

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-523808  
(P2009-523808A)

(43) 公表日 平成21年6月25日(2009.6.25)

(51) Int.Cl.

A 61 K 9/70 (2006.01)

F 1

A 61 K 9/70 401

テーマコード(参考)

4 C 076

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2008-551390 (P2008-551390)  
 (86) (22) 出願日 平成19年1月19日 (2007.1.19)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年7月22日 (2008.7.22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/001337  
 (87) 国際公開番号 WO2007/084617  
 (87) 国際公開日 平成19年7月26日 (2007.7.26)  
 (31) 優先権主張番号 60/760,563  
 (32) 優先日 平成18年1月20日 (2006.1.20)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

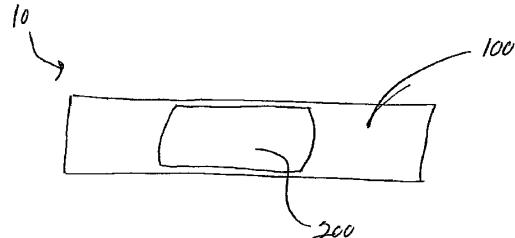
(71) 出願人 507026110  
 モノソル アールエックス リミテッド  
 ライアビリティ カンパニー  
 アメリカ合衆国 インディアナ州 463  
 68 ポーテイジ メルトン ロード 6  
 560  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 賢男  
 (74) 代理人 100084009  
 弁理士 小川 信夫  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】活性物質の粘膜投与のためのフィルム包帯

## (57) 【要約】

本発明は、粘膜組織に付着する多成分デリバリーシステムに関する。特に、デリバリーシステムは、第一送達媒体と、第一送達媒体に連係している第二送達媒体とを含む。第一送達媒体は、粘膜組織に付着することができる、一つ以上の粘膜付着性フィルムであるのがよい。第二送達媒体は、粘膜組織を経て送達するための少なくとも一つの活性物質、例えば、医薬活性物質を含有することができる。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

複数の媒体によるデリバリーシステムであって：

- (a)少なくとも一つの粘膜付着性フィルムを備える第一送達媒体；及び
- (b)少なくとも一つの有効成分を含有する第二送達媒体であって、前記第二送達媒体が第一送達媒体と連係している、前記第二送達媒体を含む、前記デリバリーシステム。

**【請求項 2】**

前記粘膜付着性フィルムが、前記第二送達媒体を少なくとも部分的に取り囲んでいる、請求項1に記載のデリバリーシステム。

10

**【請求項 3】**

前記第二送達媒体が、前記粘膜付着性フィルム内に位置付けられている、請求項1に記載のデリバリーシステム。

**【請求項 4】**

前記第二送達媒体が、前記粘膜付着性フィルムに隣接している、請求項1に記載のデリバリーシステム。

**【請求項 5】**

前記粘膜付着性フィルムがその中に定められた空隙を備え、前記第二送達媒体が前記空隙内に位置付けられている、請求項1に記載のデリバリーシステム。

**【請求項 6】**

前記第一送達媒体が第一粘膜付着性フィルムと第二粘膜付着性フィルムを含み、前記第二送達媒体が前記第一粘膜付着性フィルムと第二粘膜付着性フィルムとの間に位置付けられている、請求項1に記載のデリバリーシステム。

20

**【請求項 7】**

前記第一粘膜付着性フィルムが、前記第二粘膜付着性フィルムと少なくとも部分的な面同士の係合で融合されている、請求項6に記載のデリバリーシステム。

**【請求項 8】**

前記第一粘膜付着性フィルムが、前記第二粘膜付着性フィルムに前記面同士の係合で融合されている、請求項7に記載のデリバリーシステム。

30

**【請求項 9】**

前記粘膜付着性フィルムが、水溶性ポリマー、水膨潤性ポリマー、水不溶性ポリマー、生分解性ポリマー及びそれらの組合せからなる群より選ばれる少なくとも一つのポリマーを含む、請求項1に記載のデリバリーシステム。

**【請求項 10】**

前記粘膜付着性フィルムが、ポリエチレンオキシドを単独で又は第二ポリマー成分と組合せて含む、請求項1に記載のデリバリーシステム。

**【請求項 11】**

前記第二ポリマー成分が、水溶性ポリマー、水膨潤性ポリマー、水不溶性ポリマー、生分解性ポリマー及びそれらの組合せからなる群より選ばれる、請求項10に記載のデリバリーシステム。

40

**【請求項 12】**

前記粘膜付着性フィルムが押出される、請求項1に記載のデリバリーシステム。

**【請求項 13】**

前記有効成分が医薬活性物質を含む、請求項1に記載のデリバリーシステム。

**【請求項 14】**

前記有効成分がインスリンを含む、請求項1に記載のデリバリーシステム。

**【請求項 15】**

前記第二送達媒体が、錠剤、カプセル、粉末、ゲル、液体及びそれらの組合せからなる群より選ばれる、請求項1に記載のデリバリーシステム。

**【請求項 16】**

50

前記第一送達媒体が更に食用酸を含み、前記第二送達媒体が更に塩基を含む、請求項1に記載のデリバリーシステム。

【請求項17】

前記第一送達媒体が、前記粘膜付着性フィルムと連係してスポンジ材料を更に含む、請求項1に記載のデリバリーシステム。

【請求項18】

前記スポンジ材料が、前記粘膜付着性フィルムに貼付される請求項17に記載のデリバリーシステム。

【請求項19】

複数の媒体によるデリバリーシステムであって:

(a)少なくとも一つの粘膜付着性フィルムを備える第一送達媒体；及び  
(b)少なくとも一つの有効成分を含む第二送達媒体であって、前記第二送達媒体が前記第一送達媒体に隣接している、前記第二送達媒体を含む、前記デリバリーシステム。

【請求項20】

前記第二送達媒体が、前記第一送達媒体に付着される、請求項19に記載のデリバリーシステム。

【請求項21】

複数の媒体によるデリバリーシステムであって:

(a)少なくとも一つの粘膜付着性フィルムを備える第一送達媒体であって、前記第一送達媒体が、第二送達媒体を収容するためにその中に定められた空隙を有する、前記第一送達媒体；及び  
(b)前記空隙内に位置付けられた第二送達媒体であって、前記第二送達媒体が少なくとも一つの有効成分を含む、前記第二送達媒体を含む、前記デリバリーシステム。

【請求項22】

前記空隙が、閉じられた空隙を備える、請求項21に記載のデリバリーシステム。

【請求項23】

前記空隙が、開放された空隙を備える、請求項21に記載のデリバリーシステム。

【請求項24】

前記開放空隙の上に位置付けられたカバーを更に含む、請求項23に記載のデリバリーシステム。

【請求項25】

(a)一つ以上の区画を有する外部容器；及び  
(b)前記一つ以上の区画に収容される複数の媒体によるデリバリーシステムであって、前記デリバリーシステムが:  
(i)少なくとも一つの粘膜付着性フィルムを備える第一送達媒体であって、前記第一送達媒体が第二送達媒体を収容するためにその中に定められた空隙を有する、前記第一送達媒体；及び  
(ii)前記空隙内に位置付けられた第二送達媒体であって、前記第二送達媒体が少なくとも一つの有効成分を含む、前記第二送達媒体を含む、前記デリバリーシステムを含む、消費製品。

【請求項26】

前記外部容器が第一区画と第二区画を備え、前記第一送達媒体が前記第一区画に収容され、前記第二送達媒体が前記第二区画に収容される、請求項25に記載の消費製品。

【請求項27】

複数の媒体によるデリバリーシステムの製造方法であって:

(a)粘膜付着性フィルムを備える第一送達媒体を準備する工程；  
(b)粘膜付着性フィルムに空隙を形成する工程；及び

10

20

30

40

50

(c) 空隙内に第二送達媒体を位置付ける工程であって、第二送達媒体が、少なくとも一つの有効成分を含む、前記工程を含む、前記方法。

【請求項 28】

第一送達媒体を準備する前記工程が、粘膜付着性フィルムを押出す工程を含む、請求項27に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願についての説明

10

本出願は、2006年1月20日出願の米国仮出願出願第60/760,563号の恩典を主張し、この開示内容は本願明細書に含まれるものとする。

発明の分野

本発明は、粘膜組織に付着する多成分デリバリーシステム(delivery system)に関する。より詳細には、デリバリーシステムは、一つ以上の粘膜付着性フィルムであるのがよい第一送達媒体(delivery vehicle)と、第一送達媒体と連係(in association with)していくてもよく且つ活性物質を含むことができる第二送達媒体とを含む。

【背景技術】

【0002】

胃腸管(GI管)に投与するのと対照的に、口腔内粘膜組織を経て有効成分を投与することはしばしば望ましいことである。特に、多くの薬剤、例えば、インスリンは、胃腸系での吸収が悪いか又は分解する。それ故、従来のドラッグデリバリー経路は、この種の薬剤には役に立たない。粘膜組織を経る投与は、薬剤が組織を通して血流に直接吸収させるとともに消化管の酸性過程と酵素過程を避けることからこのような薬剤にはより有効である。

粘膜組織を経て、例えば、バッカルで活性物質を送達するドラッグデリバリーシステムは、既知である。しかしながら、このようなデリバリーシステムは、しばしば完全に溶解せず、一旦活性物質が送達されると、残存している材料を口腔から取り出すことを必要とする。更に、あるデリバリーシステムは、粘膜組織への付着が悪く、その中に含有する活性物質のほとんど又は完全な送達を難しくする。

口腔における従来のドラッグデリバリー形態、例えば、経口錠剤を用いることは、望ましいものであるが、これらの形態は、典型的には、粘膜面に付着しない。更に、このような送達形態は、粘膜投与に必要とされる時間をかけて活性物質を効果的に送達するのに、あまりに急速に、又は制御されずにしばしば溶解する。

それ故、特に有効成分の口腔投与のために、粘膜組織に付着し、且つ経時活性物質を放出制御し得るデリバリーシステムが求められている。このようなデリバリーシステムは、従来の送達形態、例えば、錠剤又はカプセルを更に含むように適合させることができる。

【発明の開示】

【0003】

ある実施態様において、活性物質をほとんど含まない粘膜付着性フィルムであって、フィルムが送達媒体の封入物、例えば、錠剤、カプセル、他のフィルム、粉末、ゲル、液体又はそれらのいかなる組合せをも収容するのに適合されている、前記フィルムが提供される。望ましくは、粘膜付着性フィルムは、少なくとも一つの活性物質を含有する第二送達媒体を粘膜組織に物理的に送達する。

本発明のある実施態様によれば、複数の媒体によるデリバリーシステムであって：(a)少なくとも一つの粘膜付着性フィルムを備える第一送達媒体；及び(b)少なくとも一つの有効成分を含有する第二送達媒体であって、第二送達媒体が第一送達媒体に連係している、前記第二送達媒体を含む、前記デリバリーシステムが提供される。

他のある実施態様によれば、複数の媒体によるデリバリーシステムであって：(a)少なくとも一つの粘膜付着性フィルムを備える第一送達媒体；及び(b)少なくとも一つの有効成分を含有する第二送達媒体であって、第二送達媒体が第一送達媒体と隣接している、前

20

30

40

50

記第二送達媒体を含む、前記デリバリーシステムが提供される。

本発明の他の実施態様は、複数の媒体によるデリバリーシステムであって：(a)少なくとも一つの粘膜付着性フィルムを備える第一送達媒体であって、第一送達媒体が第二送達媒体を収容するためにその中に定められた空隙を有する、前記第一送達媒体；及び(b)空隙内に位置付けられた第二送達媒体であって、第二送達媒体が少なくとも一つの有効成分を含有する、前記第二送達媒体を含む、前記デリバリーシステムが提供される。

本明細書に記載される他のある実施態様は、

(a)一つ以上の区画を有する外部容器；及び  
(b)一つ以上の区画に収容される複数の媒体によるデリバリーシステムであって、デリバリーシステムが：

(i)少なくとも一つの粘膜付着性フィルムを備える第一送達媒体であって、第一送達媒体が第二送達媒体を収容するためにその中に定められた空隙を有する、前記第一送達媒体；及び

(ii)空隙内に位置付けられた第二送達媒体であって、第二送達媒体が少なくとも一つの有効成分を含有する、前記第二送達媒体

を含む、前記デリバリーシステム

を含む、消費製品(consumable product)を提供する。

本発明の他の態様において、複数の媒体によるデリバリーシステムの製造方法であって：

(a)粘膜付着性フィルムを備える第一送達媒体を準備する工程；

(b)粘膜付着性フィルムに空隙を形成する工程；及び

(c)空隙内に第二送達媒体を位置付ける工程であって、第二送達媒体が、少なくとも一つの有効成分を含有する、前記工程

を含む、前記方法が提供される。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0004】

本発明は、粘膜組織に付着する多成分デリバリーシステムに関する。デリバリーシステムは、活性物質の投与、例えば、薬剤の口腔投与に用いることができる。ある実施態様において、デリバリーシステムは、一つ以上の粘膜付着性フィルムであってもよく且つ活性物質をほとんど含まなくてもよい第一送達媒体を含むことができる。粘膜付着性フィルムは、他の送達媒体、例えば、錠剤の封入物を収容するのに適合することができる。特に、デリバリーシステムは、また、第二送達媒体を含むことができる。ある実施形態において、第二送達媒体は、第一送達媒体と異なってもよい。第二送達媒体は、少なくとも一つの有効成分を含むことができる。望ましくは、第二送達媒体は、種々の方法で第一送達媒体と連係することができる。例えば、第二送達媒体は、特に、第一送達媒体によって取り囲まれてもよく、第一送達媒体における空隙内に位置してもよく、又は第一送達媒体に隣接して位置付けられてもよい。

##### 【0005】

#### デリバリーシステム

上述したデリバリーシステムは第一送達媒体と第二送達媒体とを含み、第二送達媒体は第一送達媒体と連係していてもよい。第一送達媒体は、いかなる粘膜デリバリーシステム、例えば、一つ以上の粘膜付着性フィルム、又はスポンジ様である粘膜付着性システムであってもよく、ある実施態様において、実質的に活性物質を含まなくてもよい。本明細書に用いられる用語“粘膜付着性”は、粘膜組織表面に付着する材料を意味する。粘膜組織表面の例としては、特に、口腔、膣及び直腸を含む。それ故、第一送達媒体は、粘膜組織表面に付着する一つ以上のフィルムであるのがよい。

第二送達媒体は、活性物質を投与するために用いられるあらゆる経口送達媒体であることができる。ある実施態様において、第二送達媒体は、錠剤、カプセル、他のフィルム、粉末、ゲル、液体又はそれらのあらゆる組合せであることができるが、これらに限定されない。ある実施態様において、第二送達媒体は、第一送達媒体、即ち、他のフィルム以

10

20

30

40

50

外の送達媒体と異なってもよい。第二送達媒体は、少なくとも一つの有効成分を含有することができる。投与の際、第一送達媒体の粘膜デリバリーシステム、例えば、フィルムは、粘膜組織に付着することができ、それによって、第二送達媒体に含有される活性物質が粘膜組織に侵入するとともに血流に入ることを可能にする。粘膜デリバリーシステム、例えば、フィルムは、身体の投与部位に水分がある場合には経時溶解及び/又は崩壊することができる。一旦活性物質の粘膜送達が完了すると、粘膜デリバリーシステム、例えば、フィルムは、実質的に又は完全に溶解及び/又は崩壊することができる。

ある実施形態において、第一送達媒体は、活性物質をほとんど含まなくてもよい。或はまた、実施態様において、第一送達媒体は有効成分を含むことができ、第二送達媒体に含有される有効成分と同じでも異なってもよい。

10

#### 【0006】

本明細書に記載されるある実施態様において、第二送達媒体は、第一送達媒体の中に位置付けられてもよい。より詳しくは、第一送達媒体は、第二送達媒体を部分的に又は完全に取り囲むように第二送達媒体の周りに形成することができる。図1に示すように、例えば、デリバリーシステム10は、第二送達媒体200を完全に取り囲むフィルム100を含む。ある実施態様において、例えば、第二送達媒体200は錠剤であってもよく、それはフィルム100によって完全に取り囲まれている。

他のある実施態様において、第一送達媒体は、複数のフィルム層を含むことができる。例えば、二つのフィルムが互いに少なくとも部分的に面同士で係合して(partial face-to-face engagement)位置付けられてもよい。フィルムの一方又は双方が粘膜付着性であってもよい。第二送達媒体は、フィルムの間に位置付けられてもよい。例えば、図2に示すように、送達媒体10は、第一フィルム層300と、第二フィルム層400とを含むことができる。フィルム層300とフィルム層400は、互いに部分的に面同士で係合して位置付けられてもよい。第二送達媒体200は、フィルム層300とフィルム層400との間に位置してもよい。フィルム層300とフィルム層400は、面同士の係合に沿って互いに融着されても融合されてもよく、それによって、第二送達媒体を完全に取り囲んでいる。特に、フィルム層は、ヒートシール可能であってもよい。

20

他のある実施態様において、第一送達媒体は、その中に空隙領域を有する粘膜付着性フィルムを備えることができる。空隙は、フィルム内に定められた閉じられた空隙又は開放空隙であってもよく、少なくとも一つの開放外面を有してもよい。例えば、開放空隙は、膜表面におけるくぼみであってもよい。空隙のサイズと形状は、異なってもよく、その中に位置すべき選ばれる第二送達媒体のサイズと形状に左右される。第二送達媒体は、粘膜組織に投与するためにフィルムにおける空隙内に位置付けられてもよい。

30

ある実施態様において、例えば、図3に図示するように、デリバリーシステム10は、フィルム100と、その中に定められた空隙500とを含むことができる。空隙500は、図3に示すように、閉じられた空隙領域であってもよい。第二送達媒体は、閉じられた空隙500内に位置付けられてもよい。例えば、図3に示すように、第二送達媒体200は、有効成分の粉末形であることができ、フィルム100の閉じられた空隙500内に位置する。

30

#### 【0007】

或はまた、図4に示すように、フィルム100は、その中に定められた開放空隙550を含むことができる。このような実施態様において、開放空隙550は、フィルム100の表面のくぼみであってもよい。このように、空隙は、一つの開放外面を有する。第二送達媒体は、開放空隙領域内に位置することができる。ある実施態様は、更に、開放空隙を覆う材料を含むことができる。食用に適し且つ水溶性であるあらゆる材料を使うことができる。例えば、下記の水溶性ポリマーのいずれもがカバーを形成する際に用いるのに適切なものである。

40

例えば、図4及び図4aに示すように、第二送達媒体200は、粘膜付着性フィルム100における開放空隙550内に位置付けられる。図4に示される開放空隙550は、あらゆる従来の経口錠剤に適切なサイズと形状を有してもよい。このような実施態様において、開放空隙の露出面が粘膜組織に対して配置されたデリバリーシステムを投与することは望ましいもの

50

である。このような投与は、第二送達媒体を粘膜組織と直接接触する状態に配置することができ、それによって、その中に含有する活性物質が組織の浸透を直ちに始めることを可能にする。その間、フィルムは、組織に付着するとともに活性物質が送達成されるようにそれと接触した状態で第二送達媒体を維持することができる。

本明細書に記載される他のある実施態様は、第二送達媒体が第一送達媒体に隣接しているデリバリーシステムを提供する。このような実施態様において、例えば、第二送達媒体は、第一送達媒体の表面に付着することができる。図5に示すように、例えば、デリバリーシステム10は、粘膜付着性フィルム100であってもよい第一送達媒体を含むことができる。粘膜付着性フィルムは、対向する上下面を有してもよい。第二送達媒体は、フィルムのいずれかの面に隣接して配置されてもよい。図5に示すように、例えば、第二送達媒体200は、フィルム100の最上面110に隣接して位置付けられてもよい。更に、第二送達媒体200は、接触点225でフィルム100の最上面110に付着されてもよい。第二送達媒体をフィルムに取り付けるために接着剤を用いることができ、これは当業者に既知である。接着剤が用いられる場合には、望ましくは、摂取可能であり且つ活性物質の性質を変えない食品グレードの接着剤である。

#### 【0008】

他のある実施態様において、第一送達媒体は、フィルムとスポンジ状材料とを含むことができる。従来のいかなるスポンジ材料も使うことができる。フィルムとスポンジ材料の一方又は双方が粘膜付着性であってもよい。スポンジ材料は、フィルムに連係して位置付けることができる。例えば、フィルムとスポンジ材料は、互いに隣接して位置付けられる別々の層であってもよく、互いに少なくとも部分的に面同士で係合していてもよい。ある実施態様において、スポンジ材料は、フィルムの前か後ろに貼付されても付着されてもよい。例えば、スポンジ材料は、フィルムの裏打ちを形成してもよい。従来のいかなる材料も、スポンジ材料をフィルムに付着するために用いることができる。更に、第二送達媒体は、フィルムに関して上述される形態のいずれにおいてもスポンジ材料と連係して位置付けられてもよい。

スポンジ材料は、活性物質の吸収を行う、例えば、吸収を増大するか又は延長することによって、あらゆる成分のリザーバを保持するためにデリバリーシステムに組み込むことができる。従って、ある実施態様において、スポンジ材料は、第二送達媒体に含有される有効成分の吸収を増強する成分を含むことができる。例えば、スポンジ材料は、pH調整剤又は身体の所望の部位に投与する際に泡立ちを生じる成分を含むことができる。

上述されるデリバリーシステムは、身体の所望の投与部位に、例えば、口腔内に位置付けられる場合、泡立つように構成されてもよい。泡立ちは、デリバリーシステムに含有される一つ又は複数の有効成分の吸収を増大することができる。特に、送達媒体の一方の食用酸(edible acid)ともう一方の塩基の存在によって泡立てることができる。例えば、食用酸は、第二送達媒体に含有される有効成分内に存在する塩基を活性化するために粘膜付着性フィルム内に含まれてもよい。他のある実施態様において、食用酸は、第二送達媒体に含有される有効成分内に存在する塩基を活性化するために、粘膜付着性フィルムに貼付されるスポンジ様材料に含まれてもよい。送達媒体が、所望の投与部位に、例えば、口腔内に位置付けられる場合、部位の水分が送達媒体を溶解させることができ、酸と塩基が反応して泡立ちを生じる。

#### 【0009】

他のある実施態様において、デリバリーシステム全体又は送達媒体の一つを、デリバリーシステムの他の部分に存在する酸又は塩基を活性化するように食用酸及び/又は塩基に浸漬することができる。例えば、スポンジ材料を食用酸に浸漬させることができ、その後、粘膜付着性フィルムの裏面に貼付することができる。第二送達媒体、例えば、塩基を含む錠剤は、第一送達媒体、即ち、フィルム/スポンジの組合せに連係させて位置付けることができる。所望の身体部位の投与の際、酸と塩基は、泡立ちを生じるように反応させることができる。他のある実施態様において、スポンジ材料を、食用酸と塩基双方に二重に浸漬させることができ、その後、デリバリーシステムに組み込むことができる。例えば

、スポンジ材料の一部を、食用酸に浸漬させることができ、残りの部分を、塩基に浸漬させることができる。酸と塩基は、投与時に泡立ちを生じるように反応する。

適切な食用酸としては、クエン酸、リン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸及びそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。適切な塩基としては、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ土類金属重炭酸塩及びそれらの組合せを含むが、これらに限定されない。

ある実施態様において、上記第一送達媒体と第二送達媒体は、消費者使用のために共に包装することができる。例えば、ある実施態様において、消費製品には、一つ以上の区画を有する容器を含むことができる。上記のデリバリーシステムのいずれも容器の区画内に収容することができる。例えば、その中に空隙を有する粘膜付着性フィルムを、1つの区画に収容することができる。上記のように、空隙は、開放空隙であってもよい。第二送達媒体、例えば、錠剤を、容器の同一区画又は第二区画に収容することができる。消費者は、包装を開けることができ、一つ又は複数の区画から二つの送達媒体を取り出すことができ、粘膜付着性フィルムの空隙に第二送達媒体を入れることができ、所望の身体部位の粘膜組織に対してそれを配置することによってデリバリーシステムを投与することができる。例えば、消費者は、口腔内にデリバリーシステムを位置付けることができる。一旦デリバリーシステムが所望の身体部位に位置付けられると、フィルムは、水分と結合するとともに粘膜組織に付着することができる。その後、活性物質が、第二送達媒体から放出するとともに粘膜組織を浸透することができる。

【0010】

#### フィルム

本明細書に記載されるデリバリーシステムに用いられるフィルムは、少なくとも一つのポリマーと極性溶媒の組合せによって、所望により、当該技術において既知の他の充填剤を含んでもよい組合せによって、製造することができる。溶媒は、水、極性有機溶媒であってもよく、エタノール、イソプロパノール、アセトン、塩化メチレン、又はそれらのあらゆる組合せを含むがこれらに限定されない。フィルムは、選ばれた注型法又は蒸着法及び制御された乾燥プロセスを用いることによって調製することができる。このようなプロセスは、2002年2月14日出願の共同譲渡された米国特許出願第10/074272号に更に詳細に記載され、米国特許出願公開第2003/0107149 A1号として公開されており、これらの開示内容は本願明細書に全体で含まれるものとする。或はまた、フィルムは、2004年5月28日に出願され、米国特許出願公開第2005/0037055 A1号として公開された、共同譲渡された米国特許出願第10/856,176号に記載されたように押出されてもよく、これらの開示内容は本願明細書に全体で含まれるものとする。

フィルムの中に含まれるポリマーは、水溶性、水膨潤性、水不溶性、又は一つ以上の水溶性か、水膨潤性か又は水不溶性ポリマーの組合せであるのがよい。ポリマーは、セルロース又はセルロース誘導体を含むのがよい。有効な水溶性ポリマーの具体例としては、ポリエチレンオキシド、フルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、トラガントゴム、グーガム、アラビアゴム、アラビアゴム、ポリアクリル酸、メタアクリル酸メチルコポリマー、カルボキシビニル共重合体、デンプン、ゼラチン、及びそれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。有効な水不溶性ポリマーの具体例としては、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びそれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

【0011】

本明細書に用いられる語句“水溶性ポリマー”及びその変形は、少なくとも部分的に水に可溶であり、望ましくは充分に又は主に水に可溶であるか、又は水を吸収するポリマーを意味する。水を吸収するポリマーは、水膨潤性ポリマーであるとしばしば言われる。本発明において有効な材料は、室温及び他の温度、例えば、室温を超える温度で水溶性又は

10

20

30

40

50

水膨潤性であるのがよい。更に、材料は、大気圧未満の圧力で水溶性又は水膨潤性であるのがよい。望ましくは、水溶性ポリマーは、水溶性又は少なくとも20質量パーセントの水を取り込む水膨潤性である。25質量パーセント以上の水を取り込む水膨潤性ポリマーも有効である。ある実施態様において、このような水溶性ポリマーから形成されるフィルムは、体液との接触時に溶解性であるように充分に水溶性であるのがよい。

フィルムに組込むのに有効な他のポリマーとしては、生分解性ポリマー、コポリマー、ブロックポリマー及びそれらの組合せが挙げられる。上記の基準を満たす既知の有効なポリマー又はポリマー分類には、ポリ(グリコール酸)(PGA)、ポリ(乳酸)(PLA)、ポリジオキサン、ポリキサレート、ポリ(-エステル)、ポリ酸無水物、ポリアセテート、ポリカプロラクトン、ポリ(オルトエステル)、ポリアミノ酸、ポリアミノカーボネート、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリ(アルキルシアノアクリレート)、及びそれらの混合物及びコポリマーがある。追加の有効なポリマーとしては、L-及びD-乳酸のステレオポリマー、ビス(p-カルボキシフェノキシ)プロパン酸とセバシン酸のコポリマー、セバシン酸コポリマー、カプロラクトンのコポリマー、ポリ(乳酸)/ポリ(グリコール酸)/ポリエチレングリコールコポリマー、ポリウレタンと(ポリ(乳酸))のコポリマー、ポリウレタンとポリ(乳酸)のコポリマー、-アミノ酸のコポリマー、-アミノ酸とカプロン酸のコポリマー、-ベンジルグルタメートとポリエチレングリコールのコポリマー、スクシネートとポリ(グリコール)のコポリマー、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシ-アルカノエート及びそれらの混合物が挙げられる。二元系及び三元系も企図される。

#### 【0012】

有効な他の個々のポリマーとしては、Medisorb及びBiodelの商標によって市販されているものが挙げられる。Medisorb材料は、デラウェア州ウィルミントンのDupont社によって市販され、“プロパン酸、2-ヒドロキシ-ポリマーとヒドロキシ-ポリマーとヒドロキシ酢酸”を含有する“ラクチド/グリコリドコポリマー”として一般的に同定される。四つのこののようなポリマーとしては、ラクチド/グリコリド100L、融点が338°-347°F(170°-175°C)の範囲にある100%のラクチドであると考えられる；ラクチド/グリコリド100L、融点が437°-455°F(225°-235°C)の範囲にある100%のグリコリドであると考えられる；ラクチド/グリコリド85/15、融点が338°-347°F(170°-175°C)の範囲にある85%のラクチドと15%のグリコリドであると考えられる；及びラクチド/グリコリド50/50、融点が338°-347°F(170°-175°C)の範囲にある50%のラクチドと50%のグリコリドのコポリマーであると考えられる、が挙げられる。

Biodel材料は、化学的に異なる種々のポリ酸無水物のファミリである。

種々の異なるポリマーを用いることができるが、フィルムに粘膜付着特性だけでなく、所望の溶解及び/又は崩壊速度を与えるポリマーを選ぶことが望まれる。特に、粘膜組織と接触した状態でフィルムを維持することが望まれる時間は、第二送達媒体に含有される活性物質の種類に左右される。ある活性物質は、粘膜組織による送達に数分しか必要としないものであるが、他の活性物質は数時間又はそれ以上までも必要とするものである。従って、ある実施態様において、上記の一つ以上の水溶性ポリマーが、フィルムを形成するために用いることができる。しかしながら、他の実施態様において、水溶性ポリマーと上で示した水膨潤性、水不溶性及び/又は生分解性であるポリマーの組合せを用いることも望ましいものである。水膨潤性、水不溶性及び/又は生分解性である一つ以上のポリマーの封入物は、水溶性ポリマーのみから形成されるフィルムより溶解又は崩壊速度が緩慢なフィルムを与えることができる。このように、フィルムは、ある有効成分の送達に望ましいものであるより長い時間、例えば、数時間まで粘膜組織に付着することができる。

#### 【0013】

例えば、ある実施態様において、フィルムは、ポリエチレンオキシド単独で又は第二ポリマー成分との組合せで含むことができる。第二ポリマーは、他の水溶性ポリマー、水膨潤性ポリマー、水不溶性ポリマー、生分解性ポリマー又はそれらのあらゆる組合せであってもよい。適切な水溶性ポリマーとしては、上で示したいずれでも挙げられるがこれらに限定されない。ある実施形態において、水溶性ポリマーには、親水性セルロースポリ

10

20

30

40

50

マー、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれてもよい。ある実施態様によれば、ポリエチレンオキシドは、ポリマー成分中約20%～100質量%、より詳しくは30%～約70質量%、更により詳しくは約40%～約60質量%の範囲にあるのがよい。ある実施態様において、一つ以上の水膨潤性、水不溶性及び/又は生分解性ポリマーが、ポリエチレンオキシドベースのフィルムに含まれてもよい。上で示した水膨潤性、水不溶性又は生分解性のポリマーのいずれも使うことができる。第二ポリマー成分は、ポリマー成分中約0%～約80質量%、より詳しくは約30%～約70質量%、更により詳しくは約40%～約60質量%の量で使うことができる。

ポリエチレンオキシドの分子量も異なってよい。ある実施態様において、フィルムの粘膜付着性を増大するために高分子量ポリエチレンオキシド、例えば、約4,000,000を望むことができる。他のある実施態様において、分子量は、約100,000～900,000、より詳しくは約100,000～600,000、更により詳しくは約100,000～300,000の範囲にあるのがよい。ある実施態様において、ポリマー成分中高分子量(600,000～900,000)と低分子量(100,000～300,000)のポリエチレンオキシドをあわせることができるものである。

所望により種々の成分と充填剤がフィルムに添加されてもよい。これらには、界面活性剤；可塑剤；多価アルコール；フィルムから酸素を放出することによってより平滑なフィルム表面を促進する消泡剤、例えば、シリコーン含有化合物；成分の分散を維持するのを援助する熱硬化性ゲル、例えば、ペクチン、カラギーナン、及びゼラチン；包接化合物、例えば、シクロデキストリン、カゴ状分子；着色剤；及び香味剤が含まれてもよいがこれらに限定されない。ある実施態様において、第二送達媒体に含有される有効成分に加えて、有効成分がフィルムに含まれてもよい。フィルムに用いるのに適切な有効成分としては、第二送達媒体に用いられる以下に記載されるいずれもが含まれる。フィルムに含有される活性物質は、第二送達媒体に含有される活性物質と同じであっても異なってもよい。

#### 【0014】

添加剤の種類の例としては、賦形剤、滑沢剤、緩衝剤、安定剤、発泡剤、顔料、着色剤、充填剤、增量剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、放出調整剤、補助剤、可塑剤、流れ促進剤、離型剤、ボリオール、顆粒剤、希釈剤、結合剤、緩衝液、吸収剤、流動促進剤、接着剤、抗付着剤、酸味料、軟化剤、樹脂、粘滑剤、溶媒、界面活性剤、乳化剤、エラストマー及びそれらの混合物が挙げられる。これらの添加剤は、一つ又は複数の有効成分と添加することができる。

有効な添加剤としては、例えば、ゼラチン、植物性タンパク質、例えば、ヒマワリタンパク質、大豆タンパク質、綿実タンパク質、ピーナツタンパク質、ブドウ種子タンパク質、ホエータンパク質、ホエータンパク質分離物、血液タンパク質、卵タンパク質、アクリル化タンパク質、水溶性多糖類、例えば、アルギン酸塩、カラギーナン、グーガム、寒天、キサンタンガム、グランゴム、アラビアゴム及び関連したゴム(ゴムガティ、ゴムカラヤ、ゴムトラガント)、ペクチン、セルロースの水溶性誘導体：アルキルセルロースヒドロキシアルキルセルロース及びヒドロキシアルキルアルキルセルロース、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、セルロースエステル及びヒドロキシアルキルセルロースエステル、例えば、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；カルボキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロースエステル、カルボキシメチルセルロース及びそれらのアルカリ金属塩；水溶性合成ポリマー、例えば、ポリアクリル酸及びポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸及びポリメタクリル酸エステル、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸フタル酸ビニル(PVAP)、ポリビニルピロリドン(PVP)、PVY/酢酸ビニルコポリマー、及びポリクロトン酸；フタル酸化ゼラチン、コハク酸ゼラチン、架橋ゼラチン、シェラック、デンブンの水溶性化学誘導体、カチオン変性アクリレート及びメタクリレート処理、例えば、第三級又は四級アミノ基、例えば、所望により四級化されていてもよい、ジエチルアミノエチル基も適切である；及び他の類似のポリマーが挙

10

20

30

40

50

げられる。

【0015】

このような增量剤は、所望により、全てのフィルム成分の質量に基づいて望ましくは約80%まで、望ましくは3%~50%の範囲にある、より望ましくは3%~20%の範囲にあるいかなる所望量で添加されてもよい。

添加剤は、更に、全てのフィルム成分の質量に基づいて望ましくは約0.02%~約3質量%、望ましくは約0.02%~約1%の濃度範囲で無機充填剤、例えば、マグネシウムアルミニウム、シリコン、チタン等の酸化物であってもよい。

添加剤の例は、更に、ポリアルキレンオキシド、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレン-プロピレングリコール、低分子量を有する有機可塑剤、例えば、グリセロール、グリセロールモノアセテート、ジアセテート又はトリアセテート、トリアセチン、ポリソルベート、セチルアルコール、プロピレングリコール、ソルビトール、ジエチルスルホコハク酸ナトリウム、トリエチルシトレイト、トリブチルシトレイト等を含む可塑剤であり、ポリマーの質量に基づいて約0.5%~約30%の範囲にある、望ましくは約0.5%~約20%の範囲にある濃度で添加される。

デンプン材料の流れ特性を改善する化合物、例えば、動物の脂肪又は野菜の脂肪、望ましくはそれらの水素添加された形で、特に室温で固体であるものが更に添加されてもよい。これらの脂肪は、望ましくは50°C以上の融点を有する。C<sub>12</sub>-、C<sub>14</sub>-、C<sub>16</sub>-、C<sub>18</sub>-、C<sub>20</sub>-及びC<sub>22</sub>-脂肪酸を有するトリ-グリセリドが好ましい。これらの脂肪は、增量剤又は可塑剤を添加せずに単独で添加することができ、単独で又はモノ-及び/又はジ-グリセリド又はホスファチド、特にレシチンと共に有利には添加することができる。モノ-及びジ-グリセリドは、望ましくは、上記脂肪の、即ち、C<sub>12</sub>-、C<sub>14</sub>-、C<sub>16</sub>-、C<sub>18</sub>-、C<sub>20</sub>-及びC<sub>22</sub>-脂肪酸を有する種類から誘導される。

脂肪、モノ-、ジ-グリセリド及び/又はレシチンの用いられる合計量は、全フィルム組成物の約5%まで、好ましくは約0.5%~約2質量%の範囲にある。

更に、二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、又は二酸化チタンを全組成物の約0.02%~約1質量%の濃度で添加することが有効であってもよい。これらの化合物は、粘着防止剤として作用する。

【0016】

レシチンは、本明細書に記載されるフィルムに用いられる1つの界面活性剤である。レシチンは、約0.25%~約2.00質量%の量で原料に含むことができる。他の表面活性剤、即ち、界面活性剤は、セチルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ICI Americas社から市販されているSpans<sup>TM</sup>及びTweens<sup>TM</sup>が挙げられるがこれらに限定されない。エトキシル化キヤスター油、例えば、BASFから市販されているCremophor(登録商標)EL)を含むエトキシル化油も有効である。Carbowax<sup>TM</sup>は、本発明において非常に有効である他の変性剤である。Tweens<sup>TM</sup>又は界面活性剤の組合せは、所望の親水-親油性バランス(“HLB”)を達成するために用いることができる。しかしながら、本発明は、界面活性剤の使用を必要とせず、本発明のフィルム又はフィルム形成組成物は、本発明の望ましい均一性特徴をなお与えつつ界面活性剤が本質的に含まなくてもよい。

他の成分には、形成の容易さとフィルムの一般的な品質に寄与する結合剤が含まれる。結合剤の限定されない例としては、デンプン、糊化前デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキソアゾリドン、及びポリビニルアルコールが挙げられる。

更に、所望により、添加剤には、溶解性増強剤、例えば、有効成分を有する包接化合物を形成する物質が含まれてもよい。このような薬剤は、非常に不溶な及び/又は不安定な活性物質の特性を改善するのに有効なものである。一般に、これらの物質は、疎水性内部の空隙及び親水性外部を有するドーナツ型の分子である。不溶な及び/又は不安定な活性物質は、疎水性空隙の中に取り付けることができ、それによって、水に可溶である包接錯体が生じる。従って、包接錯体の形成は、非常に不溶な及び/又は不安定な活性物質を水

10

20

30

40

50

に溶解させる。このような薬剤の特に望ましい例は、シクロデキストリンであり、デンプンから誘導される環状炭水化物である。しかしながら、他の類似の物質も本発明の範囲内に充分考慮される。

適切な着色剤としては、食品、医薬品及び化粧品色素(FD&C)、医薬品及び化粧品色素(D&C)、又は外部薬品及び化粧品色素(Ext.D&C)が挙げられる。これらの色素は、染料、それらの対応するレーキ、及びある種の天然着色剤及び誘導着色剤である。レーキは、水酸化アルミニウムに吸収させた染料である。

着色剤の他の例としては、既知のアゾ染料、有機又は無機顔料、又は天然由来の着色剤が挙げられる。無機顔料、例えば、オキシド又は鉄又はチタンが好ましく、これらのオキシドは、全ての成分の質量に基づいて、約0.001～約10%、好ましくは約0.5～約3%の範囲にある濃度で添加される。

#### 【0017】

香味剤は、天然及び合成の香味液より選ぶことができる。このような薬剤の具体例としては、揮発性油、合成香味油、香味芳香族化合物、油、液体、植物由来のオレオレジン又はエキス、葉、花、果実、幹及びそれらの組合せが挙げられる。限定されない代表例としては、ミント油、ココア、及びシトラス油、例えば、レモン、オレンジ、ブドウ、ライム及びグレープフルーツ及びリンゴ、洋梨、桃、ブドウ、イチゴ、キイチゴ、チェリー、プラム、パイナップル、アプリコット又は他の果実香味を含む果実エッセンスが挙げられる。

他の有効な香味剤としては、アルデヒド及びエステル、例えば、ベンズアルデヒド(チェリー、アーモンド)、シトラール、即ち、アルファシトラル(レモン、ライム)、ネラール、即ち、ベータ-シトラール(レモン、ライム)、デカナール(オレンジ、レモン)、アルデヒドC-8(シトラス果実)、アルデヒドC-9(シトラス果実)、アルデヒドC-12(シトラス果実)、トリルアルデヒド(チェリー、アーモンド)、2,6-ジメチルオクタノール(熟していない果実)、2-ドデセナール(シトラス、マンダリン)、及びそれらの組合せ等が挙げられる。

甘味剤は、以下の限定されない例より選ぶことができる：グルコース(コーンシロップ)、デキストロース、転化糖、フルクトース及びそれらの組合せ；サッカリン及び種々の塩、例えば、ナトリウム塩；ジペプチド甘味剤、例えば、アスパルテーム；ジヒドロカルコン化合物、グリシリジン；ステビア・レバウジアナ(*Stevia Rebaudiana*)(ステビオシド)；スクロースのクロロ誘導体、例えば、スクラロース；糖アルコール、例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール等。水素添加されたデンプン加水分解物及び合成甘味剤3,6-ジヒドロ-6-メチル-1-1-1,2,3-オキサチアジン-4-オン-2,2-ジオキシド、特にカリウム塩(アセスルファムK)、及びそれらのナトリウム及びカルシウム塩、及び天然の強力甘味剤、例えば、羅漢果も企図される。他の甘味剤も用いることができる。

消泡成分及び/又は脱泡成分も、フィルムにおいて用いることができる。これらの成分は、フィルム-成形組成物から空気、例えば、封入空気を除去するのを援助する。このような封入空気によって、不均質膜が生じ得る。シメチコンは、一つの特に有効な消泡剤及び/又は脱泡剤である。しかしながら、本発明は、そのように限定せず、他の消泡剤及び/又は脱泡剤も適切に用いることができる。

#### 【0018】

関連物質として、シメチコン及び関連した薬剤を高密度化のために使うことができる。より詳しくは、このような薬剤は、ボイド、空気、水分、及び類似の望まれていない成分の除去を容易にすることができる、それによって、より密度の高い、従って、より均一なフィルムを与える。この機能を行う薬剤又は成分は、高密度化又は高密度化剤と呼ぶことができる。上記のように、封入空気又は望まれていない成分によって、不均質膜が生じ得る。

シメチコンは、一般に、乳児におけるガス又は疝痛の治療として医療分野において用いられる。トリメチルシロキシ末端プロッキング単位安定化されるポリジメチルシロキサンの反復単位を含有する完全メチル化線状シロキサンポリマーと、二酸化ケイ素の混合物で

10

20

30

40

50

ある。通常は、90.5-99%のポリメチルシロキサンと4-7%の二酸化ケイ素を含有する。混合物は、水に不溶である灰色の半透明の粘性流体である。

水に分散する場合、シメチコンは、表面全体に拡散し、低表面張力の薄膜が生じる。このようにして、シメチコンは、溶液に位置する空気の泡、例えば、発泡の表面張力を低下させ、それらの崩壊が引き起こされる。シメチコンの機能は、水中の油とアルコールの二重作用に似ている。例えば、油性溶液において、油性液が水溶液と比較してより軽い密度を有することから、いかなる封入気泡も、表面上に上がって、より迅速に且つ容易に消える。一方、アルコール/水混合物は、水密度を低下させるだけでなく、水の表面張力を低下させることが既知である。それで、この混合物溶液の内部に封入されいかなる気泡も容易に消散する。シメチコン溶液は、これらの利点のどちらも示す。それは、水溶液内部に封入したあらゆる気泡の表面エネルギーを下げるだけでなく、水溶液の表面張力を下げる。このユニークな機能性の結果として、シメチコンは、生理的過程(胃におけるアンチガス)だけでなく、製品から気泡の除去を必要とする外部過程のいずれにも使用し得る優れた泡消特性を有する。

フィルムにおける気泡の形成を防止するために、混合工程は減圧下で行うことができる。しかしながら、混合工程が完了し、フィルム溶液が通常大気条件に戻されるとすぐに、空気は、混合物に再導入されるか又は接触する。多くの場合、小さい気泡は、更にまたこのポリマー粘稠溶液内部に封入される。シメチコンがフィルム成形組成物に取り込まれると、気泡の形成が実質的に減少するか又はなくなる。

シメチコンは、約0.01質量パーセント～約5.0質量パーセント、より望ましくは約0.05質量パーセント～約2.5質量パーセント、最も望ましくは約0.1質量パーセント～約1.0質量パーセントの量で消泡剤としてフィルム成形混合物に添加することができる。

所望により、上で言及した共同譲渡された米国特許出願第10/074272号及び同第10/856,176号に記載される他のいかなる成分もまた、本明細書に記載されるフィルムに含まれてもよい。

### 【0019】

#### 有効成分

上記のように、第二送達媒体は、一つ以上の有効成分を含むことができる。第二送達媒体に含有される有効成分としては、医薬用及び化粧用の活性物質、薬剤、薬物、タンパク質、抗原又はアレルゲン、例えば、ブタクサ花粉、胞子、微生物、種子、うがい薬成分、香味剤、芳香剤、酵素、防腐剤、甘味剤、着色剤、スパイス、ビタミン及びそれらの組合せが挙げられてもよいがこれらに限定されない。ある実施態様において、有効成分は、胃腸経路を経て投与される場合に吸收が悪いか又は分解を示す物質であってもよい。このような活性物質には、特に、薬剤、例えば、インスリンが含まれる。

様々な薬剤、生物活性物質及び医薬組成物が本発明の剤形に含まれてもよい。有効な薬剤の例としては、ace阻害剤、抗狭心薬、抗不整脈、抗喘息薬、抗コレステロール血症剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗痙攣剤、抗うつ剤、抗糖尿病薬、下痢止め剤、解毒剤、抗ヒスタミン薬、抗高血圧薬、抗炎症剤、抗脂質剤、抗躁病薬、抗嘔吐薬、抗卒中薬、抗甲状腺剤、抗腫瘍薬、抗ウイルス薬、ざ瘡薬、アルカロイド、アミノ酸製剤、鎮咳薬、抗尿酸血症剤、抗ウイルス薬、同化剤、全身系及び非全身系抗感染剤、抗新生物薬、抗パーキンソン病薬、抗リウマチ薬、食欲刺激薬、生物学的修飾物質、血液調節薬、骨代謝調節薬、心臓血管作動薬、中枢神経系刺激薬、コリンエステラーゼ阻害剤、避妊薬、充血除去剤、栄養補助食品、ドーパミン受容体作動薬、子宮内膜症管理薬剤、酵素、勃起障害治療薬、妊娠促進薬、胃腸薬、ホメオパシー、ホルモン、高カルシウム血症及び低カルシウム血症管理薬剤、免疫調節薬、免疫抑制薬、片頭痛治療剤、乗り物酔い薬、筋弛緩剤、肥満管理薬剤、骨粗鬆症治療剤、分娩促進薬、副交感神経抑制薬、副交感神経作動薬、プロスタグランジン、精神治療薬、呼吸器系疾患治療薬、鎮静薬、禁煙補助剤、交感神経抑制剤、振戦治療薬、尿路薬剤、血管拡張剤、緩下薬、制酸剤、イオン交換樹脂、解熱剤、食欲抑制剤、去痰剤、抗不安薬、抗潰瘍薬、抗炎症性物質、冠動脈拡張薬、末梢血管拡張薬、向精神薬、刺激薬、抗高血圧症薬、血管収縮薬、片頭痛治療薬、抗生物質、精神安定薬、抗精神病薬

10

20

30

40

50

、抗癌剤、抗凝血剤、抗血栓剤、催眠剤、制吐剤、制嘔吐剤、鎮痙剤、神経筋薬剤、血糖上昇薬、血糖降下薬、甲状腺製剤、抗甲状腺製剤、利尿剤、抗痙攣薬、テリン弛緩薬、抗肥満薬、赤血球生成薬、喘息治療薬、鎮咳剤、粘液溶解薬、DNA及び遺伝子修飾薬、及びそれらの組合わせが挙げられる。

本発明に用いるように企図された有効成分を投薬する例としては、制酸剤、H<sub>2</sub>-拮抗薬、及び鎮痛剤が挙げられる。例えば、制酸薬は、炭酸カルシウム単独で又は水酸化マグネシウム及び/又は水酸化アルミニウムと組合わせて用いて調製することができる。更に、制酸剤は、H<sub>2</sub>-拮抗薬と組合わせて用いることができる。

#### 【0020】

鎮痛剤としては、アヘン剤及びアヘン誘導体、例えば、オキシコドン(Oxycontin(登録商標)として入手できる)、イブプロフェン、アスピリン、アセトアミノフェン、及び所望によりカフェインを含んでもよいそれらの組合わせが挙げられる。

本発明に用いられる他の好ましい有効成分のための他の好ましい薬剤としては、下痢止め薬、例えば、イモジウムAD、抗ヒスタミン剤、鎮咳薬、充血除去剤、ビタミン、及び気分転換剤が挙げられる。風邪、疼痛、熱、咳、うっ血、鼻水及びアレルギーに用いられる普通薬、例えば、アセトアミノフェン、マレイン酸クロルフェニラミン、デキストロメトルファン、ブソイドエフェドリンHCl及びジフェンヒドラミンが単独で又は組合わせて本発明のフィルム組成物に含まれてもよい。

また、抗不安剤、例えば、アルプラゾラム(Xanax(登録商標)として入手できる)；抗精神病薬、例えば、clozopin(Clozaril(登録商標)として入手できる)及びハロペリドール(Haldol(登録商標)として入手できる)；非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)、例えば、ジシクロフェナクス(dicyclofenacs)(Voltaren(登録商標)として入手できる)及びエトドラク(Lodine(登録商標)として入手できる)、抗ヒスタミン剤、例えば、ロラタジン(Claritin(登録商標)として入手できる)、アステミゾール(Hismanal(登録商標)として入手できる)、ナブメトン(Relefen(登録商標)として入手できる)、及びクレマスチン(Tavist(登録商標)として入手できる)；制吐剤、例えば、塩酸グラニセトロン(Kytril(登録商標)として入手できる)及びナビロン(Cesamet<sup>TM</sup>として入手できる)；気管支拡張薬、例えば、Bentolin(登録商標)、硫酸アルブテロール(Proventil(登録商標)として入手できる)；抗うつ剤、例えば、塩酸フルオキセチン(プロザック(登録商標)として入手できる)、塩酸セルトラリン(Zoloft(登録商標)として入手できる)、及び塩酸パロキシチン(Paxil(登録商標)として入手できる)；抗片頭痛薬、例えば、Imigra(登録商標)、ACE-阻害剤、例えば、エナラブリラート(Vasotec(登録商標)として入手できる)、カプトプリル(Capoten(登録商標)として入手できる)及びリシノプリル(Zestril(登録商標)として入手できる)；抗アルツハイマー薬、例えば、ニセルゴリン；及びCa<sup>2+</sup>-拮抗薬、例えば、ニフェジピン(Procardia(登録商標)及びAdalat(登録商標)として入手できる)、及び塩酸ベラパミル(Calan(登録商標)として入手できる)が本明細書に用いるように企図される。

勃起障害治療薬としては、陰茎に血流を促進するための薬剤や自律神経活性を引き起こすための薬剤、例えば、副交感神経活性(コリン作動性)を増大させる薬剤や交感神経活性(アドレナリン作動性)を低下させる薬剤が挙げられるがこれらに限定されない。有効な限定されない薬剤としては、シルデナフィル、例えば、Viagra(登録商標)、タadalafil、例えば、Cialis(登録商標)、バルデナフィル、アポモルフィン、例えばUprima(登録商標)、塩酸ヨヒンビン、例えば、Aphrodyne(登録商標)、及びアルプロスタジル、例えば、Caverject(登録商標)が挙げられる。

#### 【0021】

本発明に企図されるよく知られているH<sub>2</sub>-拮抗薬としては、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン(nizatidine)、エプロチジン、ミフェンチジン、ロキサチジン、ピサチジン(pisatidine)及びアセロキサチジン(aceroxatidine)が挙げられる。

制酸活性成分としては、以下の化合物：水酸化アルミニウム、アミノ酢酸水酸化アルミニウム、アミノ酢酸、リン酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウム炭酸ナトリウム、重炭酸塩、アルミニ酸ビスマス、炭酸ビスマス、次炭酸ビスマス、次没食子酸ビスマス、

10

20

30

40

50

次硝酸ビスマス、次サリチル酸ビスマス、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、クエン酸イオン(酸又は塩)、アミノ酢酸、アルミニン酸マグネシウム硫酸塩水和物、マグアルドレート、ケイ酸アルミニン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、マグネシウムグリシネート、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、乳固体分、アルミニウム一塩基性又は二塩基性リン酸カルシウム、リン酸カルシウム、重炭酸カリウム、酒石酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ケイ酸アルミニン酸マグネシウム、酒石酸及び塩が挙げられるがこれらに限定されない。

本発明に使われる医薬的に活性な薬剤には、アレルゲン又は抗原、例えば、草、木、又はブタクサからの植物花粉；動物鱗屑、ネコ及び他の毛皮をもつ動物の皮膚と毛から抜け落ちる小さい薄片；昆虫、例えば、イエダニ、ミツバチ、及びスズメバチ；及び薬剤、例えば、ペニシリンが含まれてもよいが、これらに限定されない。

抗酸化剤もまた、特に活性物質が感光性である場合、活性物質の分解を予防するためにフィルムに添加することができる。

化粧品の活性物質には、メントール、他の香味剤又は芳香剤のような気分転換化合物、特に口腔衛生に用いられるものだけでなく、歯科及び経口洗滌に用いられる活性物質、例えば、四級アンモニウム塩基が含まれてもよい。香味剤の効果は、酒石酸、クエン酸、バニリン等の調味料を用いて増強することができる。

本明細書に示される活性物質のいずれもが、2002年10月11日出願の“Uniform Films For Rapid Dissolve Dosage Form Incorporating Taste-Masking Compositions”と称する国際特許出願第PCT/US02/32594号、WO2003/030883として公開された明細書(2002年9月27日出願の同じ名称の米国仮出願第60/414,276号に対する優先権を主張している)に示されるように、フィルムに取り込む前に味を覆い隠すことができ、これらのいずれの開示内容も本願明細書に全体で含まれるものとする。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0022】

【図1】本発明の実施態様によるデリバリーシステムの断面図である。

【図2】本発明の他の実施態様によるデリバリーシステムの断面図である。

【図3】本発明の他の実施態様によるデリバリーシステムの断面図である。

【図4】本発明の他の実施態様によるデリバリーシステムの平面図である。

【図4a】図4のライン4a-4aに沿って切った断面図である。

【図5】本発明の他の実施態様によるデリバリーシステムの側面図である。

10

20

30

【図 1】

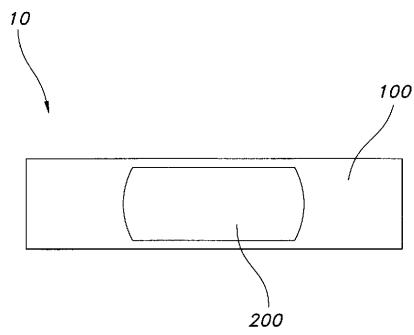


FIG. 1

【図 2】

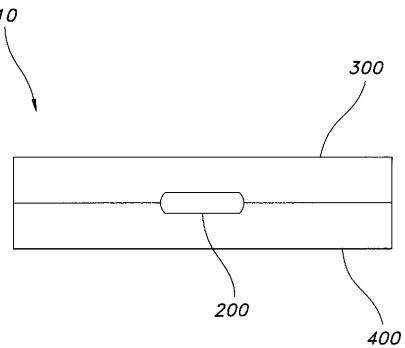


FIG. 2

【図 3】

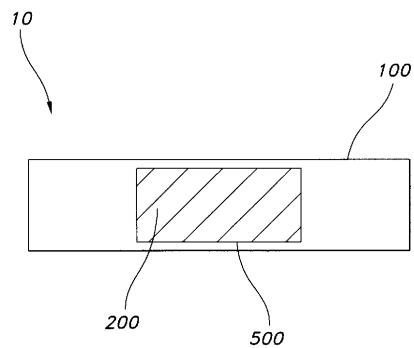


FIG. 3

【図 4】

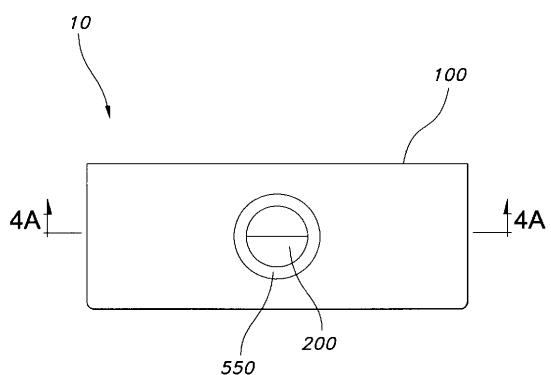
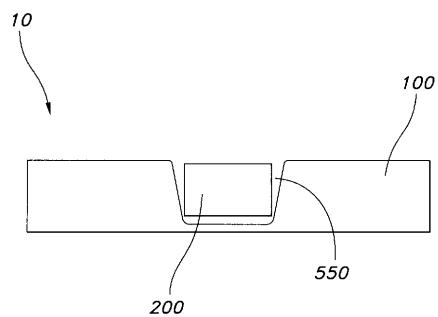


FIG. 4

【図 4A】



【図 5】

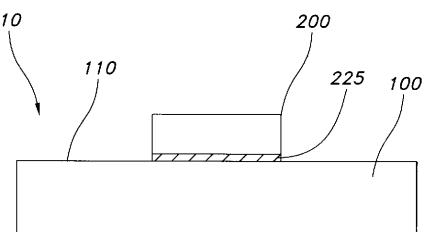


FIG. 4A

FIG. 5

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/001337
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/00		
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) <b>A61K</b>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) <b>EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 154 317 A (RUSSELL HIGHAM STANLEY) 4 June 1969 (1969-06-04)  page 1, lines 51-64 page 2, lines 40-110 page 3, lines 7-48 page 3, line 104 – page 4, line 6 page 6, lines 7-15 figures	1-5, 9, 11-14, 17-21, 23-27
X	US 2005/214251 A1 (POHL RODERIKE [US] ET AL) 29 September 2005 (2005-09-29)  page 1, paragraph 10 page 5, paragraph 60-63 claims 1,2,8,9	1, 4, 7-11, 13, 14, 19, 20
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" 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 "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  <b>14 January 2008</b>		Date of mailing of the international search report  <b>21/01/2008</b>
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <b>VAN DE WETERING, P</b>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2007/001337
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Relevant to claim No.	
X	WO 01/68452 A (STANELCO FIBRE OPTICS LTD [GB]; DRAISEY ALLAN [GB]; RENCOURT RICHARD M) 20 September 2001 (2001-09-20)  page 1, lines 12-16 page 2, lines 1-15 page 3, lines 20-29 figure 1 claims 1,2	1-9,13, 15, 19-22, 24,27
X	EP 0 250 187 A (JOHNSON & JOHNSON PROD INC [US]) 23 December 1987 (1987-12-23)  page 2, lines 6-13 page 3, lines 11-27 page 4, lines 14-27 page 4, line 51 - page 6, line 25; example 1 page 10; example 5 claims 1,2,4,6-9	1,4, 6-13,19, 20,28
X	WO 2004/060298 A (SARNOFF CORP [US]; FRIEND DAVID R [US]; LEVINE AARON W [US]; ZIEGLER K) 22 July 2004 (2004-07-22)  page 2, paragraphs 6,8 page 3, paragraph 9 page 4, paragraphs 14,16,17 page 5, paragraph 20 claims 1-3	1-4, 6-11,13, 19,20
X	WO 03/030883 A (KOSMOS PHARMA [US]; FUISZ RICHARD C [US]; YANG ROBERT K [US]; MYERS GA) 17 April 2003 (2003-04-17)  page 3, lines 29-32 page 5, lines 25-34 claims 1,12-18,37,39,44	1-4,9, 13,19,20
X	US 2001/006677 A1 (MCGINITY JAMES W [US] ET AL) 5 July 2001 (2001-07-05)  page 3, paragraph 40 page 4, paragraphs 43,49 figures 3a,b examples 3A,3D,4	1,4,6,7, 9,12,13, 16,19,20
	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2007/001337
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EIAMTRAKARN S ET AL: "Gastrointestinal mucoadhesive patch system (GI-MAPS) for oral administration of G-CSF, a model protein"            BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB,            vol. 23, no. 1,            1 January 2002 (2002-01-01), pages            145-152, XP004322629            ISSN: 0142-9612            abstract            page 146, column 1, paragraph 3            page 146, column 2, paragraphs 2,3            page 151, column 1, paragraph 2</p> <p>-----</p> <p>US 6 391 294 B1 (DETTMAR PETER WILLIAM [GB] ET AL) 21 May 2002 (2002-05-21)            column 7, lines 43-65            column 15; example 28</p> <p>-----</p> <p>WO 2006/039264 A (MONOSOLRX LLC [US];            FUISZ RICHARD C [US]; FUISZ JOSEPH M [US];            MYERS G) 13 April 2006 (2006-04-13)            page 1, line 22 - page 2, line 10            page 4, lines 19-31            page 9, lines 21-29            figures 2-6            examples            claims 8,9,11,14,15,27-30,35</p> <p>-----</p>	1,4, 9-11,13, 16,19,20
X		1,4,19, 20
P,X		1-11,15, 16,19-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2007/001337

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
GB 1154317	A	04-06-1969	NONE			
US 2005214251	A1	29-09-2005	US	2007235365 A1		11-10-2007
WO 0168452	A	20-09-2001	AU EE EP US	4085601 A 200200526 A 1263651 A1 2003009879 A1	24-09-2001 15-04-2004 11-12-2002 16-01-2003	
EP 0250187	A	23-12-1987	AU CA DE DE GR IE JP JP JP JP JP NZ PH US ZA	7415587 A 1297408 C 3787573 D1 3787573 T2 870935 A1 61785 B1 2706064 B2 8253414 A 2540332 B2 63019152 A 220573 A 24845 A 4713243 A 8704294 A	17-12-1987 17-03-1992 04-11-1993 10-02-1994 19-10-1987 30-11-1994 28-01-1998 01-10-1996 02-10-1996 26-01-1988 28-11-1989 30-10-1990 15-12-1987 25-01-1989	
WO 2004060298	A	22-07-2004	AU CN EP JP	2003303633 A1 1708292 A 1578407 A2 2006514058 T	29-07-2004 14-12-2005 28-09-2005 27-04-2006	
WO 03030883	A	17-04-2003	CA EP JP	2473970 A1 1458367 A1 2005536443 T	17-04-2003 22-09-2004 02-12-2005	
US 2001006677	A1	05-07-2001	NONE			
US 6391294	B1	21-05-2002	AT AU AU BR CA CN DE DE EP ES WO GB HU JP PL	244562 T 737714 B2 8738998 A 9811245 A 2301165 A1 1267216 A 69816307 D1 69816307 T2 1007015 A1 2198062 T3 9909962 A1 2328443 A 0003602 A2 2001513549 T 338701 A1	15-07-2003 30-08-2001 16-03-1999 18-07-2000 04-03-1999 20-09-2000 14-08-2003 27-05-2004 14-06-2000 16-01-2004 04-03-1999 24-02-1999 28-03-2001 04-09-2001 20-11-2000	
WO 2006039264	A	13-04-2006	AU CA EP	2005292271 A1 2581851 A1 1799453 A1	13-04-2006 13-04-2006 27-06-2007	

---

フロントページの続き

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(74)代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 フィズ リチャード シー

アメリカ合衆国 ヴァージニア州 22101 マクリーン ラングレー レーン 1127

F ターム(参考) 4C076 AA81 BB22