感圧接着剤、例えばアクリレート (acrylate) 接着剤、熱可塑性プラスチック (thermoplastic) "ホットメルト (高温溶融) (hot melt)" 接着剤、両面接着テープ、エラストマ (elastomer) ベース接着剤およびアクリル (acrylic) 接着剤がある。そのよい例として、ポリアクリレート (polyacrylate) 接着剤、ポリビニルエチルエーテル (polyvinylethyl ether) ブレンド接着剤、およびミネソタ州 (Minnesota)、セント・ポール (St. Paul) の 3M 社 (3M Inc.) によって供給される 3M1509 両面薬用テープがある。その 3M の製品は、ペーパライナー (紙質裏地、paper liner) の上に供給された、低アレルギー誘発性の感圧アクリレート接着剤を両面に被覆 (コーティング) した両面透明ポリエチレン・フィルムである。弾性部材 60 および裏層 40 がいったん基板 30 に接着されると拡張器を貼っている間または拡張器を鼻から剥がす間にこれらの層が互いに分離することは好ましくないので、もちろん接着層 62 および 42 は感圧型である必要は全くない。

#### 【0040】

本発明の弾性部材 60 は、弾性リボン材料からダイカット (ダイ状にカット、die-cut) することができる 1 つまたはそれ以上の弾性ストリップまたはバネ・ストリップ 60a を含んでいる。弾性リボン材料の良い例として、厚さ約 0.01 インチ (0.254 mm) ~ 0.15 インチ (2.712 mm) の 2 軸配向性ポリエステルがあるが、同様のまたはそれ以上の厚さのポリエチレンまたはポリプロピレンのストリップでも拡張器 100 に拡張力を与えるであろう。

#### 【0041】

細長い基板 30 と弾性部材 60 の双方を記載したが、これらの部材の機能が、柔軟であるがバネ状の織られた配向性層、不織層、スクリム (scrim)、リボン複合体またはシート材料からなる単一の細長い弾性部材または層によって実現できない理由はない。例えば、メルトブローンされたまたはスパンボンドされたポリエチレンまたはポリプロピレンのファイバの不織ウェブは、厚さ約 0.01 インチ (約 0.254 mm) ~ 0.15 インチ (約 2.712 mm) で長さ約 2 インチ (50.8 mm) ~ 4 インチ (101.6 mm) のストリップにカットされて成形され、空気および発汗蒸気を容易に通し、また鼻に接着的に装着したときに鼻開孔を優しく開くようなバネ (弾性) 力を与えるであろう。代替構成として、図 5 に示されているように、例えばスクリム 60b のような弾性層は、基板 30 の周縁 11 または拡張器 100 の外部周辺領域の内側またはそれに実質的に沿って、配置することができる。

#### 【0042】

例えばガラス、グラファイト、樹脂、炭素またはホウ素のような弾性部材 60 に対するファイバ添加物も、弾性を改善するであろう。樹脂ファイバには、種々の熱可塑性プラスチックまたは熱硬化性ポリマーが含まれ得る。良いファイバ候補には、例えば、ナイロン (nylon)、ポリエチレンおよびポリエステル・ファイバ、例えばアライド・シグナル

10

20

30

40

50

社 (A l l i e d S i g n a l C o r p .) によって販売されている S P E C T R A または C O M P E T ファイバ、デュポン社によって販売されている K e v l a r (登録商標) 29、49 または 149 アラミド・ファイバ、ガラス、例えば E グラスまたは S グラス・ファイバ、グラファイト・ファイバ、炭素繊維、ホウ素繊維、またはこれらのファイバの組合せが含まれる。

【 0 0 4 3 】

弾性部材は、バネ・ストリップ 60a、または弾性スクリム 60b、または織られた、不織または固体のフィルム・シート層 (図示せず) を含んでいるかどうかに關係なく、メルトボンディング、接着ボンディングまたは超音波ボンディングのいずれかによるウェブ (膜張り) 処理 (操作) で接合することが好ましい。通常の処理では、弾性材料および基板材料のリボンは、ダイまたはローラ中のオーバーラップ位置に供給されたときに共に接着接合される。接着層 42 および 62 を用いて、裏層、弾性部材 60、および細長い基板 30 を共に接合し、その後拡張器 100 の最終的周辺部 11 を形成するようダイカットする。接着層 42、62 および 32 は、ウェブ処理産業で慣用的に行われている形態で、スプレー、ロールまたはナイフによって形成、被着または塗布することができる。

【 0 0 4 4 】

本発明の 1 対の個別のスプリング・ストリップ 60a とは対称的に、弾性層、例えばスクリム 60b またはシート層を用いることによる重要な利点は、ダイカットの前にそれを慎重に配置する操作が不要になることである。好ましいことに弾性層は最終的にダイカットされた拡張器の周縁 11 と概ね同じ外形 (輪郭) を持っているので、そのような高価な工程 (ステップ) は不要になる。それによって、無駄をなくし、ウェブ処理費用の多くを最小化することができる。また、拡張器 100 の大部分または全ての表面領域 (表面積) に沿ってより均一な弾性作用 (スプリング作用) が付与される。

【 0 0 4 5 】

さらに、本発明では、裏層 40 および基板 30 において、および代替的に、弾性部材 60 または層に関して、熱可塑性プラスチック材料を用いてもよいと考えられる。熱可塑性プラスチック材料を用いると、本発明によって、熱および圧力を用いて材料の各層を安価にメルトボンドして、複合鼻腔拡張器構造を形成することができる。メルトボンド法を用いると、付加的な接着層 42 および 62 が不要になり、どのような形態の弾性部材が使用されても拡張器に対してより大きな構造上の保全性を与えることができる。しかし、各層の熱可塑性プラスチックによる接着には理想的には織層、不織層または弾性スクリム 60b が適しているであろう。その理由は、それらの材料が、軟化された熱可塑性プラスチック材料に各繊維間または各フィラメント間を接着させ、拡張器 100 の強度を増大させるような複数の細孔 (p o r e) を持っているからである。

【 0 0 4 6 】

鼻ストリップ

図 6 および図 7 には、細長い基板 230 を含む別の鼻ストリップ 200 が示されており、このストリップは前述の細長い基板 30 と同様に柔軟な (可撓性の) 織布 (布地) 状の部材または自己弾性を有する弾性部材でよく、これが鼻に接着力で取り付けられると、鼻組織に対して穏やかな拡張力を与えることができる。しかし、好ましい実施形態では、鼻ストリップ 200 は化粧品用芳香剤 (c o s m e t i c f r a g r a n c e)、芳香性薬剤 (a r o m a t i c m e d i c a t i o n) または経皮薬剤 (t r a n s d e r m a l m e d i c a t i o n) を供給または放出する単なるテープ状の手段 (部品) である。以下では “活性成分 (a c t i v e i n g r e d i e n t) ” と称する芳香剤および薬剤は細長い基板 230 中に、例えば活性成分 250 を織布または吸収層の小孔中に吸収させることによって、あるいは細長い基板 230 のような鼻ストリップ 200 の 1 つの層の上面または底面に塗布 (コーティング) することによって、細長い基板 230 中に配置する (含ませる) ことができる。

【 0 0 4 7 】

図 7 に寸法 “a” で指定されているように、活性成分 250 は装着者の皮膚に面する接着

10

20

30

40

50

層 232 から分離層または層部分によって分離されていることが望ましい。これは、精油 (volatile oil、揮発性オイル) のような純粋な (neat) 芳香剤を、感圧接着剤 232 との重合の危険を伴うことなく細長い基板 230 の上面に配置することができるという利点がある。

#### 【0048】

他の代替構成として、細長い基板 230 自体を耐液体性あるいは耐オイル材料 (物質) で形成することができるし、あるいは一方の側 (面) を親水性になるように処理することができる。好ましい例として、熱可塑性または熱硬化性の纖維からなる織布 (布地) または不織布層、またはソリッド (中実、固形) の熱可塑性フィルムまたは熱硬化性フィルムを含むものがあり、これらは活性芳香性成分を感圧接着剤 232 と反対側の平面上に配置することが可能になり、これによって活性芳香性成分を接着剤から分離して、接着剤との重合を最少に押さえることができる。別の代替構成として、以下に述べるように、芳香油および薬剤をキャリア 260 のような芳香剤供給機構 (メカニズム) 内に配置することもできる。キャリアにトラップ (捕獲) された油 (オイル) または薬剤は基板 230 の任意の場所に配置することができるが、最も広く市販されているキャリアの固有の特性では、その油または薬剤を、分解 (化学分解) され得る接着剤のポリマー (重合体) と実質的に混合することなく接着剤層 232 内に配置することができる。さらに他の代替構成として、マイクロカプセルをこの形態で使用することもできる。感圧接着剤層の上に剥離紙片 (ストリップ) 10 と同様な好ましい剥離紙片 210 が貼付されている。

#### 【0049】

前述の 3M1509 テープ、またはここで引用して組み込むシチャー (Szycher) 氏の米国特許第 4,880,690 号に開示された約 0.025~0.125 mm の吸収性 (閉塞性) のポリエチレン・フィルムのバリア層のような両面医療用テープ (2-sided medical tape) を適用することにより改変することができる。熱可塑性または熱硬化性層は、感圧接着剤 (粘着剤) 232 と、基板 230 を通して吸収する純粋な形態の芳香油または液状薬剤とを分離することができる。

#### 【0050】

これらの技術は鼻腔拡張器の構成に対して等しく有用性をもつことが理解される。もし分離する熱可塑性または熱硬化性フィルムまたは織布 (布地) が充分な厚み、張力 (tensile strength) をもっていれば、これを鼻に接着装着すると、鼻腔通路を穏やかに開くのを助ける弾力を与えることができるであろう。これによると、2つの機能を持たせコストを低減するために単一層を採用することができるであろう。

#### 【0051】

##### 芳香剤および芳香性薬剤

芳香剤の配合 (formulation) は、化学的解析よりも熟練したパーフューマー (香料を配合、処理する技術者) の感覚が重要な技術分野である。芳香剤は芳香剤配合物中の各種の成分または配合剤から得られるものである。通常、芳香剤は、芳香性の精油 (essential oil)、木、ガム (ゴム)、花およびその他の植物からの抽出物、樹脂、動物の分泌物、および合成芳香性 (芳香族) 物質からなる物質をブレンドすることによって生成される。これらの物質はトップ、ミドル、およびボトムのノート (前述の定義を参照されたし) として知られている効果を得るためにブレンドされる。

#### 【0052】

本発明に適した芳香性の混合物および配合物は、1979年3月20日付けのブレイン (Brain) 氏およびクミンス (Cummins) 氏の米国特許第 4,145,184 号、1980年6月24日付けのホワイト (White) 氏の米国特許第 4,209,417 号、1985年5月7日付けのモエデル (Moeddel) 氏の米国特許第 4,515,705 号、および 1979 年 5 月 1 日付けのヤング (Young) 氏の米国特許第 4,152,272 号に開示されている。ここでこれらの米国特許を引用して取り込む。

#### 【0053】

芳香剤はその揮発性によってクラス分けすることができる。高揮発性で、低沸点の成分は

10

20

30

40

50

一般に約250またはそれ以下の沸点をもつていて、中程度の揮発性の成分は約250～300の沸点をもつものである。より低い揮発性で、高沸点の成分は約300またはそれ以上の沸点をもつものである。以下に述べる多くの芳香性成分については、その芳香(odor)および/または香味(flavor)特性、およびその沸点および分子量のような物理的および化学的特性と共に、ここで引用して組み込む1969年発行のSteffen Arctander(ステファン・アークタンデル)著の“Perfume and Flavor Chemicals(Aroma Chemicals)(芳香および香味化学製品(香氣化学製品))”に開示されている。

## 【0054】

高揮発性、低沸点の芳香性配合物、いわゆる“トップ・ノート”的として、アネトール(anethole)、ベンズアルデヒド(benzaldehyde)、ベンジルアセテート(benzyl acetate)、ベンジルアルコール(benzyl alcohol)、ベンジルホルメート(benzyl formate)、イソ-ボニルアセテート(iso-bonyl acetate)、カンフェン(camphene)、シス-シトラル(ネラル)(cis-citral(neral))、シトロネラル(citronellal)、シトロネロール(citronellol)、シトロネリルアセテート(citronellyl acetate)、パラ-シメン(para-cymen)、デカナル(decanal)、ジヒドロリナロール(dihydrolinalool)、ジヒドロミルセノール(dihydromyrcenol)、ジメチルフェニルカルビノール(dimethyl phenyl carbinal)、ユーカリプトール(eucalyptol)、ジェラニオール(geraniol)、ジェラニルアセテート(geranyl acetate)、ジェラニルニトリル(geranyl nitrite)、シス-3-ヘキセニルアセテート(cis-3-hexenyl acetate)、ヒドロキシシトロネラル(hydroxycitronellal)、d-リモネン(d-limonene)、リナロール(linalool)、リナオールオキシド(linaool oxide)、リナリルアセテート(linalyl acetate)、リナリルプロピオネート(linalyl propionate)、メチルアントラニレート(methyl anthranilate)、アルファ-メチルイオノン(alpha-methyl ionone)、メチルノニルアセトアルデヒド(methyl nonyl acetalddehyde)、メチルフェニルカルビニルアセテート(methyl phenyl carbonyl acetate)、ラエボメンチルアセテート(laevomenthyl acetate)、メントー<sup>10</sup>ネ(menthone)、イソ-メントー<sup>10</sup>ネ(iso-menthone)、ミルセン(myrcene)、ミルセニルアセテート(mycenyl acetate)、ミロセノール(myrocenol)、ネロール(nerol)、ネリルアセテート(neryl acetate)、ノニルアセテート(nonyl acetate)、フェニルエチルアルコール(phenyl ethyl alcohol)、アルファ-ピネン(alpha-pinene)、ベータ-ピネン(beta-pinene)、ガンマ-テルピネン(gamma-terpinene)、アルファ-テルピネオール(alpha-terpineol)、ベータ-テルピネオール(beta-terpineol)、テルピニルアセテート(terpinyl acetate)、およびベルテネックス(パラ-第3-ブチルシクロヘキシリルアセテート)(vertenex(para-tertiary-butyl cyclohexyl acetate))がある。幾つかの天然オイルもまたかなりの割合の高揮発性の成分を含んでいる。例えば、ラバンジン(lavandin)は主要成分としてリナロール(linalool)、リナリルアセテート(linalyl acetate)、ジェラニオール(geraniol)、およびシトロネロール(citronellol)を含んでいる。レモンオイルおよびオレンジテルペン(terpene)は共に約95%のd-リモネン(d-limonene)を含んでいる。

## 【0055】

いわゆる“ミドル・ノート”と称される中程度の揮発性芳香剤成分の例には、アミルシン

10

20

30

40

50

ナミック(桂皮)アルデヒド( *amyl cinnamic aldehyde* )、イソ-アミルサリチレート( *iso-amy1 salicylate* )、ベータ-カリオフィレン( *beta-caryophyllene* )、セドレン( *cedrene* )、シンナミック(桂皮)アルコール( *cinnamic alcohol* )、クマリン( *coumarin* )、ジメチルベンジルカルビニルアセテート( *dimethyl benzyl carbonyl acetate* )、エチルワニリン( *ethyl vanillin* )、ユーゲノール( *eugenol* )、イソ-ユーゲノール( *iso-eugenol* )、フロールアセテート( *flor acetate* )、ヘリオトロピン( *heliotropine* )、3-シス-ヘキセニルサリチレート( *3-cis-hexenyl salicylate* )、ヘキシルサリチレート( *hexyl salicylate* )、リリアル(パラ-第3ブチル-アルファ-メチルヒロドシンナミックアルデヒド( *liliial (para-tertiary butyl-alpha-methyl hydrocinnamicaldehyde)* )、ガンマ-メチルイオノン( *gamma-methyl ionone* )、ネロリドール( *nerolidol* )、パチョリアルコール( *patchouli alcohol* )、フェニルヘキサノール( *phenyl hexanol* )、ベータ-セリネン( *beta-selinene* )、トリクロロメチルフェニルカルビニルアセテート( *trichloromethyl phenyl carbonyl acetate* )、トリエチルシトレーント( *triethyl citrate* )、バニラ( *vanilla* )、およびベラトルアルデヒド( *veratraldehyde* )がある。シーダー材( *cedarwood* )テルペンは、主としてアルファ-セドレン( *alpha-cedrene* )、ベータ-セドレン( *beta-cedrene* )および他のC<sub>15</sub>H<sub>24</sub>二三テルペン( *sesquiterpenes* )からなる。

## 【0056】

低揮発性、高沸点の、“ボトム・ノート”と称される芳香性成分の例には、ベンゾフェノン( *bezophenone* )、ベンジルサリチレート( *benzyl salicylate* )、エチレンブラシレート( *ethylene brassylate* )、ガラクソリド(1,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-4,6,6,7,8,8-ヘキサメチル-シクロ펜タ-ガンマ-2-ベンゾピラン)( *galaxolide (1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethyl-cyclopenta-gama-2-benzopyran)* )、ヘキシルシナミックアルデヒド( *hexyl cinnamic aldehyde* )、リラル(4-(4-ヒドロキシ4-メチルペンチル)-3-シクロヘキセン-10-カルボクサルデヒド( *lyral (4-(4-hydroxy 4-methyl pentyl)-3-cyclohexene-10-carboxaldehyde)* )、メチルセドリロン( *methy1 cedrylone* )、メチルジヒドロジャスモネート( *methy1 dihydro jasmonate* )、メチル-ベータ-ナフチル-ケトン( *methy1-beta-naphthyl ketone* )、ムスクインダノン( *musk indanone* )、ムスクケトン( *musk ketone* )、ムスクチベテン( *musk tibetene* )、およびフェニルエチルフェニルアセテート( *phenylethyl phenyl acetate* )がある。

## 【0057】

本発明の鼻ストリップおよび拡張器で使用される芳香剤は、冷却剤または複数の冷却剤の組み合わせを含むことができる。これについてはここで引用して組み込む、メーン( *Mane* )氏他の米国特許第5,725,865号を参照されたい。冷却剤は熱いまたは冷たい感覚を担うこれらの神経終末( *nerve endings* )に直接作用する化合物(配合物)である。この意味でこれらは薬剤である見ることができる。適当な冷却剤として、メントール( *menthol* )、メントール基材または非環式カルボキシミド( *menthol-based* または *acyclic carboximides* )、およびメントール基材または非環式ケタール(アセタール)( *menthol-based* または *cyclic ketals (acetals)* )がある。本発明で有用な適当な冷却剤と

して、モノメンチルスクシネート (monomenthyl succinate) およびそのアルカリ金属塩、およびアルカリ土類誘導体 (alkaline earth derivatives)、3-1-メントキシプロパン-1,2-ジオール (3-1-menthoxypropane-1,2-diol)、N-置換-p-メンタン-3-カルボキサミド (N-substituted-p-menthane-3-carboxamides)、および非環式カルボキサミド (acyclic carboxamides) およびこれらの混合物がある。これらは、ここで引用して組み込む、ベック (Bек) 氏の米国特許第5,622,992号に開示されている。

## 【0058】

別の冷却剤として、例えば、3-1-メントキシプロパン-1,2-ジオール (3-1-menthoxypropane-1,2-diol) が含まれ、これについてはここで全体を引用して組み込む、1984年7月10日付けのアマモト (Amamoto) 氏他の米国特許第4,459,425号に全て開示されている。この揮発性芳香剤は、日本国東京都、高砂香水株式会社 (Takasago Perfumery Co. Ltd.) よりTK-10として市販されている。

## 【0059】

N-置換-p-メンタン-3-カルボキサミド (N-substituted-p-menthane-3-carboxamides) 冷却剤については、ここで全体を引用して組み込む、1979年1月23日付けのワトソン (Watson) 氏他の米国特許第4,136,163号に全て記載されている。このクラスの好ましい冷却剤としては、N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド (N-ethyl-p-menthane-3-carboxamide) があり、これはウイルキンソン・ソード社 (Wilkinson Sword Limited) よりWS-3として市販されている。

## 【0060】

有効な非環式カルボキサミド (acyclic carboxamides) は、ここで全体を引用して組み込む、1980年10月28日付けのロウセル (Rowse11) 氏他の米国特許第4,230,688号に全て記載されている。このクラスの最も好ましい冷却剤は、N,2,3-トリメチル-2-イソプロピルブタンアミド (N,2,3-trimethyl-2-isopropylbutanamide) であり、これはウイルキンソン・ソード社 (Wilkinson Sword Limited) よりWS-23として市販されている。

## 【0061】

ここで使用するのに適したものは、3-1-メントキシプロパン-1,2-ジオール (3-1-menthoxypropane-1,2-diol)、N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド (N-ethyl-p-menthane-3-carboxamide)、およびN,2,3-トリメチル-2-イソプロピルブタンアミド (N,2,3-trimethyl-2-isopropylbutanamide) の混合物である。

## 【0062】

各種の他の非活性の芳香性成分 (例えば、アルデヒドおよびエステル) を果実の芳香を与えるために使用してもよい。これらの芳香剤 (芳香性のあるもの) に、例えば、ベンズアルデヒド (チェリー、アーモンド)、シトラル (citral) (レモン、ライム)、ネラル (neral)、デカナル (decanal) (オレンジ、レモン)、アルデヒドC-8、アルデヒドC-9、およびアルデヒドC-12 (カンキツ果実)、トリルアルデヒド (tolyl aldehyde) (チェリー、アーモンド)、2,6-ジメチル-オクタナル (2,6-dimethyl-octanal) (グリーン果実)、および2-ドデセナル (2-dodecenal) が含まれる。これらの芳香剤の混合物を使用することもできる。

## 【0063】

この発明の芳香性薬剤の好ましい例として、樟脑 (camphor)、エフェドリン (e

10

20

30

40

50

phedrine)、ユーカリ油(eucalyptus oil)、ペパーミント油(peppermint oil)、メントール(menthol)、メチルサリチレート(methyl salicylate)、ボルニルアセテート(bornyl acetate)、ラベンダー油(lavender oil)またはこれらの組み合わせがある。メントールは、そのペパーミント芳香を超えて拡がる治療効果があるので、咳止め、冷却剤および充血をとる薬品として特に魅力的である。

## 【0064】

これらの芳香性成分および他の芳香性成分については、ここで引用して組み込む1988年8月12付けの53 Federal Register(53連邦登録)30561に10全て記載されている。

## 【0065】

## その他の薬剤の活性成分

本発明で有用なその他の薬剤活性剤には局部的投与(局部的使用)に適した任意の化学物質あるいは化合物が含まれるが、このような薬剤は適用された場合に粘着性配合物の安定性を妨害(に干渉)する事がないようにする必要がある。このような物質には、抗生物質、外傷治療剤、血管拡張剤(vasodilator)、凝固剤、避妊剤、性欲増進性薬品、化学療法剤、ビタミン、抗ウイルス剤、抗微生物剤、鎮静剤、抗炎症剤、例えば、ヒドロコートゾン(hydrocortisone)およびトリアムシノロン(triamcinolone)のようなステロイド剤、またはイブプロフェン(ibuprofen)、ナプロキセン(naproxen)、フルフェナミン酸(flufenamic acid)、メフェナミン酸(mefenamic acid)、メクロフェナミン酸(meclofenamic acid)、ブリオキシカム(prioxicam)およびフェルビナック(felbinac)のような非ステロイド剤が含まれるが、これらに限定されるものではない。また、ジフェンヒドラミン(diphenhydramine)およびトリプロリジン経皮抗ヒスタミン(triprolidine transdermal antihistamine)のような経皮充血除去剤および抗ヒスタミンも利用可能である。これらはオハイオ州、シンシナチのプロクター・アンド・ギャンブル社(Proctor and Gamble Co. Inc.)から市販されている。その他のものには、エフェドリン(ephedrine)(これは芳香剤となり得る)、ジメチンドン(dimethindene)、エピナステチン(epinastine)、エメダステチン(emedastine)、およびクロニジン(clonidine)がある。経皮物質は数多くの周知の態様で供給(投与)することができる。

## 【0066】

有用な麻酔薬(anesthetic drug)および止痒薬(antipruritic drug)は、リドカイン(lidocaine)、リドカインヒドロ-クロリド(lidocaine hydro-chloride)、ブピバカインヒドロクロリド(bupivacaine hydrochloride)、クロロプロカインヒドロクロリド(chloroprocaine hydrochloride)、ジブカインヒドロクロリド(dibucaine hydrochloride)、エチドカインヒドロクロリド(etidocaine hydrochloride)、メピバカインヒドロクロリド(mepivacaine hydrochloride)、テトラカイン(tetraacaine)、テトラカインヒドロクロリド(tetraacaine hydrochloride)、ジクロニンヒドロクロリド(dyclonine hydrochloride)およびヘキシルカインヒドロクロリド(hexylcaine hydrochloride)、ベンゾカイン(benzocaine)、ベンジルアルコール(benzyl alcohol)、ピクリン酸ブタベンベン(butamben picrate)、樟脑(camphor)(また芳香性活性剤)、カンフルメタクレゾール(camphorated metacresol)、ジブカイン(dibucaine)、ジブカインヒドロクロリド(dibucaine hydrochloride)、ジメチゾクインヒドロクロリド(dimethisoquin hydrochlorid)50

e)、ジフェニドラミンヒドロクロリド (d i p h e n h y d r a m i n e h y d r o c h l o r i d e)、トショウ(杜松)タル( j u n i p e r t a r)、メントール (m e n t h o l) (また芳香性薬剤)、フェノール (p h e n o l)、フェノレートナトリウム (p h e n o l a t e s o d i u m)、プロマジンヒドロクロリド (p r o m a z i n e h y d r o c h l o r i d e)、レスノール (r e s o r c i n o l) およびこれらの混合物からなる群から選択される。

## 【0067】

## ビタミン

各種のビタミンが本発明の局所配合物に含まれていてもよい。例えば、ビタミンA、およびその誘導体、アスコルビン酸 (a s c o r b i c a c i d)、ビタミンB、ビオチン (b i o t i n)、パントテン酸 (p a n t o t h e n i c a c i d)、ビタミンD、およびこれらの混合物を用いてもよい。また、ビタミンE、トコフェロールアセテート (t o c o p h e r o l a c e t a t e) およびその誘導体を用いてもよい。

## 【0068】

これらの局所、芳香性および経皮物質および薬剤は、例えばアクリレート共重合体 (コポリマー) 接着剤 (粘着剤)、レシチン・ゲルを基剤としたマトリックス (l e c i t h i n g e l b a s e d m a t r i x)、またはポリウレタン・アクリル系共重合体から作られた分散形経皮パッチ配合中におけるように、接着 (粘着) 層 62、42、または 32 内に混合されて基板 30、弹性部材 60 に加えることができる。これについては、ここで引用して組み込む、シチャー (S z y c h e r) 氏他の米国特許第 4,638,043 号に記載されている。代替構成として、E u d r a g t R L - 100 のようなレート (速度) 制御薄膜を使用することもできるであろう。さらに供給 (放出、投与) 機構 (メカニズム) について以下説明する。

## 【0069】

## 芳香供給システムおよび機構

本発明のストリップおよび拡張器を通して 1 つまたはそれ以上の化粧用芳香剤または芳香性薬剤成分を分散させる幾つかの好ましい方法がある。このような方法は、ここでは“芳香供給システム”または“機構 (メカニズム)”と称する。これらの機構には、フローラル (花) および植物のアブソリュート (純粋物、a b s o l u t e s)、コンクリート (凝固、c o n c r e t e s)、およびレジノイド (樹脂性物、r e s i n o i d s)、動物の分泌物およびエキス (e x t r a c t s)、マクロ環状ムスク (m a c r o c y c l i c m u s k s)、多環式ムスク (p o l y c y c l i c m u s k s)、ニトロムスク (n i t r o m u s k s)、グルコシドポリオール (g l u c o s i d e p o l y o o l s)、ガラクソリド (g a l a x o l i d e)、エチレンブラシレート (e t h y l e n e b r a s s y l a t e)、アセチルヘキサメチルテトラリン (a c e t y l h e x a m e t h y l t e t r a l i n) およびこれに類する配合物のような固定剤 (f i x a t i v e) を含んでいる。これらについては、ここで引用して組み込む、バー (B a r r) 氏他の米国特許第 5,380,707 号、ダビッドソン (D a v i d s o n) 氏他の米国特許 3,045,047 号に開示されている。

## 【0070】

別の機構は、液体芳香剤または薬剤成分を、基板、弹性部材、または接着層 (粘着層) (“鼻製品の構成部材”) に嗅覚有効量だけ直接吸収させるかブレンドさせる純粋な方法である。これについては緩慢な (遅い、ゆっくりとした) 放出 (解放) 芳香フィルムを示したセイナー (S e i n e r) 氏の米国特許第 3,655,129 号、エンゲル (E n g e l) 氏の米国特許第 3,688,985 号を参照されたい。

## 【0071】

その他の機構は、ゲル化セルローストリニアセテート (c e l l u l o s e t r i a c e t a t e) (ニコルス (N i c h o l s) 氏の米国特許第 3,846,404 号)、酸素化テルペン (o x y g e n a t e d t e r p e n e) でゲル化されたポリビニルアセタール樹脂 (p o l y v i n y l a c e t a l r e s i n) (クデルナ (K u d e r n a

10

20

30

40

50

) 氏の米国特許第3,954,963号)、高分子炭水化物誘導体(polymeric carbohydrate derivatives)(テング(Teng)氏他の米国特許第4,067,824号)のようなゲルを含んでいる。これらの米国特許をここで引用して組み込む。

【0072】

別の方法はキャリアまたはカプセル封入を使用することによるものである。これによると、芳香剤または薬剤成分は、マイクロカプセル、または多孔性のキャリア、例えばセルロースまたは親水性の多孔性の有機または無機の粒子、に収容され、次いでこれは鼻製品の構成部分に組み込まれる。キャリアまたはカプセル封入法の実施形態は、芳香剤または薬剤成分の“制御されたまたは延長された(長時間)放出”を与えることができ、また皮膚に移動された後に芳香剤または薬剤成分に対してユーザをより長くさらすことができる。接着剤(粘着剤)は移動前に基板上にキャリアまたはカプセルを保持するためにも使用することができる。またはキャリアまたはカプセルを好みのストリップまたは拡張器の層相互間または外部の上面に配置することもできる。

10

【0073】

本発明において、芳香剤または薬剤を制御された状態で放出(解放)させるように選択された幾つかの周知のカプセル封入のタイプ(形態)がある。例えば、2つの好みのタイプのカプセル封入には、(a)接触圧力で破裂するマイクロカプセル、または使用箇所で水分または汗で部分的にまたは完全に溶解して芳香剤または薬剤成分がユーザの皮膚に移動されるマイクロカプセル、(b)破裂せずに芳香剤または薬剤成分を連続的に放出するマイクロカプセル、(c)アンダーソン(Anderson)氏他の米国特許第3,909,444号に記載されているような、例えば液体透過性で水不溶性のカプセル壁内に水溶性の高分子活性を含む多相カプセル、(d)バーン(Behan)氏他の米国特許第5,711,941号に開示されているような、例えば汗の蒸発時に再カプセル封入が可能なマイクロカプセル、が含まれている。上記の各米国特許をここで引用して組み込む。ベハン氏他の米国特許には、ナショナル・スター・アンド・ケミカル社(National Starch and Chemical Co.)から商品名N-Lok and Purity Gum BEで市販されているワクシ(蠟性の、waxy)スター( starch)または変形されたスターのよう多数の自己乳化フィルム形成物質が開示されている。

20

30

【0074】

芳香剤または薬剤成分は、一般に治療用物質が使用者の鼻の内壁組織に移動してマイクロカプセルが破裂するまで分散することができないので、使用箇所で破裂するマイクロカプセルは風邪およびアレルギーの緩和を改善し、また有効期限を改善する。破裂せずに有効な配合成分を連続的に放出するマイクロカプセル、および多孔性キャリアも、同様に風邪およびアレルギーの緩和を改善し、有効期限も改善する。これは、薬剤成分が部分的に開いたマイクロカプセルあるいはキャリアの細孔の中に保持され、芳香剤あるいは薬剤の成分が予め設定された期間にわたって連続的に放出されることが可能になるからである。このタイプのカプセルあるいはキャリア中の芳香剤あるいは薬剤成分は、制御されて一般的により一様な割合(速度)で分散し、連続してより長い持続性を示し、ユーザに対してより信頼性のある定められた利益を与えることができる。カプセル封入技術分野の当業者には理解できるように、適当なカプセル封入技術にはコアセルベーション(coacerivation)、プリリング(prilling)、マイクロスポンジング(microdosponging)およびスプレー乾燥(spray drying)が含まれる。好みの特別なカプセル封入製品の例にインターナショナルフレイバー・アンド・フレイグラッシューズ(International Flavor and Fragrances)から“Polyiff”という商品名で市販されている製品、ポラックフルータルワーカスマイクロ(Polak Frutal Works Micro)からIN-CAPという商品名で市販されている製品がある。

40

【0075】

50

本発明の好ましい実施の形態では、マイクロカプセルの寸法は、約 25 ミクロン (  $\mu\text{m}$  ) ~ 55 ミクロン (  $\mu\text{m}$  ) で、マイクロカプセルの寸法は約 40 ミクロンが特に好ましい。カプセルは、例えばユリアホルムアルデヒド ( urea formaldehyde ) またはポリオキシメチレン・ユリア ( polyoxymethylene urea ) で被覆 ( コーティング ) されていてもよい。

#### 【 0076 】

芳香族の重量 / カプセル材料 ( シエル ) の重量として定義される “ 充填 ( fill ) ” レベルは約 60 ~ 80 重量 % でよく、約 70 重量 % のレベルが特に好ましい。スラリの粘度は約 100 ~ 200 センチポアズ ( cps ) の範囲にあり、マイクロカプセルはグラビア・ロール塗布 ( コーティング ) される。カプセルと例えばアラビアゴム混合物がスラリを構成する。特に好ましい実施形態では、重量で 20 % のカプセル濃度が与えられる。

#### 【 0077 】

塗布 ( コーティング ) のプロセスでは、カプセルとバインダ系 ( システム ) のばらつきのない ( 調和した ) スラリから計量可能にするために適当なニップ・ギャップ ( nipp gap ) が使用される。カプセル / バインダはグラビア・ローラでピックアップされて、過剰分はへらで取り除かれる。残りのカプセル / バインダは接続された複数の溝中に残留し、基板 ( サブストレート ) 上に “ プリント ” される。この処理は、基板材料の潜在的な ( 可能性のある ) “ ソーキング ( 浸漬、飽和 ( soaking ) ) を防止し、より大きなカプセルの犠牲の下でより小さいカプセルの基板上への選択的移行 ( migration ) ) を最少にする。後者の場合、スラリ溜めは高粘度になる傾向があり、カプセルを基板に排出することができない。

#### 【 0078 】

カプセル ( 例えばユリアホルムアルデヒドまたはポリオキシメチレン・ユリア ) の寸法は、芳香族の容量が最大になり、取り外し ( リリース ( release ) ) ( すなわち、摩擦 ( rubbing ) 対そぎ取り ( scratching ) ) について最適の容易性が得られ、一方、システムに対して変換織布 ( コンバーティング・ウェブ ( converting web ) ) の圧力に耐えるのに充分な強度を与えるように選択されている。

#### 【 0079 】

本発明の配合物で使用される芳香剤のキャリアは、好ましくは直径が約 0.001 ミクロン ~ 約 50 ミクロン、さらに好ましくは約 0.01 ミクロン ~ 約 20 ミクロン、より一層好ましくは約 0.1 ミクロン ~ 約 10 ミクロンの親水性の粒子からなる。ここで使用される “ 親水性キャリア粒子 ” という用語は、乾燥した ( 例えば未使用の ) 鼻製品中に芳香剤 ( 例えば、芳香油または薬剤 ) を捕捉 ( エントラップ ) し、その製品を使用したときに、例えば指の圧力で接触された時あるいは発汗時に、捕捉された芳香剤を解放 ( 発散 ) する粒子を意味する。

#### 【 0080 】

本発明で使用するのに適した 1 つのタイプの無機のキャリアに、例えば 4 ~ 100 A の直径をもった細孔を含む少なくとも 0.1 ml / g の細孔容量を有するゼオライト ( zeolite ) およびアルミナのようなアモルファスシリカ、沈降シリカ、ヒュームドシリカ、活性炭、およびアルミニノ珪酸塩が含まれ、これらはその性質によって親水性である。好ましくはアモルファスシリカゲルは、高いオイル吸収性をもっているので使用される。シリカゲル粒子は、例えば 72 ; 74 、 221 、 234 ; 235 ; 244 ; 等の番号の Syloid R シリカを含んでいる。 Syloid R シリカは、 MD 21203 、ポルチモア、 P.O.Box 2117 の W.R. グレース社、デイビソン・ケミカル・ディビジョン ( W.R. Grace & Co. 、 Davison Chemical Division ) から市販されている。このような粒子は、表面積が約 250 ~ 340  $\text{m}^2 / \text{g}$  、細孔容量が約 1.1 ~ 約 1.7  $\text{cc} / \text{g}$  、平均粒子寸法が約 2.5 ~ 約 6 ミクロンである。ヒュームドシリカ粒子は、約 0.007 ~ 約 0.025 ミクロンの主要 ( 一次 ) 粒子の直径を有し、 Cab-O-Sil R 番号 L-90 、 LM-130 、 LM-5 、 M-5 、 PTG 、 MS-55 、 HS-5 、および EH-5 を含んでいる。 Cab-O-Sil R シリカ

10

20

30

40

50

は、I 1 1 . 6 1 9 5 3 、タスコラ (T u s c o l a ) P . O . B o x 1 8 8 のカボット社 (C a b o t C o r p . ) から市販されている。芳香剤をシリカ粒子に加えて吸収を最大にするときに存在する他の物質の量が最少限であることが好ましい。芳香剤を吸収させる期間中に混合物中に存在するワックスを含む有機物質の量は、例えば約 1 0 % 以下の僅かな量であることが特に好ましい。

【 0 0 8 1 】

本発明で使用するのに適した別のタイプのキャリアにシクロデキストリン (c y c l o d e x t r i n ) が含まれる。ここで使用される“シクロデキストリン” (C D) という用語は、6 ~ 1 2 のグルコース単位、特にアルファ - シクロデキストリン、ベータ - シクロデキストリン、ガンマ - シクロデキストリン、それらの誘導体、およびそれらの混合物を含む非置換 (u n s u b s t i t u t e d ) シクトデキストリンのような周知の任意のシクロデキストリンを含む。これらのシクロデキストリンは芳香剤成分との包含 (包接) 錯 (i n c l u s i o n c o m p l e x e s ) を形成することができる。アルファ - シクロデキストリン、ベータ - シクロデキストリン、ガンマ - シクロデキストリンは、特に、インディアナ州、ハモンドのアメリカン・メイズ - プロダクツ社 (アメイゾ) 、コーン・プロセッシング・ディビジョン (A m e r i c a n M a i z e - p r o d u c t s C o m p a n y (A m a i z o ) 、C o r n P r o c e s s i n g D i v i s i o n ) 、およびイリノイ州、ガーニー (G u r n e e ) のロケット社 (R o q u e t t e C o r p o r a t i o n ) から入手できる。シクロデキストリンの多くの誘導体の存在が知られている。代表的な誘導体は、1 9 6 9 年 2 月 4 日付けのパルメーター (P a r m e r t e r ) 氏他の米国特許第 3 , 4 2 6 , 0 1 1 号、1 9 6 9 年 7 月 1 日付けのパルメーター (P a r m e r t e r ) 氏他の付与された米国特許第 3 , 4 5 3 , 2 5 7 号、第 3 , 4 5 3 , 2 5 8 号、3 , 4 5 3 , 2 5 9 号、および第 3 , 4 5 3 , 2 6 0 号、1 9 6 9 年 8 月 5 日付けのグラメラ (G r a m e r a ) 氏他の米国特許第 3 , 4 5 9 , 7 3 1 号、1 9 7 1 年 1 月 5 日付けのパルメーター (P a r m e r t e r ) 氏他の米国特許第 3 , 5 5 3 , 1 9 1 号、1 9 7 1 年 2 月 2 3 日付けのパルメーター (P a r m e r t e r ) 氏他の米国特許第 3 , 5 6 5 , 8 8 7 号、1 9 8 5 年 8 月 1 3 日付けのセジトリ (S z e j t l i ) 氏他の米国特許第 4 , 5 3 5 , 1 5 2 号、1 9 8 6 年 1 0 月 7 日付けのヒライ (H i r a i ) 氏他の米国特許第 4 , 6 1 6 , 0 0 8 号、1 9 8 7 年 1 月 2 0 日付けのブランド (B r a n d t ) 氏他の米国特許第 4 , 6 3 8 , 0 5 8 号、1 9 8 8 年 5 月 2 4 日付けのツチヤマ (T s u c h i y a m a ) 氏他の米国特許第 4 , 7 4 6 , 7 3 4 号、1 9 8 7 年 7 月 7 日付けのオギノ (O g i n o ) 氏他の米国特許第 4 , 6 7 8 , 5 9 8 号、1 9 8 2 年 1 0 月 2 6 日付けのシバナイ (S h i b a n a i ) 氏他の米国特許第 4 , 3 5 6 , 1 1 5 号に開示されている。これらの米国特許の全てをここで引用して組み込む。ここで使用するのに適したシクロデキストリンの誘導体の例として、前述のアメイゾ (A m a i z o ) およびウイスコンシン州、ミルウォーキーにあるアルドリック・ケミカル社 (A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y ) から市販されている異なる置換度 (D . S . ) のメチル - - C D 、ヒドロキシエチル - - C D 、およびヒドロキシプロピル - - C D がある。砂糖タイプのまたはデキストリン分子および誘導体を含む水溶性の、例えば発汗により溶解する、誘導体も、非常に好ましい。

【 0 0 8 2 】

本発明の芳香剤を含む芳香油、薬剤、キャリアおよびカプセルをそのままの形で接着剤 (粘着剤) 、基板、弹性部材中に組み込むことができるし、または、例えば脂肪酸のような蠟性 (w a x y ) の物質中にカプセル封入することもでき、その後鼻製品の構成要素に加えられる。芳香剤キャリア中に芳香剤を含浸させるために、均質な混合物が得られるよう芳香剤とキャリアは剪断的 (s h e a r ) 状態で混合される。

【 0 0 8 3 】

芳香油、薬剤、芳香キャリアまたはカプセル (二重カプセル封入) をカプセル封入したい場合には、好ましい被覆材料には、典型的には、複数の蠟性材料の中からまたは水不溶性ポリマーと水溶性ポリマーの双方の中から選択された水不溶性材料と水溶性材料の双方が

10

20

30

40

50

含まれる。複数の蠅性材料には、例えば、パラフィン (paraffin) 蠅、微小結晶 (microcrystalline) 蠅、動物性蠅、野菜性蠅、アルキル鎖中に 12 ~ 40 個の炭素原子を有する飽和脂肪酸および脂肪アルコール、例えば脂肪酸トリグリセリド (triglyceride)、ソルビタン (sorbitan) の脂肪酸エステルおよび脂肪アルコールの脂肪酸エステルのような脂肪エステルがある。典型的な具体的な適当な蠅性被覆材料には、ラウリン (lauric)、ミリスチン (myristic)、パルミチン (palmitic)、ステアリン (stearic)、アラキン (arachidic) およびベヘン (behenic) 酸、ステアリル (stearyl) およびベヘニル (behenyl) アルコール、微小結晶蠅 (microcrystalline wax)、蜜蠅 (beeswax)、鯨蠅 (spermaceti wax)、カンデリラ蠅 (candelilla wax)、ソルビタントリステラレート (sorbitan tristearate)、ソルビタンテトララウレート (sorbitan tetralaurate)、トリパルミチン (tripalmitin)、トリミリスチン (trimyristin) およびオクタコサーン (octacosane) が含まれる。好ましい蠅性材料はココナツ (coconut) 脂肪酸である。蠅性材料は、運動、行動 (努力) または熱のときの芳香活性化について約 98.6 °F (約 37 °C) 以上で溶融または実質的に軟化するものが、鼻拡張器およびストリップとして理想的である。

## 【0084】

芳香剤、薬剤、キャリアおよびマイクロカプセルの被覆に使用できるポリマー材料の例には、セルロースエーテル、例えばエチル、プロピルまたはブチルセルロース；セルロースエステル、例えばセルロースアセテート、プロピオネート、ブチレートまたはアセテートブチレート；エチレンビニルアセテートコポリマー；ポリアルキレングリコール、例えばエチレン、プロピレン、テトラメチレングリコール；ユリアホルムアルデヒド樹脂、ポリビニルアルコール、ポリビニルクロリド、ポリビニリデンクロリド (polyvinylidene chloride)、ポリエチレン、スチレン、ポリプロピレン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリメチルメタクリレートおよびナイロンがある。そのような材料およびその均等物が、合成有機プラスチックの通常の任意のハンドブック、例えばここで引用して組み込む McGraw-Hill, New York, NY (1985 年 10 月) によって発行された Modern Plastics Encyclopedia volume, Vol. 62, No. 10A (1985-1986 用) に非常に詳細に記載されている。好ましいポリマー材料はエチルセルロースである。ポリマー被覆材料は、例えばフタレート (phthalate)、アジペート (adipate) およびセバケートエステル (sebacate ester)、ポリオール (polyol) (例えばエチレングリコール)、トリクレシルホスフェート (tricresyl phosphate)、ヒマシ (castor) 油および樟腦のような既知の可塑剤を用いて可塑的にできる。これらの高分子 (ポリマー) 被覆は、それによって優れた保護が得られるので好ましい。

## 【0085】

被覆材料は、蠅性 (ワックス様) 材料と高分子被覆材料の混合物を含むようにできる。芳香剤および / または薬剤を包囲する被覆の機能は、さらに改善された安定性を与え、活性成分の二重供給を可能にする。異なる活性成分は、延長された放出性、延長された嗅覚有効性、未使用と使用中で異なる香りまたは活性剤の有効性 (actives)、および嗅覚飽和の最小化を達成するために、相異なる供給機構で含侵される。

## 【0086】

被覆およびマイクロカプセル内に取り込まれた、または芳香キャリア内に含侵 (充填、注入、imregnate) された芳香に加えて、本発明の配合物は、オプションとして (選択的に)、液体状で存在する (例えば、芳香剤マイクロカプセル・キャリア内に含侵されていない) 芳香を含ませることもできる。鼻拡張器およびストリップに液体芳香配合物を組み込むことは、固有の芳香印象 (感覚) に寄与することができる。例えば、鼻スト

10

20

30

40

50

リップは、芳香キャリア内に含侵された芳香剤と液体芳香剤の双方を含んでいて、1)二重芳香印象を与え(例えば、乾燥(未使用または純粋)ストリップ対(v s)使用中ストリップについて異なる芳香印象を呈することができる)、または2)未使用または純粋のストリップと使用中のストリップの双方について芳香印象を最適化することができる。

【0087】

本発明の鼻拡張器およびストリップ用の純粋な(未使用の)芳香剤として使用できる芳香剤は、上述のものと同じである。

【0088】

本発明の二重芳香改善法によれば、その配合または組成の芳香要素(成分)は、明確な嗅覚特性(olfactive nature)のものであり、ただ1つの組合せの基準(criterium)はそれらによって形成された調和した効果に存在する。ここで引用して組み込むウェイ(We i)氏他の米国特許第5,723,420号を参照されたい。2つの芳香要素からなる配合の好ましい実施形態において、上記要素の中の1つは、より重い臭い(odor)特性または他より低いノートのものである。従って、冷却用メントールの臭いを発生する芳香成分は、麝香のような(musky)重い臭いの要素とよく調和するかもしれない。その結果、その成分の中の液体またはキャリア形態の第2の成分を、マイクロカプセル封入形態の第1の成分と組み合わせることが示唆できるであろう。例えばぴりぴり(tingling)するメントール感とともに、発汗中のマイクロカプセルの破裂によってまたは単にの接触によって活性した時に、ユーザは、先に、木質の琥珀の臭い(woody amber scent)の第1の印象(impression)を受ける。

【0089】

これらの適用例において、マイクロカプセル封入した成分が液体香水要素より軽い臭い特性を有する芳香配合の上述の実施形態は、最も必要になるまで例えばメントールおよび樟脑のような揮発性の高いノートを維持(保持)するのに特に有利であることがわかった。しかし、臭い特性と供給機構のその他の組合せを用いることは明らかである。例えば、液体状のベビーパウダー特性の比較的粘着性のある香水要素を、発汗が突然生じた後に新鮮なスポーティな(sporty)嗅覚刺激(インパルス)を与えるであろう新鮮なシトラス(柑橘)(citrus)、メントールまたはラベンダー(lavender)臭のマイクロカプセル封入要素と組み合わせて用いることもできるであろう。あるいは、共に熱のある間に体温上昇または発汗上昇によって活性化されるマイクロカプセル封入冷却剤(agent)、WS-23またはメントールと、マイクロカプセル封入鎮静剤(analgesic)およびエフェドリン(ephe dorine)と共に、チェリー(サクランボ)特性の液体ベンズアルデヒド(benzaldehyde)を用いた子供用配合(format ion)を使用することもできる。活性剤(agent)の別の望ましい組合せは、例えばイブプロフェン(ibuprofen)のような鎮静剤(analgesic)および消炎(anti-inflammatory)剤の経皮有効量を、約5~10mgのマイクロカプセル封入またはキャリア含侵芳香メントール油(オイル)および樟脑と共に含んでいる。前述したように、嗅覚(olfactive)特性および/または薬剤の2つの明確な供給機構の組合せは、ほとんど制限がなく、所望の効果および最終用途(end use)末端の使用に応じた同じまたは異なる供給機構を用いて2つ以上の芳香剤および/または薬剤を含んでいることが好ましい。

【0090】

また、本発明では、人間の皮膚に装着するまでは活性化されない芳香成分、例えば“身体活性化”成分を、有する芳香配合が用いられる。芳香剤のpH活性を示し、ここで引用して組み込む米国特許第5,626,552号および第5,378,468号を参照されたい。この結果を達成する1つの好ましい配合物は、アルカリ性(alkaline)のもの、または(無水性(anhydrous)であれば)装着(適用)前に水と接触したときにアルカリ性pHを生じることができるものであり、(1)装着前に配合物が水に接触したときにその配合物がアルカリ性pHとなるような基剤(ビヒクル)(vehicle)

10

20

30

40

50

)と、(2)アルカリ性配合物に臭いがほとんどまたは全くない少なくとも1つの配合物であるが比較的強い芳香を有する配合物を生成するより低いpH環境において加水分解(hydrolyze)できる少なくとも1つの潜在的芳香剤とを含んでいる。アルカリ性配合物を皮膚表面に装着するときに皮膚の強い緩衝能力(buffering capacity)(その表面は通常5.5~7.0のpHを有する)によって配合物のアルカリ性が中和され(pHが低くなり)、通常の皮膚表面pHを回復するようになる。次いで、潜在的芳香剤はより低いpHで加水分解して、比較的強い芳香を有する配合物を放出する。潜在的芳香剤または薬用配合物は、鼻腔拡張器ストリップの成分として組み込むことができ、芳香剤または薬用配合物は、身体に装着したときに放出される。

【0091】

10

#### 投与量

この分野の専門家であれば、適用される芳香または薬剤のタイプおよび最終用途(end use)の適用例(スポーツ、いびき、風邪緩和、成人、子供、等)に従って、基板の任意の所与の領域に加えられる化粧用芳香または治療用物質の品質を決定することができる。考慮すべきファクタ(要因)は、治療物質のコスト、その物理的特性、その適用例(例えば、風邪およびアレルギー症状の鎮静、保護、緩和、トレーニング中の冷却感を与える、等)の特定の目的を達成するための鼻皮膚に適用(付加)すべき量、およびパッケージのコストおよび便利さを含んでいる。化粧用芳香または治療用物質の好ましいレベルは、物質および最終用途の適用例に応じて、皮膚の平方センチメートル当たり、約0.1mg~約10mg/cm<sup>2</sup>のレベルである。

20

【0092】

純粋な形態、キャリア形態またはマイクロカプセル形態の芳香、ビタミン、治療用および薬用物質、および被覆芳香は、例えばスプレー、ディップ(dipping)、パッド(padding)による、または、好ましい物質の場合は移動中の基板または弹性層材料のウェブに対する油または溶融物質のスプレー、ロール(rolling)、ディップ、または押出加工(extrusion)等の都合の良い技術によって、本発明の物質、接着剤および弹性層に適用できる。

【0093】

以上のことから、本発明は、供給特性、嗅覚飽和に対するより大きな抵抗、およびより長い在庫有効期間および使用中の有効性を改善した薬剤および芳香剤を含んだ改善された鼻ストリップおよび拡張器を提供することが理解できる。また、接着剤の残留を減らし、芳香薬剤の治療上の供給または投与(delivery)を改善する。本発明の拡張器および方法は、偏った中隔を有する個人、および競技または演技中により多くの酸素を望む運動選手(競技者、アスリート)を助けるのに役立つ。種々の実施形態を例示したが、これは、発明の説明のためのものであって本発明をこれらの実施形態に限定するためのものではない。この分野の専門家にとって、特許請求の範囲に記載した本発明の範囲内で種々の変形が可能なことは明らかである。

30

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】

40

図1は、本発明の好ましい鼻腔拡張器を装着した人の部分正面斜視図である。

【図2】

図2は、接着層の部分的に剥がした裏面図で示された、本発明の好ましい鼻拡張器の上面図である。

【図3】

図3は、図2の鼻拡張器の側部断面拡大図である。

【図4】

図4は、仮想線で示された鼻拡張器の基板の周辺部を含んだ好ましい弹性部材の上面図である。

【図5】

図5は、強化用スクリムで構成される代替的弹性部材の上面図であり、仮想線で示された

50

基板の周辺部を示している。

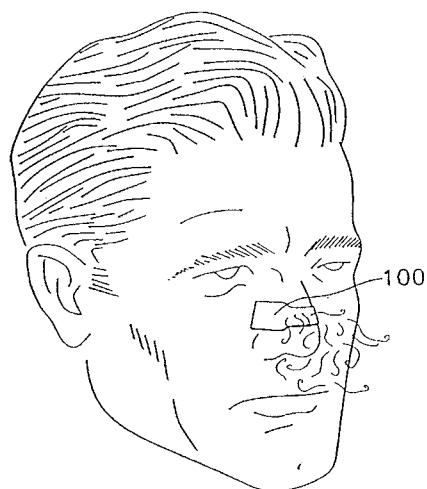
【図6】

図6は、接着層の部分的に剥がした裏面図で示された、本発明の好ましい鼻ストリップの上面図である。

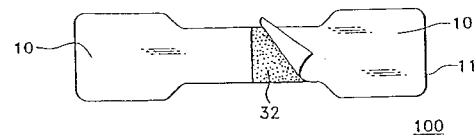
【図7】

図7は、図6の鼻ストリップの鼻拡張器の側部断面拡大図である。

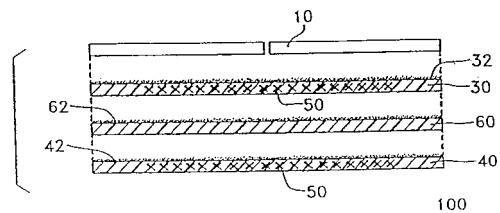
【図1】



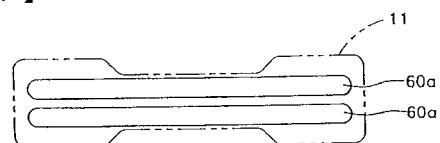
【図2】



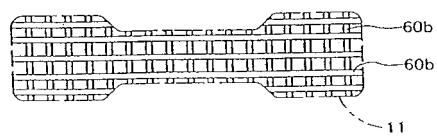
【図3】



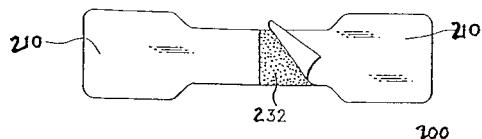
【図4】



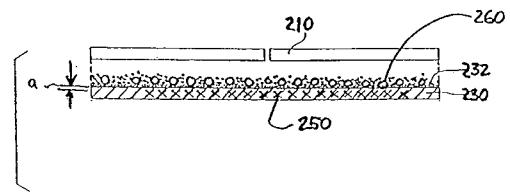
【図5】



【図6】



【図7】



## 【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  
11 October 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 01/74432 A1

(51) International Patent Classification: A61M 15/00. (74) Agents: PAIKOFF, Richard, A. et al.; Duane, Morris &amp; Heckscher LLP, One Liberty Place, Philadelphia, PA 19103-7396 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/10905

(22) International Filing Date: 3 April 2001 (03.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 09/541,960 4 April 2000 (04.04.2000) US

(71) Applicant: CNS, INC. [US/US]; 7615 Smetana Lane, Eden Prairie, MN 55344 (US).

(72) Applicants and Inventors: CRONK, Peter, J. [US/US]; 919 McElwee Road, Morestown, NJ 08057 (US). CRONK, Kristen [US/US]; 919 McElwee Road, Morestown, NJ 08057 (US).

(72) Inventors: ANDERSON, M., W.; 1460 Southridge Ave., Eagan, MN 55121 (US). HASHIZUME, Nobuya; 525 Zircon Lane North, Plymouth, MN 55447 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JR, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

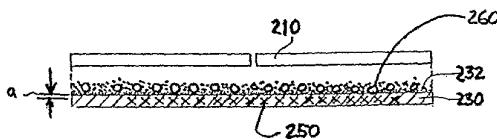
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:  
— with international search report

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.

(54) Title: MICROENCAPSULATED FRAGRANCES AND METHODS OF COATING MICROCAPSULES

WO 01/74432 A1



(57) Abstract: Nasal dilators (11) strips (11) and methods of their manufacture and methods for improving the breathing of individuals are provided. The strips (11) and dilators (11) include an elongated substrate (30, 40) with or without a dilating component or portion (60), having top (62) and bottom (42) surfaces and a pressure sensitive adhesive (32) disposed on the bottom surface. The dilator is adhesively attachable to a user's nose. This device further includes cosmetic fragrance, aromatic medication or transdermal medication disposed on the strips for dilators. In order to improve the shelf life and in use olfactory effectiveness of such products, fragrance delivery mechanisms are used. Separation of volatile oils and adhesives are also provided to minimize adhesive residue.

## MICROENCAPSULATED FRAGRANCES

## AND METHODS OF COATING MICROCAPSULES

Field of the Invention

This invention relates to nasal strips, methods of their manufacture and method of easing the breathing of patients, and more particularly to adhesive-backed nasal strips containing fragrances.

Background of the Invention

The nose has the important function of first contact with inspired air. This air is laden with pollutants, suspended material, microbes, and noxious substances. Air can be cold and dry and often needs warming and humidification before entering the lower respiratory tract. The nose also serves as a sensitive detector of air-borne chemicals and helps sense the flavor of food and drink. The nose further serves an important role in the immune system because it is the first site of contact of many air-borne allergens with the body's defense system.

Many people have difficulty breathing through their nose. Some causes for restricted breathing are congestion of the nasal lining from allergies, deviation of the nasal septum, i.e., the partition between the two nostrils, which narrows one or both nasal chambers, or by a droopy nasal tip.

WO 01/74432

PCT/US01/10905

During exercise, nasal breathing becomes more difficult and some people are forced to open their mouths to get enough air. When exercising, it is necessary to breath rapidly. Upon rapid breathing, a negative pressure is created in the nasal chamber forcing the lower sides of the nose to collapse which obstructs breathing. If nasal breathing becomes obstructed, it is necessary to breath through the mouth in order to obtain an adequate amount of air. When a person becomes a mouth breather, the important functions of the nose are bypassed.

The nose accounts for approximately half of the total airway resistance to airflow. Nasal obstruction can contribute to an increase in snoring and sleep apnea frequency and severity. Snoring sounds have been associated with increased upper airway occlusion. Upper airway narrowing, collapsibility and resistance are recognized factors contributing to snoring and obstructive sleep apnea.

The nose is often affected by allergies, the flu or a cold. The common cold, although not usually a serious illness, is a highly prevalent, discomforting and annoying affliction. The term

is applied to minor respiratory illnesses caused by a variety of different respiratory viruses. While rhinoviruses are the major known cause of common colds, accounting for approximately 30 percent of colds in adults, viruses in several other groups are also important. While immune responses occur, and infection with some respiratory tract viruses therefore could be prevented by a vaccine, developments of a polypotypic vaccine to cover all possible agents is impractical. Thus, the problem of controlling acute upper respiratory

WO 01/74432

PCT/US01/10905

disease presents complex challenges, and the long-desired discovery of a single cure for the common cold is an unrealistic expectation.

Early symptoms may be minimal with only mild malaise, sore throat and nasal complaints. With rhinovirus infection, symptoms of nasal discharge, nasal congestion, and sneezing usually commence on the first day of illness and progress to maximum severity by the second or third day. Along with nasal symptoms may come sore, dry or scratchy throat and hoarseness and cough. Other symptoms may include mild burning of the eyes, loss of smell and taste, a feeling of pressure or fullness in the sinuses or ears, headache, and vocal impairment. Fever can occur, but is uncommon. Influenza infection generally includes fever, often of sudden onset and persisting for several days, and with great severity; generalized aches and pains; fatigue and weakness; and chest discomfort.

The costs of treating colds with over-the-counter medications in the United States is estimated at an annual cost of over 1.5 billion dollars. The direct costs of treatment in outpatient clinics is estimated at almost four billion dollars. Indirect costs, based on amount of lost wages because of restricted activity are substantially higher.

At present, only symptomatic treatment is available for the common cold; the majority of these drugs are taken orally. Exemplary prior art oral compositions for the treatment of cough, cold, cold-like and/or flu symptoms and the discomfort, pain, fever and general malaise associated therewith generally contain an analgesic (aspirin or acetaminophen) and one or more antihistamines, decongestants, cough suppressants, antitussives and expectorants. For individuals with certain medical conditions such as heart disease, hypertension, diabetes

WO 01/74432

PCT/US01/10905

or thyroid disorders, oral drugs such as decongestants could pose a risk of unfavorable drug interactions and may cause an adverse reaction. It would, therefore, be highly desirable to deliver relief from these symptoms via topical compositions and thus without the need to orally ingest drugs. In addition, topical colds medications are less likely to cause drowsiness or other side effects associated with oral decongestants.

Nasal dilators have been suggested for aiding breathing through the nose during snoring, athletic events, and for treating the symptoms of the common cold or flu. There have been traditionally two types of dilators which have been effective in humans. One type uses small rings or cages connected to a resilient structure. The rings are inserted into each nasal passage while the resilient structure spreads to provide unobstructed breathing. These dilators have been criticized because they are often uncomfortable to wear. Since the cages or rings are inserted into contact with sensitive nasal tissue, they have been known to cause irritation and itching. Such devices are disclosed in U.S. Patent Number 3,710,799 to Caballero and the NOZOVENT dilator disclosed in Petruson D310,565.

More recently, advancements have been made in nasal dilators which attach to the outer wall tissue of the nose and aid in preventing the inner nasal tissue from drawing in during breathing. Such dilators include a flexible strip of material adhesively attached to a substrate. The dilator is fastened to the nose and the resilient material acts to keep the left and right nasal passages from drawing in or collapsing during inhalation. This usually occurs due to a malformation, such as a deviated septum or due to swelling during allergic reactions

WO 01/74432

PCT/US01/10905

and the like. Examples of nasal dilators which are adhesively attached to the outer skin of a human nose are disclosed in Doubek et al., U.S. 5,533,503 and Muchin, U.S. 5,546,929.

In related application U.S. Patent No. 5,706,800, which is hereby incorporated by reference, there is disclosed a medicated nasal dilator including essential fragrance oils, such as camphor and menthol. Such fragrance oils are commonly used in the treatment of nasal congestion, bronchial asthma and cough suppression. They are widely available in the form of hard confection drops, nasal sprays and inhalers. The '800 patent discloses a medicated nasal dilator having a resilient layer or portion which helps to provide mechanical dilation while the incorporated fragrance introduces an aromatic substance, preferably a medication, for treating the patient's symptoms.

Early attempts to produce medicated dilators have uncovered several shortcomings that need to be addressed. Aromatic substances, such as menthol and camphor, while therapeutically effective, are highly volatile. Oil-base carriers, such as petrolatum, commonly called petroleum jelly, while effective in containing volatile menthol and camphor in airtight containers, quickly release these oily substances into the atmosphere when exposed to air. Accordingly, nasal dilators impregnated with fragrance oils generally lose their odor quickly because the scent dissipates during the shelf life of the product.

Although hermetic foil packaging has been discussed, scented dilators remain relatively stable only until the packaging is opened. Without individually wrapping each dilator, the remaining scented dilators dissipate their oils quickly. Separately packaging each dilator in its own hermetic packaging may improve shelf life, but it increases the expense of

WO 01/74432

PCT/US01/10905

the product and makes it generally more inconvenient to use due to the tenacious materials, such as mylar, etc., used to make hermetic packaging. Additionally, such packaging fails to improve upon the in-use duration of the fragrance when exposed to perspiration, body heat, dirt and dust, and the time demands of a full night's sleep.

Another drawback associated with scented dilators is the tendency of the nasal nerve endings to become desensitized to the fragrance, long before the fragrance has dissipated from the product. Due to the extended periods of time for which nasal dilators and strips are recommended, from an hour to 12 hours, prolonged exposure to the same volatile oil or mixture, such as menthol or camphor, generally engenders a phenomena of adaptation called "olfactory saturation", which results in a gradual loss of smell of the active fragrance to the wearer. This, of course, is a distraction to wearers, who may feel the need to replace the dilator with a fresh product, only to find that a new dilator fails to completely refresh the olfactory impression.

Fragrance oils are also known to break down the structure of known pressure-sensitive adhesives used to attach nasal dilators to skin, such as polyacrylate or polyvinylethyl ether blend adhesives. Such fragrances tend to migrate to the adhesive layer, even when they are incorporated into the fabric substrate. When fragrance oil mixes with the adhesive, it plasticizes the adhesive, making it less cohesive and more sticky. The internal strength of the adhesive is reduced considerably. This can have the unfortunate, unintended effect of causing a nasal dilator, which is already exerting release pressure due to resilient members contained therein, to completely remove its adhesive attachment from the nose. To make matters

worse, when it is desired to remove the dilator or strip, portions of the plasticized adhesive remain on the skin surface, leaving it tacky and unsightly.

There also remains a concern relating to the proper dosage of fragrance oils used for nasal dilators and strips. If the fragrance oil concentration is too high, it can irritate the eyes causing tears. If the dosage is too low, there is insufficient fragrance to produce an olfactory effective amount, which, in the case of cosmetic fragrances, makes the product less appealing to the consumer, and in the case of medicated aromatics, renders these devices therapeutically ineffective.

Accordingly, there remains a need for improved nasal dilators and strips which incorporate fragrances, transdermal medications and other ingredients. Such products remain an emerging technology, requiring innovation to overcome the problems associated with short fragrance shelf life and in-use effectiveness; olfactory saturation, adhesive residue and dosage issues.

#### Summary of the Invention

This invention provides improved nasal strips and nasal dilators which contain aromatic substances and improvements for extending the olfactory effectiveness of fragrances, overcoming olfactory saturation, minimizing adhesive residue and generally improving the delivery of an olfactory effective amount of a fragrance, transdermal or aromatic medication.

In the first embodiment of this invention, a medicated nasal strip is provided which contains an elongated flexible layer sized to comfortably fit across a bridge of a nose, a

WO 01/74432

PCT/US01/10905

pressure-sensitive adhesive layer disposed on the bottom surface of the flexible layer, and an aromatic substance disposed on a portion of the nasal strip in an olfactory effective amount. The nasal strip further contains extended release means for extending the useful life of the aromatic substance.

In a further embodiment of this invention, a nasal strip is provided which contains an elongated flexible layer and a bio-compatible, pressure-sensitive adhesive disposed on a bottom surface of this layer. The nasal strip further includes an aromatic substance disposed on the nasal strip so as to avoid substantial contact and mixing with said pressure-sensitive bio-compatible adhesive layer.

In a further embodiment of this invention, a nasal strip is provided which includes an elongated flexible member, bio-compatible pressure-sensitive adhesive layer and an aromatic substance. This strip further includes a dual fragrance delivery system for minimizing olfactory saturation by the wearer.

Accordingly, this invention provides solutions to the problems encountered in the early development of medicated nasal dilators and strips. In an effort to improve neat shelf life and dissipation of fragrance oils or essential oils during use, this invention includes extended release means, including such individual fragrance delivery mechanisms as fixatives, gels, starches, carriers, porous hydrophilic inorganics, micro-capsules, cellulosic carriers, cyclodextrine coatings and body-activated coatings, such as those which release fragrant oils upon achieving a certain temperature, reaching a certain pH, or, when they come in contact with liquid perspiration. The fragrance delivery mechanisms of this invention help

to contain the essence of the volatile aromatic compounds over a greater period of time to extend the shelf life, and increase the in-use olfactory effectiveness. Additional means for overcoming olfactory saturation are provided which include at least two different fragrance delivery systems and/or at least two different fragrances (or a fragrance and a transdermal medication). The different delivery systems can deliver an aromatic drug, transdermal drug, or fragrance under different use conditions, or at different times during use to keep the product fresh to the wearer. For example, re-encapsulation can be used to release and preserve fragrance oils or transdermal medications during the occurrence and evaporation of perspiration during athletic events, or the rise and fall of body temperature, caused by viral infections or flu symptoms.

Additional improvements of this invention include separation layers and nasal strip designs for minimization of mixing contact between pressure-sensitive adhesives and fragrance oils in order to avoid adhesive breakdown and the resulting residue left on nasal skin. Methods of manufacturing nasal strips and dilators, as well as their use are also described.

#### **Brief Description of the Drawings**

The accompanying drawings illustrate preferred embodiments of the invention as well as other information pertinent to the disclosure, in which:

FIG. 1: is a partial front perspective view of a man wearing the preferred nasal dilator of this invention;

WO 01/74432

PCT/US01/10905

FIG. 2: is a top planar view of a preferred nasal dilator of this invention with a partial peel back view of the adhesive layer;

FIG. 3: is a side elevation, cross-sectional, exploded view of the nasal dilator of FIG. 2;

FIG. 4: is a top planar view of a preferred resilient member, including the periphery of the substrate of the nasal dilator in phantom;

FIG. 5: is a top planar view of an alternative resilient member consisting of a reinforcing scrim also depicting the periphery of the substrate in phantom;

FIG 6: is a top planar view of a preferred nasal strip of this invention with a partial peel-back view of the adhesive layer; and

FIG. 7: is a side elevation, cross-sectional, exploded view of the nasal strip of FIG. 6.

**Detailed Description of the Invention**

This invention provides adhesively-applied nasal strips and dilators and methods for substantially preventing a nasal wall tissue of a nose from drawing in during breathing. As used herein, the following terms are defined:

"aromatic medication" refers to therapeutic substances and compounds which can be consumed by inhaling through the nose, such as a medicated vapor or gas, which have potential or demonstrated efficacy;

"medicated" and "medicine" will be used broadly to connote the inclusion of any of a variety of treatments including aromatic, topical and transdermal medicines, anti-viral, anti-microbial or anti-bacterial agents, scents, salves and other therapeutic substances which might be desirable on tissues as discussed herein;

"neat" refers to a fragrance either in its undiluted or unused condition. It can refer to the fragrance on a dilator strip as it is packaged and ready for a wearer to apply to his or her skin, or it can be used to define a relatively pure fragrance prior to adding/mixing other fragrances and/or substances.

"in-use" refers to use by a patient or a consumer in its commercially-intended fashion;

"extended release" refers to a group of substances, compounds, and/or devices useful for sustained release of fragrances to increase either the neat or in-use olfactory effectiveness or useful life.

"fragrance oil" refers to the numerous known oil-based scents, their homologues, derivatives and chemical variations.

WO 01/74432

PCT/US01/10905

"body activated" means that the activity of the cosmetic fragrance, aromatic or transdermal medication increases when applied to the body. This can be accomplished by means of pH, heat or perspiration activation, for example.

"fragrance notes" means fragrance ingredients blended or in neat form which achieve "top", "middle", or "bottom" note components. The first is a refreshing quality sensed upon application. The last is the essence of the fragrance which stays with the wearer for a long time. The middle note is the perceived quality that bridges from top to bottom note. These materials themselves are each classified with respect to the aromas given off, as to providing a green note, floral note, alchidic note, fruity note, chypre note, oriental note, leather note, tobacco note, etc.

"dual fragrance delivery system" refers to either dual fragrances, dual notes, or dual delivery mechanisms for extending the olfactory effectiveness of fragrances and aromatic medications. Such delivery mechanisms include, for example, fixatives, gels, starches, microcapsules, fragrance carriers, pH sensitive compounds, waxy substances, polymers, cyclodextrins, cellulose, and variations thereof.

#### **Nasal Dilator**

With reference to the figures and in particular, FIGS. 1-3 thereof, there is shown a preferred nasal dilator 100 sized to fit across the nose of the wearer so as to engage the outer wall tissue of the left and right nasal passages of the wearer. As shown in FIGS. 2-3 the nasal dilator 100 includes an elongated substrate 30 having a pair of longitudinal sides, a pair of

WO 01/74432

PCT/US01/10905

transverse ends and top and bottom surfaces thereon. Disposed on a bottom surface of the substrate 30 is an adhesive layer 32 for permitting easy attachment to the wearer's skin. Also attached to the substrate is a resilient member 60 which provides a gentle expanding force to the nasal wall tissue when the dilator is adhesively attached to the nose. Finally, an aromatic substance 50 is disposed on a portion of the dilator so as to be inhaled through the nose of the wearer during breathing. Additionally, a transdermal substance can be added to the bottom surface of the dilator 100, with, or without an aromatic substance, such as a fragrance or aromatic medication.

In further embodiments of this invention, the dilator 100 can include a backing layer 40. The backing layer 40 and resilient member 60 are desirably bonded to the substrate 30 using pressure sensitive adhesive layers 42 and 62. As shown in FIG. 3 the aromatic substance 50 can be disposed on any surface of the dilator 100. Preferably the aromatic substance 50 is disposed on an absorbent layer portion of the dilator 100. The absorbent layer portion can be a separate absorbent layer or a portion of the elongated substrate 30 or backing layer 40, for example. Alternatively, the aromatic substance 50 can be disposed in one of the adhesive layers in an admixture or segregated form, such as in a separate bottom layer location, or contained within fragrance carriers, microcapsules, or coatings, for example. Finally, a release paper strip 10, such as silicone or wax coated kraft paper, can be added over the pressure sensitive adhesive layer 32 prior to packaging the dilator 100 for sale.

The elongated substrate 30 of this invention may include any thin, flexible, breathable material for maximizing comfort. Preferably this material permits the passage of air and

WO 01/74432

PCT/US01/10905

moisture vapor, such as perspiration, but inhibits the passage of dirt and liquid perspiration or rain water, etc. The elongated substrate can include, for example, a woven or non-woven fabric material, such as non-woven, polyester fabric. One good example is a fabric produced by DuPont E. I. de Nemours & Co., Inc. under the trademark Sontara®. Alternatively, the elongated substrate 30 can include a thermoplastic woven or non-woven fabric, such as spun-bonded, or melt-blown, polyethylene or polypropylene fibers, which in sufficient thickness can be "self-resilient," or capable of gently opening nasal passageways when adhesively applied to exterior nasal tissue, as discussed in more detail below. The substrate 30 can also be treated with the aromatic medication 50 of this invention, along with a hydrophilic or hydrophobic additive for absorbing or repelling sweat or moisture on a selective basis.

Attached to the substrate 30 on the nose skin-facing side, or bottom surface, of the substrate 30 is an adhesive layer 32. This adhesive layer, along with optional adhesive layers 62 and 42 can be made of a pressure sensitive, hypoallergenic, biocompatible adhesive material. As used herein, "pressure-sensitive" refers to any releasable adhesive or releasable tenacious means. Adhesive compositions suitable for nasal dilators and nasal strips include water-based pressure-sensitive adhesives, such as acrylate adhesives, thermoplastic "hot melt" adhesives, two-sided adhesive tape, elastomer-based adhesives, and acrylic adhesives. Good examples include polyacrylate adhesive, polyvinylethyl ether blend adhesive, and 3M1509 double-sided medical tape provided by 3M Inc., St. Paul, Minnesota. The 3M product is a double-sided transparent polyethylene film, coated on both sides with a hypoallergenic, pressure-sensitive acrylate adhesive, supplied on a paper liner. Of course, adhesive layers 62

and 42 need not be a pressure-sensitive type at all, since once the resilient member 60 and backing layer 40 are adhered to the substrate 30, it is undesirable for these layers to separate during application or removal of the dilator from the nose.

The resilient member 60 of this invention preferably includes one or more spring strips 60a which can be die-cut from spring ribbon material. Good examples of spring ribbon material include biaxially oriented polyester that is approximately 0.01 - 0.15 inches thick, but polyethylene or polypropylene strips of like or greater thickness would also provide expanding force to the dilator 100.

Although both an elongated substrate 30 and resilient member 60 are disclosed, there is no reason why the functions of these members cannot be performed by a single elongated resilient member, or layer, comprising a flexible, but spring-like, woven oriented layer, non-woven layer, scrim, ribbon composite or sheet material. For example, a non-woven web of melt-blown or spun-bonded fibers of polyethylene or polypropylene, cut into a strip of about 0.01 - 0.15 inches thick by about 2-4 inches in length would transmit air and perspiration vapor easily, and would also provide a spring force to gently open nasal openings when adhesively applied to a nose. Alternatively, as shown in FIG. 5, a resilient layer, such as scrim 60b can be disposed within, or substantially along the perimeter 11 of the substrate 30 or outer peripheral region of the dilator 100.

Fiber additions to the resilient member 60, such as glass, graphite, resin, carbon or boron will also improve resiliency. Resin fibers can include a variety of thermoplastic or thermosetting polymers. Good fiber candidates include, for example, nylon, polyethylene,

WO 01/74432

PCT/US01/10905

and polyester fibers, for example SPECTRA or COMPET fibers sold by Allied Signal Corp., Kevlar® 29, 49 or 149 aramid fibers sold by DuPont, glass, such as E-glass and S-Glass fibers, graphite fibers, carbon fibers, boron fibers, or combinations of these fibers.

The resilient member, whether including spring strips 60a or a resilient scrim 60b or woven, non-woven, or solid film sheet layer (not shown) is preferably joined together in a webbing operation either by melt bonding, adhesive bonding or ultrasonic bonding. In conventional operations, a ribbon of resilient material and substrate material are adhesively joined together as they are fed into an overlapping position in a die or roller. Adhesive layers 42 and 62 are used to join the backing layer, resilient member 60 and elongated substrate 30 together prior to die-cutting to form the final periphery 11 of the dilator 100. The adhesive layers 42, 62 and 32 can be applied by spray, roll or knife, as is customary in the web-processing industry.

An important advantage of the resilient layer, such as scrim 60b or a sheet layer, as opposed to a pair of discrete spring strips 60a of this invention, is the elimination of a careful placement operation prior to die-cutting. Such an expensive step becomes unnecessary, since the resilient layer preferably conforms generally to the perimeter 11 of the final die-cut dilator. This can eliminate waste and minimize much of the expense of the webbing operation. It also provides for a more uniform spring action along most or all of the surface area of the dilator 100.

Additionally, this invention contemplates employing thermoplastic materials in the backing layer 40 and substrate 30, and alternatively, with respect to the resilient member 60

or layer. When thermoplastic materials are used, this invention enables inexpensive melt-bonding of the layers of material, with heat and pressure, to provide a composite nasal dilator structure. Melt-bonding could eliminate the need of additional adhesive layers 42 and 62 and provide a greater structural integrity to the dilator no matter what form of resilient member is employed. However, a woven layer, non-woven layer or resilient scrim 60b would ideally be suited for thermoplastic bonding of layers since these materials have pores for permitting softened thermoplastic material to bond between the fibers or filaments, further increasing the strength of the dilator 100.

#### Nasal Strip

As illustrated in FIGS. 6 and 7, there is further shown a nasal strip 200 which includes an elongated substrate 230, which may be a flexible fabric-like member, as discussed above for elongated substrate 30, or a resilient member which is self-resilient, and can permit a gentle expanding force to a nasal tissue when it has adhesively attached to a nose. In the preferred embodiment, however, the nasal strip 200 is merely a tape-like means for delivering a cosmetic fragrance, aromatic medication or transdermal medication. Fragrances and medications, hereinafter "active ingredient(s)", can be disposed in the elongated substrate 230, such as by absorption of active ingredients 250 into a fabric or pores of an absorbent layer, or by coating a top or bottom surface of one layer of the nasal strip 200, such as the elongated substrate 230.

Preferably the active ingredient 250 is separated by a separate layer, or layer portion, from the adhesive layer 232 facing the skin of the wearer, such as defined by dimension "(a)"

WO 01/74432

PCT/US01/10905

in FIG. 7. This has the advantage of permitting neat fragrances, such as volatile oils, to be disposed onto the top of the elongated substrate 230 without risking the polymerization of the pressure-sensitive adhesive 232.

Alternatively, the elongated substrate 230, itself, can be made of a liquid or oil-resistant material, or treated to be hydrophilic on one side. Good examples include a woven or non-woven layer of thermoplastic or thermosetting fibers, or a solid thermoplastic or thermosetting film, which will enable an active aromatic ingredient to be disposed on an opposite planar surface from the pressure-sensitive adhesive 232, so as to keep them separate and minimize polymerization of the adhesive. Alternatively, as will be described below, fragrance oils and medications can be disposed within a fragrance delivery mechanism, such as a carrier 260. Although the carrier-entrapped oil or medication can be disposed anywhere on the substrate 230, the inherent property of most commercial carriers permit them to be disposed within the adhesive layer 232 without substantially mixing with the degradable polymers of the adhesive. Alternatively, microcapsules can be used in this fashion. Attached over the pressure-sensitive adhesive layer is a preferred release paper strip 210, similar to release paper strip 10.

The above nasal strip 200 can be modified by applying a 2-sided medical tape, such as the previously disclosed 3M1509 tape, or barrier layer of about .025 - .125 mm of an occlusive polyethylene film, such as disclosed in U.S. Pat. No. 4,880,690 to Szycher, and hereby incorporated by reference. A thermoplastic or thermosetting layer can separate the

pressure-sensitive adhesive 232 and any fragrance oils or liquid medications in neat form which absorb through the substrate 230.

It is understood that these techniques have equal utility in the fabrication of nasal dilators. If the separating, thermoplastic or thermosetting film or fabric is of sufficient thickness, and tensile strength, it could also provide a resilient force for helping to gently open nasal passageways when adhesively applied to a nose. This could permit the use of a single layer to accomplish two functions, and help to reduce costs.

**Fragrances and Aromatic Medications**

Fragrance formulation is an art in which the senses of the skilled perfumer are more important than chemical analysis. A fragrance results from a variety of components or ingredients in a fragrance composition. Ordinarily, fragrances are created by blending materials comprising odoriferous essential oils, extracts from woods, gums, flowers and other botanicals, resins, animal secretions, and synthetic aromatic materials. These materials are blended in order to achieve what is known as top, middle and bottom notes. (See previous definition.)

Suitable fragrance compounds and compositions for this invention are disclosed in U.S. Pat. No. 4,145,184, Brain and Cummins, issued Mar. 20, 1979; U.S. Pat. No. 4,209,417, Whyte, issued Jun. 24, 1980; U.S. Pat. No. 4,515,705, Moeddel, issued May 7, 1985; and U.S. Pat. No. 4,152,272, Young, issued May 1, 1979, all of said patents being incorporated herein by reference.

WO 01/74432

PCT/US01/10905

Fragrances can be classified according to their volatility. The highly volatile, low boiling, ingredients typically have boiling points of about 250° C or lower. The moderately less volatile ingredients are those having boiling points of about 250° C to about 300° C. The less volatile, high boiling, ingredients are those having boiling points of about 300° C or higher. Many of the fragrance ingredients as discussed hereinafter, along with their odor and/or flavor characters, and their physical and chemical properties, such as boiling point and molecular weight, are given in "Perfume and Flavor Chemicals (Aroma Chemicals)" Steffen Arctander, 1969, incorporated herein by reference.

Examples of the highly volatile, low boiling, fragrance ingredients, also called "top notes," are: anethole, benzaldehyde, benzyl acetate, benzyl alcohol, benzyl formate, isobornyl acetate, camphene, cis-citral (neral), citronellal, citronellol, citronellyl acetate, paracymen, decanal, dihydrolinalool, dihydromyrcenol, dimethyl phenyl carbinol, eucalyptol, geraniol, geranyl acetate, geranyl nitrile, cis-3-hexenyl acetate, hydroxycitronellal, d-limonene, linalool, linaool oxide, linalyl acetate, linalyl propionate, methyl anthranilate, alpha-methyl ionone, methyl nonyl acetaldehyde, methyl phenyl carbonyl acetate, laevo-menthyl acetate, menthone, iso-menthone, myrcene, myrcenyl acetate, myroenol, nerol, neryl acetate, nonyl acetate, phenyl ethyl alcohol, alpha-pinene, beta-pinene, gamma-terpinene, alpha-terpineol, beta-terpineol, terpinyl acetate, and vertenex (para-tertiary-butyl cyclohexyl acetate). Some natural oils also contain large percentages of highly volatile ingredients. For example, lavandin contains as major components: linalool; linalyl acetate;

geraniol; and citronelloi. Lemon oil and orange terpenes both contain about 95% of d-limonene.

Examples of moderately volatile fragrance ingredients, also called "middle notes," are: amyl cinnamic aldehyde, iso-amyl salicylate, beta-caryophyllene, cedrene, cinnamic alcohol, coumarin, dimethyl benzyl carbonyl acetate, ethyl vanillin, eugenol, iso-eugenol, flor acetate, heliotropine, 3-cis-hexenyl salicylate, hexyl salicylate, linal (para-tertiarybutyl-alpha-methyl hydrocinnamic aldehyde), gamma-methyl ionone, nerolidol, patchouli alcohol, phenyl hexanol, beta-selinene, trichloromethyl phenyl carbonyl acetate, triethyl Citrate, vanilla and veratraldehyde. Cedarwood terpenes are composed mainly of alpha-cedrene, beta-cedrene, and other C<sub>15</sub>H<sub>24</sub> sesquiterpenes.

Examples of the less volatile, high boiling, perfume ingredients, referred to as "bottom notes," are: benzophenone, benzyl salicylate, ethylene brassylate, galaxolide (1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethyl-cyclopenta-gamma-2-benzopyran), hexyl cinnamic aldehyde, lyral (4-(4-hydroxy4-methyl pentyl)-3-cyclohexene-10-carboxaldehyde), methyl cedrylone, methyl dihydro jasmonate, methyl-beta-naphthyl ketone, musk indanone, musk ketone, musk tibetene, and phenylethyl phenyl acetate.

The fragrance employed in the nasal strips and dilators of the present invention can also comprise a cooling agent or a combination of cooling agents. See U.S. Pat. 5,725,865 to Mane et al., hereby incorporated by reference. Cooling agents are compounds which directly effect those nerve endings responsible for hot or cold sensations. In this sense, they are deemed to be medications. Suitable cooling agents are menthol, menthol-based or acyclic carboximides, and menthol-based or acyclic ketals (acetals). Suitable cooling agents useful in

WO 01/74432

PCT/US01/10905

the present invention include: monomenthyl succinate and its alkali metal salts and alkaline earth derivatives, 3-1-menthoxypropane-1,2-diol, N-substituted-p-menthane-3-carboxamides and acyclic carboxamides and mixtures thereof, as disclosed in U.S. Patent No. 5,622,992 to Beck, and hereby incorporated by reference.

Additional cooling agents include, for example, 3-1-menthoxy propane 1,2-diol, which is fully described in detail in U.S. Pat. No. 4,459,425, issued Jul. 10, 1984 to Amano et al., incorporated herein by reference in its entirety. This volatile aromatic is commercially available, as TK-10 from Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokyo, Japan.

The N-substituted-p-menthane-3-carboxamides cooling agents are fully described in U.S. Patent No. 4,136,163 to Watson et al., issued Jan. 23, 1979 incorporated herein by reference in its entirety. Preferred cooling agents of this class include N-ethyl-p-menthane-3-carboxamide, which is commercially available as WS-3 from Wilkinson Sword Limited.

Useful acyclic carboxamides are fully described in U.S. Pat. No. 4,230,688 to Rowsell et al., issued Oct. 28, 1980 incorporated herein by reference in its entirety. The most preferred cooling agent of this class is N,2,3-trimethyl-2-isopropylbutanamide which is commercially available as WS-23 from Wilkinson Sword Limited.

Preferred for use herein is a mixture of 3-1-menthoxy propane 1,2-diol, N-ethyl-p-menthane-3-carboxamide and N,2,3-trimethyl-2-isopropylbutanamide.

Various other non-active, aromatic components (e.g., aldehydes and esters) may also be used to impart fruit scents. These aromatics include, for example, benzaldehyde (cherry, almond); citral (lemon, lime); neral; decanal (orange, lemon); aldehyde C-8, aldehyde C-9

and aldehyde C-12 (citrus fruits); tolyl aldehyde (cherry, almond); 2,6-dimethyl-octanal (green fruit); and 2-dodecenal (citrus, mandarin). Mixtures of these aromatics can also be used.

Preferred examples of aromatic medications of this invention include camphor, ephedrine, eucalyptus oil, peppermint oil, menthol, methyl salicylate, bornyl acetate, lavender oil, or a combination of these. Menthol, because of therapeutic benefits which extend beyond its peppermint smell, is especially attractive as an antitussive, cooling agent and decongestant.

These and other aromatic active components are more fully described in 53 Federal Register 30561, Aug. 12, 1988, incorporated by reference herein.

#### Other Pharmaceutical Active Ingredients

Other pharmaceutical actives useful in the present invention include any chemical material or compound suitable for topical administration; however, such drugs should avoid interfering with the stability of the adhesive composition, if added thereto. Such substances include, but are not limited to antibiotics, wound healing agents, vasodilators, coagulants, birth control drugs, cardiovascular drugs, chemotherapeutic agents, vitamins, antiviral agents, anti-microbial agents, analgesics, anti-inflammatory agents, such as steroid agents, such as hydrocortisone and triamcinolone, or non-steroidal agents, such as ibuprofen, naproxen, flufenamic acid, mefenamic acid, meclofenamic acid, prioxicam and felbinac. Transdermal decongestants and antihistamines are also available, such as diphenhydramine and triprolidine transdermal antihistamine, available from Proctor and Gamble Co., Inc., Cincinnati, Ohio;

others include ephedrine (which can also be an aromatic), dimethindene, epinastine, emedastine, and clonidine. Transdermal substances can be delivered in a number of known manners.

Useful anesthetic or antipruritic drugs are selected from the group consisting of lidocaine, lidocaine hydro-chloride, bupivacaine hydrochloride, chloroprocaine hydrochloride, dibucaine hydrochloride, etidocaine hydrochloride, mepivacaine hydrochloride, tetracaine, tetracaine hydrochloride, dyclonine hydrochloride and hexylcaine hydrochloride, benzocaine, benzyl alcohol, butamben picrate, camphor (also an aromatic active), camphorated metacresol, dibucaine, dibucaine hydrochloride, dimethisoquin hydrochloride, diphenhydramine hydrochloride, juniper tar, menthol (also an aromatic medication), phenol, phenolate sodium, promazine hydrochloride, resorcinol and mixtures thereof.

#### **Vitamins**

Various vitamins may also be included in the topical compositions of the present invention. For example, Vitamin A, and derivatives thereof, ascorbic acid, Vitamin B, biotin, pantothenic acid, Vitamin D, and mixtures thereof may be used. Vitamin E, tocopherol acetate and derivatives may also be used.

---

These topical, aromatic and transdermal substances and medications can be added to the substrate 30, resilient member 60, mixed within adhesive layers 62, 42 or 32, as in, for example, a dispersion-type transdermal patch formulation made from acrylate copolymer

adhesive, a lecithin gel based matrix, or a polyurethane acrylic copolymer, such as disclosed in U.S. Pat. No. 4,638,043 to Szycher et al., which is hereby incorporated by reference.

Alternatively, a rate controlling membrane could be used, such as Eudragit RL-100. Further delivery mechanisms will now be disclosed.

**Fragrance Delivery Systems and Mechanisms**

There are several preferred methods of distributing one or more cosmetic fragrance or aromatic medicinal components throughout the strips and dilators of this invention. Such methods are herein referred to as "fragrance delivery systems" or "mechanisms." Such mechanisms include fixatives, such as floral and botanical absolutes, concretes, and resinoids, animal secretions and extracts, macrocyclic musks, polycyclic musks, nitromusks, glucoside polyols, galaxolide, ethylene brassylate, acetylhexamethyl tetralin, and like compositions disclosed in U.S. Pat. No. 5,380,707 to Barr et al. and U.S. Pat. No. 3,045,047 to Davidson et al., which are hereby incorporated by reference.

Another mechanism is a pure method wherein a liquid fragrance or medicinal component is absorbed or blended directly into the substrate, resilient member, or adhesive layers ("nasal product components") in an olfactory effective amount. See U.S. Pat. No. 3,655,129 to Seiner and U.S. Pat. No. 3,688,985 to Engel, which teach slow release fragrant films.

Other mechanisms include gels, such as gelled cellulose triacetate (U.S. Pat. No. 3,846,404 to Nichols), polyvinyl acetal resin gelled with oxygenated terpene, (U.S. Pat. No.

WO 01/74432

PCT/US01/10905

3,954,963 to Kuderna) and polymeric carbohydrate derivatives (U.S. Pat. No. 4,067,824 to Teng et al.); said patents hereby incorporated by reference.

Another method is by using a carrier or an encapsulation, whereby the fragrance or medicinal component is contained in microcapsules, or porous carriers, such as cellulose or hydrophilic porous organic or inorganic particles, which are then mixed within a nasal product component. The carrier or encapsulation method embodiment can provide a "controlled or extended release" of the fragrance or medicinal component as well as extending the user's exposure to the fragrance or medicinal component after transfer to the skin. Adhesive may be used to hold the carriers or microcapsules on a substrate prior to transfer, or they can be disposed between layers or on the exterior top surface of the preferred strips and dilators.

There are several well known types of encapsulation that may be selected to provide a controlled release of a fragrance or medication in the present invention. For example, two suitable types of encapsulation include: (a) microcapsules that rupture, by contact pressure, or by partly or completely dissolving in water or perspiration, at the point of use so that the fragrance or medicinal component is transferred to the user's skin, (b) microcapsules that continually effuse the fragrance or medicinal component without rupturing, (c) multiphase capsules, such as those disclosed in U.S. Pat. No. 3,909,444 to Anderson et al., which include a water-soluble polymeric active within a liquid permeable, water-insoluble capsule wall, for example; and (d) microcapsules which are capable of re-encapsulation, as in, for example, when perspiration evaporates, as disclosed in U.S. Pat. 5,711,941 to Behan et al., said patents

hereby incorporated by reference. Behan et al. discloses a number of self-emulsifying film-forming substances, like waxy starches and modified starches sold under the trade names N-Lok and Purity Gum BE available from National Starch and Chemical Co.

Microcapsules that rupture at the point of use provide improved cold and allergy relief and shelf life, because the fragrance or medicinal component generally cannot be dissipated until the microcapsule ruptures when the therapeutic substance is transferred onto the user's nasal wall tissue. Microcapsules that continually effuse an active ingredient without rupturing, and porous carriers, also provide improved cold and allergy relief and shelf life, because the medicinal component is retained within partially open microcapsules, or within the pores of carriers, which allows the fragrance or medicinal component to continually effuse over a predetermined time period. The fragrance or medicinal component in this type of capsule or carrier dissipates at a controlled, generally more uniform rate and provides continual, longer lasting, and more reliable or defined benefits to the user. As will be understood by those skilled in the encapsulation art, suitable encapsulation technologies include coacervation, prilling, microsponging, and spray drying. Examples of preferred specific encapsulation products include those sold under the name Polyiff, as available from International Flavor and Fragrances, and IN-CAP as available from Polak Frutal Works Micro.

In a preferred embodiment of the present invention, microcapsule size may be from about 25 microns - 55 microns, with a microcapsule size of about 40 microns being

WO 01/74432

PCT/US01/10905

particularly preferred. The capsules may be coated with e.g., ureaformaldehyde or polyoxymethylene urea.

The "fill" level, defined as the weight of fragrance/weight of capsule material (shell), may be from about 60 - 80% by weight, with a level of about 70% by weight being particularly preferred. The viscosity of the slurry ranges from about 100 - 200 centipoises (cps); the microcapsules are gravure roll coated. The capsules and e.g., a gum arabic mixture may compose the slurry. In a particularly preferred embodiment, a concentration of 20% capsules by weight is present.

In the coating process, an appropriate nip gap is utilized in order to allow for the metering out of a consistent slurry of capsules and binder system. The capsule/binder is picked up by the gravure roller, with the excess removed by a doctor blade. Remaining capsule/binder is retained in the connected hexagonal grooves and "printed" onto the substrate. This procedure prevents potential "soaking" of the substrate material and minimizes the selective migration of smaller capsules onto the substrate at the expense of the larger capsules. Note that in the latter case, the slurry reservoir tends to be highly viscous and is unable to deliver capsules to the substrate.

The capsule (e.g., ureaformaldehyde or polyoxymethylene urea) size is selected so as to maximize fragrance content, and provide the optimum ease of release (i.e., rubbing versus scratching), while giving adequate strength to the system to withstand the pressures of the converting web.

WO 01/74432

PCT/US01/10905

The fragrance carriers employed in the compositions of the present invention preferably comprise hydrophilic particles having a diameter of from about 0.001 micron to about 50 microns, preferably from about 0.01 to about 20 microns, more preferably from about 0.1 to about 10 microns. As used herein, a "hydrophilic carrier particle" means a particle which entraps a fragrance (e.g., perfume oil or medication) in the dry (e.g., neat) nasal product and releases entrapped fragrance when the product is used, for example, when contacted by finger pressure or perspiration.

One type of inorganic carrier suitable for use in the present invention includes amorphous silica, precipitated silica, fumed silica, activated carbon, and aluminosilicates such as zeolite and alumina with a pore volume of at least 0.1 ml/g consisting of pores with a diameter between 4 and 100 Å, which by their nature, are hydrophilic. Preferably, amorphous silica gel is used because of its high oil absorbency. Silica gel particles include Syloid® silicas such as Numbers: 72; 74, 221, 234; 235; 244; etc. Syloid® silicas are available from W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division, P.O. Box 2117, Baltimore, MD 21203. Such particles have surface areas of from about 250 to about 340 m<sup>2</sup>/g; pore volumes of from about 1.1 to about 1.7 cc/g; and average particle sizes of from about 2.5 to about 6 microns. Fumed silica particles have primary particle diameters of from about 0.007 to about 0.025 micron and include Cab-O-Sil® Numbers: L-90; LM-130; LM-5; M-5; PTG; MS-55; HS-5; and EH-5. Cab-O-Sil® silicas are available from Cabot Corp., P.O. Box 188, Tuscola, Ill. 61953. It is preferred that there be only minimal amounts of other materials present when the fragrance is added to the silica particles to maximize absorption. It is especially preferred

that only small amounts, e.g., less than about 10% of organic materials, including waxes, be present in the admixture during fragrance absorption.

Another type of carrier suitable for use in the present invention includes cyclodextrin. As used herein, the term "cyclodextrin" (CD) includes any of the known cyclodextrins such as unsubstituted cyclodextrins containing from six to twelve glucose units especially, alpha-, beta-, gamma-cyclodextrins, their derivatives, and mixtures thereof, that are capable of forming inclusion complexes with fragrance ingredients. Alpha-, beta-, and gamma-cyclodextrins can be obtained from, among others, American Maize-products Company (Amaizo), Corn Processing Division, Hammond, Ind.; and Roquette Corporation, Gurnee, Ill. There are many derivatives of cyclodextrin that are known. Representative derivatives are those disclosed in U.S. Pat. No. 3,426,011, Parmerter et al., issued Feb. 4, 1969; U.S. Pat. Nos. 3,453,257, 3,453,258, 3,453,259 and 3,453,260, all in the names of Parmerter et al., and all issued Jul. 1, 1969; U.S. Pat. No. 3,459,731, Gramera et al., issued Aug. 5, 1969; U.S. Pat. No. 3,553,191, Parmerter et al., issued Jan. 5, 1971; U.S. Pat. No. 3,565,887, Parmerter et al., issued Feb. 23, 1971; U.S. Pat. No. 4,535,152, Szejtli et al., issued Aug. 13, 1985; U.S. Pat. No. 4,616,008, Hirai et al., issued Oct. 7, 1986; U.S. Pat. No. 4,638,058, Brandt et al., issued Jan. 20, 1987; U.S. Pat. No. 4,746,734, Tsuchiyama et al., issued May 24, 1988; and U.S. Pat. No. 4,678,598, Ogino et al., issued Jul. 7, 1987, U.S. Pat. No. 4,356,115, Shibasaki et al., issued Oct. 26, 1982, all of said patents being incorporated herein by reference. Examples of cyclodextrin derivatives suitable for use herein are methyl- $\beta$ -CD, hydroxyethyl- $\beta$ -CD, and hydroxypropyl- $\beta$ -CD of different degrees of substitution (D.S.), available from Amaizo and

WO 01/74432

PCT/US01/10905

from Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wis. Water-soluble, e.g., perspiration dissolving, derivatives containing sugar-type, or dextrose molecules, and derivatives, are also highly desirable.

The fragrance oils, medications, carriers and capsules comprising the fragrances of the present invention can be incorporated into adhesives, substrates, and resilient members as is or they can be encapsulated in, for example, waxy materials, such as fatty acids, and then added to these nasal product components. To impregnate the fragrance within the fragrance carrier, the fragrance and the carrier are mixed together under shear conditions to provide a homogeneous mixture.

If it is desired to encapsulate the fragrance oil, medications, fragrance carrier or capsules (double encapsulation), the preferred coating materials include both water-insoluble and water-soluble materials, typically selected from waxy materials such as paraffinic waxes, microcrystalline waxes, animal waxes, vegetable waxes, saturated fatty acids and fatty alcohols having from 12 to 40 carbon atoms in their alkyl chain, and fatty esters such as fatty acid triglycerides, fatty acid esters of sorbitan and fatty acid esters of fatty alcohols, or from both water-insoluble and water soluble polymers. Typical specific suitable waxy coating materials include lauric, myristic, palmitic, stearic, arachidic and behenic acids, stearyl and behenyl alcohol, microcrystalline wax, beeswax, spermaceti wax, candelilla wax, sorbitan tristearate, sorbitan tetraurate, tripalmitin, trimyristin and octacosane. A preferred waxy material is coconut fatty acid. Waxy materials that melt, or substantially soften, at about

WO 01/74432

PCT/US01/10905

98.6° F, or greater, for fragrance activation upon exercise, exertion or fever, would be ideal for nasal dilators and strips.

Examples of polymeric materials which can be used for the coating of the fragrances, medications, carriers, and microcapsules, herein are cellulose ethers, such as ethyl, propyl or butyl cellulose; cellulose esters such as cellulose acetate, propionate, butyrate or acetate-butyrate; ethylene-vinyl acetate copolymer; polyalkylene glycol such as ethylene, propylene, tetramethylene glycol; urea-formaldehyde resins, polyvinyl alcohol, polyvinyl chloride, polyvinylidene chloride, polyethylene, styrene, polypropylene, polyacrylates, polymethacrylates, polymethylmethacrylates and nylon. Such materials and their equivalents are described in greater detail in any conventional handbook of synthetic organic plastics, for example, in *Modern Plastics Encyclopaedia volume*, Vol. 62, No. 10A (for 1985-1986) at pages 768-787, published by McGraw-Hill, New York, NY (October 1985), incorporated herein by reference. A preferred polymeric material is ethyl cellulose. The polymeric coating materials can be plasticized with known plasticizing agents such as phthalate, adipate and sebacate esters, polyols (e.g., ethylene glycol), tricresyl phosphate, castor oil and camphor. These polymeric coatings are preferred for the superior protection they provide.

The coating material can comprise a mixture of waxy materials and polymeric coating materials. The function of the coating which surrounds the fragrances and/or medications is to provide further improved stability, as well as to allow for dual delivery of active ingredients wherein different active ingredients can be impregnated in different delivery

mechanisms to achieve: extended release, prolonged olfactory effectiveness, different neat and in-use scents or actives, and minimization of olfactory saturation.

In addition to the fragrances incorporated in coatings and microcapsules, or impregnated within a fragrance carrier, the compositions of the present invention can also optionally contain fragrances present in their liquid form (e.g., not impregnated within a fragrance microcapsule carrier). Incorporating a liquid fragrance composition into the nasal dilators and strips herein can contribute to unique fragrance impressions. For example, a nasal strip which contains both a fragrance impregnated within a fragrance carrier and a liquid fragrance can 1) give a dual fragrance impression (e.g., can exhibit different fragrance impressions for the dry (neat) strip versus the in-use strip), or 2) can optimize the fragrance impression for both the neat strip and the in-use strip.

The fragrances which can be used as neat fragrances for the nasal dilators and strips of the present invention are the same as those hereinbefore described above.

According to the dual fragrance improvements of the invention, the fragrance elements of the composition are of distinct olfactory nature and the only combination criterium resides in the harmonious effect developed by them. See U.S. Pat. No. 5,723,420 to Wei et al., hereby incorporated by reference. In a preferred embodiment of the composition which comprises two fragrance elements, one of said elements is of a heavier odor character or lower note than the other. Thus, a fragrance ingredient which develops a cooling menthol odor may harmonize well with an element having a musky, heavier odor. As a result, it could be suggested to combine the second of these ingredients in liquid or carrier form with the first

WO 01/74432

PCT/US01/10905

in microencapsulated form. The user would then be exposed to a first impression of woody-amber scent which would be followed, upon the activation resulting from rupture of the microcapsules *during perspiration, or simply from contact, with a tingling menthol sensation, for example.*

In these applications, the above-mentioned embodiment of the fragrance composition wherein the micro-encapsulated ingredient is of a lighter odor character than the liquid perfuming element, turns out to be particularly advantageous for preserving the volatile high notes, such as menthol and camphor, until they are most needed. It is clear, however, that other combinations of odor characters and delivery mechanisms can be used. For example, one could use a relatively tenacious perfuming element of a baby powder character, in liquid form, combined with a micro-encapsulated element of a fresh citrus, menthol, or lavender odor, which would provide a fresh, sporty olfactory impulse following a surge of perspiration. Or, a child formulation could be employed using a cherry character, liquid benzaldehyde, with a micro-encapsulated cooling agent, WS-23 or menthol, and a micro-encapsulated analgesic and ephedrine, which are both activated by elevated body temperature or perspiration, during a fever. Another desirable combination of active agents includes a transdermally effective amount of an analgesic and anti-inflammatory agent, such as ibuprofen, with about 5-10 mg of microencapsulated or carrier impregnated aromatic menthol oil and camphor. As previously mentioned, the combination of two distinct delivery mechanisms, olfactory characters, and/or medications, is almost limitless, and preferably

WO 01/74432

PCT/US01/10905

includes two or more fragrances and/or medications, using the same, or different, delivery mechanisms, depending on the desired effect, and end-use.

This invention also employs a fragrancing composition having fragrancing components that are not activated until they are to the skin of a human, e.g., "body activation." See U.S. Pat. Nos. 5,626,552 and 5,378,468 which teach pH activation of fragrances, and are hereby incorporated by reference. One preferred composition for achieving this result is alkaline or (if anhydrous) capable of producing an alkaline pH when in contact with water, prior to application, and includes (1) a vehicle such that when the composition is in contact with water, prior to application, the composition is at an alkaline pH; and (2) at least one potential fragrance that is at least one compound having little or no odor in the alkaline composition but which can be hydrolyzed in a lower pH environment to produce compounds having a relatively strong aroma. Upon application of the alkaline composition to the skin surface, the strong buffering capacity of the skin (the surface of which has a normal pH of 5.5-7.0) neutralizes alkalinity of the composition (lowers pH) so as to restore normal skin surface pH; the potential fragrance is then hydrolyzed at the lower pH to release the compound having relatively strong aroma. The potential fragrance or medicinal composition can be incorporated as a component of a nasal dilator strip, the fragrance or medicinal composition being released after application to the body.

**Dosage**

Those skilled in the art can determine the quantity of cosmetic fragrance or therapeutic substance to be applied to any given area of the substrate according to the type of

WO 01/74432

PCT/US01/10905

fragrance or medicine to be applied and the end-use application (sports, snoring, cold-relief, adult, child, etc.). Factors to be considered include the cost of the therapeutic substance, its physical characteristics, the quantity which should be applied to the nasal skin to accomplish the particular goal of the application (e.g., soothing, protecting, relieving cold and allergy symptoms, providing a cooling sensation during a workout, etc.) and the cost and convenience of packaging. The preferred level of cosmetic fragrance or therapeutic substance is from about .1 mg to about 10 mg per cm<sup>2</sup> of skin depending on the substance and end use application.

Fragrances, in neat, carrier or microcapsule form, vitamins, therapeutic and medicated substances, and coated fragrances can be applied to substrates, adhesives and resilient layers of this invention by any convenient technique such as spraying, dipping, padding, or, in the case of the preferred substances, by spraying, rolling, dipping or extrusion of the oil or melted substances onto a moving web of substrate or resilient layer material.

From the foregoing, it can be realized that this invention provides improved nasal strips and dilators which include medications and fragrances having improved delivery characteristics, greater resistance to olfactory saturation, and greater shelf life and in-use effectiveness. They also reduce adhesive residue and improve upon the therapeutic delivery of aromatic medications. The dilators and methods of this invention are useful for helping individuals with deviated septums and athletes who desire more oxygen during a performance. Although various embodiments have been illustrated, this is for the purpose of describing, but not limiting the invention. Various modifications which will become apparent

WO 01/74432

PCT/US01/10905

to one skilled in the art, are within the scope of this invention described in the attached claims.

CLAIMS

1. A nasal strip for adhesive application to an external nasal wall tissue of a wearer, comprising:
  - an elongated flexible layer sized to comfortably fit across a bridge portion of a nose of said wearer;
  - a pressure sensitive adhesive layer disposed on a bottom surface of said flexible layer;
  - an aromatic substance disposed on a portion of said nasal strip in an olfactory effective amount; and
  - a microcapsule of from about 25 - 55 microns for extending the olfactory effectiveness of said aromatic substance.
2. The nasal strip of Claim 1, wherein said aromatic substance comprises a medication.
3. The nasal strip of Claim 1, wherein said aromatic substance is substantially body activated.
4. The nasal strip of Claim 3, wherein said microcapsule is gravure roll coated.
5. The nasal strip of Claim 1, wherein said aromatic substance comprises a fragrance oil or essential oil.
6. The nasal strip of Claim 1, wherein said aromatic substance comprises: camphor, eucalyptus oil, peppermint oil, menthol, methylsalicylate, bornyl acetate, lavender

oil, citrus; an antihistamine, a decongestant, an anti-inflammatory agent, a vitamin, an analgesic, anesthetic, antipruritic, homologues, derivatives, chemical variations and combinations thereof.

7. The nasal strip of Claim 1, wherein said elongated flexible layer comprises resilient means for providing a gentle expanding force to said external nasal wall tissue when said nasal strip is adhesively attached to a nose.

8. The nasal strip of Claim 1, wherein said elongated flexible layer comprises a woven layer, non-woven layer, scrim, ribbon, composite, or sheet material.

9. The nasal strip of Claim 1, wherein said pressure-sensitive adhesive layer is substantially separated from said aromatic substance.

10. The nasal strip of Claim 1, wherein said pressure-sensitive adhesive layer and said aromatic substance are substantially separated by a separating layer therebetween.

11. The nasal strip of Claim 10, wherein said separating layer comprises a portion of said elongated flexible layer.

12. The nasal strip of Claim 1, wherein said aromatic substance comprises a dual fragrance delivery system for minimizing olfactory saturation.

13. The nasal strip of Claim 1, wherein said aromatic substance comprises at least two fragrances notes.

14. The nasal strip of Claim 1, wherein said microcapsule has a fill level of from about 60 - 80% by weight.

15. A nasal strip for adhesive attachment to an external nasal wall tissue of a wearer, comprising:

- (a) an elongated flexible member;
- (b) a bio-compatible, pressure-sensitive adhesive layer disposed on a bottom surface of said member;
- (c) an aromatic substance disposed on a portion of said member; and
- (d) a microcapsule of from about 25 - 55 microns for minimizing olfactory saturation by said wearer.

16. The nasal strip of Claim 15, wherein said microcapsule is gravure roll coated.

17. The nasal strip of Claim 15, wherein said microcapsule has a fill level of from about 60 - 80% by weight.

18. A method of manufacturing a nasal strip, comprising:

- (a) providing a web of flexible material;
- (b) applying an adhesive layer to said web;
- (c) applying an aromatic substance in an olfactory-effective amount to said web;
- (d) cutting said web to form a final periphery of a nasal strip suitable for adhesive attachment to an external nasal wall tissue of a wearer; and
- (e) providing a microcapsule fragrance delivery system for said fragrance.

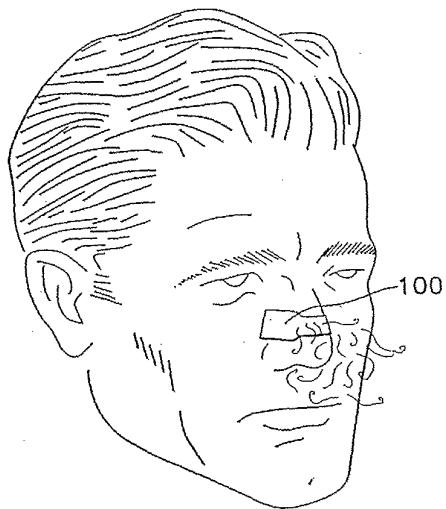
19. The method of Claim 18, wherein said microcapsule is gravure roll coated.

20. The method of Claim 18, wherein said microcapsule has a fill level of from about 60 - 80% by weight.

21. The method of Claim 18 wherein adhesive is used to hold the microcapsules on a substrate prior to transfer to the skin.

22. The method of Claim 18 wherein the microcapsules are disposed between layers of the nasal strip.

23. The method of Claim 18 wherein the microcapsules are disposed on the exterior top surface of the nasal strip.



*FIG. 1*

WO 01/74432

2/3

PCT/US01/10905

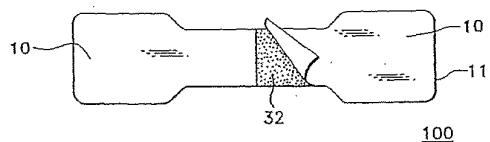


FIG. 2

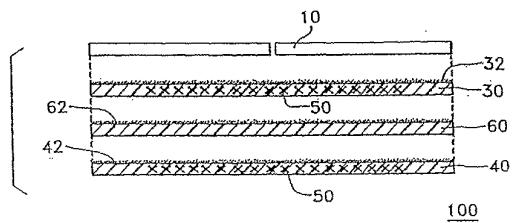


FIG. 3

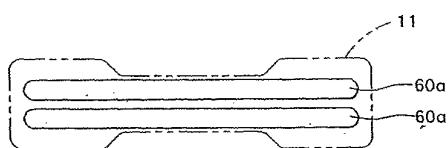


FIG. 4

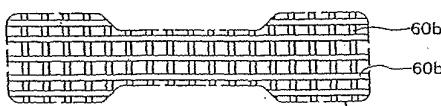


FIG. 5

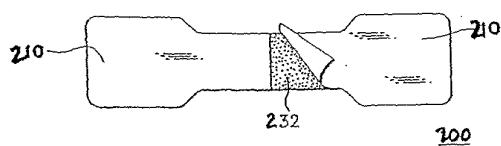


FIG. 6

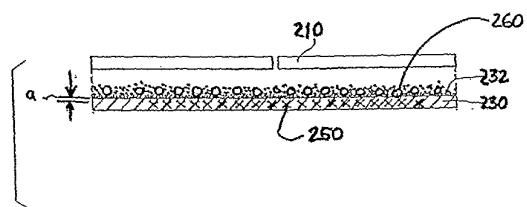


FIG. 7

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/10905																		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A 61 M 15/00, 16/00; A 62 B 18/00, 7/00, 9/00 US CL : 128/200.24 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 128/200.24, 204.13, 207.18, 848, 912, Dig 26; 602/41, 47, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 74, 902; 606/199, 204.45																				
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 practicable, search terms used) West - microcapsule, microsphere, nose, nasal, nostril, medicament, drugs, vapors, fragrance																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 3464413 A (Goldfarb et al) 2 September 1969, Flexible strip, adhesive, medicament &amp; microscopic microspheres.</td> <td style="padding: 2px;">1-23NO</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 5395047 A (Pendergrass, Jr.) 7 March 1995, volatile delivery, layers, adhesive, fragrance</td> <td style="padding: 2px;">1-23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 5706800 A (Cronk et al.) 13 January 1998, strip, medicament and volatile delivery</td> <td style="padding: 2px;">1-23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 5727544 A (Miura) 17 March 1998, Nasal Appliance with use of microcapsules for volatile medicament delivery col. 13 lines 15-24</td> <td style="padding: 2px;">1-23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 5890486 A (Mitra et al.) 6 April 1999, See entire Document.</td> <td style="padding: 2px;">1-23</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 3464413 A (Goldfarb et al) 2 September 1969, Flexible strip, adhesive, medicament & microscopic microspheres.	1-23NO	Y	US 5395047 A (Pendergrass, Jr.) 7 March 1995, volatile delivery, layers, adhesive, fragrance	1-23	Y	US 5706800 A (Cronk et al.) 13 January 1998, strip, medicament and volatile delivery	1-23	Y	US 5727544 A (Miura) 17 March 1998, Nasal Appliance with use of microcapsules for volatile medicament delivery col. 13 lines 15-24	1-23	A	US 5890486 A (Mitra et al.) 6 April 1999, See entire Document.	1-23
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	US 3464413 A (Goldfarb et al) 2 September 1969, Flexible strip, adhesive, medicament & microscopic microspheres.	1-23NO																		
Y	US 5395047 A (Pendergrass, Jr.) 7 March 1995, volatile delivery, layers, adhesive, fragrance	1-23																		
Y	US 5706800 A (Cronk et al.) 13 January 1998, strip, medicament and volatile delivery	1-23																		
Y	US 5727544 A (Miura) 17 March 1998, Nasal Appliance with use of microcapsules for volatile medicament delivery col. 13 lines 15-24	1-23																		
A	US 5890486 A (Mitra et al.) 6 April 1999, See entire Document.	1-23																		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "C" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the problem or context of the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention 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 29 MAY 2001	Date of mailing of the international search report 16 JUL 2001																			
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer  JOSEPH F. WEISS, JR. Telephone No. (703) 308-0858																			

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998) \*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/10905
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5553605 A (Muchin) 10 September 1996, See Entire Document	1-23

Form PCT/ISA/21Q (continuation of second sheet) (July 1998) \*

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/618	A 6 1 K 31/618	
A 6 1 L 15/44	A 6 1 M 37/00	
A 6 1 M 37/00	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 L 15/03	

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

(71)出願人 500577183

ピーター ジエイ クロンク  
 Peter J. Cronk  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08057 ムーアズタウン マケルウイー・ロード 9  
 19  
 919 McElwee Road, Moorestown, New Jersey 08057, United States of America

(71)出願人 500577194

クリステン クロンク  
 Kristen Cronk  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08057 ムーアズタウン マケルウイー・ロード 9  
 19  
 919 McElwee Road, Moorestown, New Jersey 08057, United States of America

(74)代理人 100062993

弁理士 田中 浩

(74)代理人 100105360

弁理士 川上 光治

(72)発明者 エム ダブリュ アンダーソン

アメリカ合衆国 ミネソタ州 55121 イーガン サウスリツジ・アベニュ 1460

(72)発明者 ノブヤ ハシズメ

アメリカ合衆国 ミネソタ州 55447 プリマス ザーコン・レーン・ノース 525

(72)発明者 ピーター ジエイ クロンク

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08057 ムーアズタウン マケルウイー・ロード 9  
 19

(72)発明者 クリステン クロンク

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08057 ムーアズタウン マケルウイー・ロード 9  
 19

F ターム(参考) 4C076 AA73 AA84 BB31 CC10 FF68

4C081 AA12 BB06 CE02 DA05 DB01 DC03

4C086 AA01 DA17 MA01 MA04 MA32 NA05 NA10 ZA89 ZC54

4C167 AA72 BB01 CC15 GG16

4C206 AA01 CA13 CB23 DB04 DB51 MA01 MA04 MA52 MA83 NA05

NA10 ZA89 ZC54