

(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2004-501958

(P2004-501958A)

(43) 公表日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70	A 6 1 K 9/70 4 0 1	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/42	A 6 1 K 47/42	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2002-506707 (P2002-506707)	(71) 出願人	300005035 エルテーエス ローマン テラピーージス テーマ アーゲー
(86) (22) 出願日	平成13年6月22日 (2001. 6. 22)		
(85) 翻訳文提出日	平成14年12月27日 (2002. 12. 27)		
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/007051		ドイツ連邦共和国 5 6 6 2 6 アンダーナッ ハ、ローマンシュトラーセ 2
(87) 国際公開番号	W02002/002085	(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司
(87) 国際公開日	平成14年1月10日 (2002. 1. 10)		
(31) 優先権主張番号	100 32 456.8	(72) 発明者	フォン ファルケン-ハウゼン, クリスチ ヤン
(32) 優先日	平成12年7月4日 (2000. 7. 4)		ドイツ連邦共和国 5 3 3 4 0 メッケン ハイム、メルラー リンク 7
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(72) 発明者	クルンメ, マーカス
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) , AU, BR, CA, CN, CZ, HU, I L, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, US, ZA		ドイツ連邦共和国 5 6 5 6 7 ノイヴィ ート、フェルトキルヒャー シュトラーセ 4 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔または体腔内で有効成分を放出するための迅速分解性投与可能剤形

(57) 【要約】

本発明は、水性溶媒中で迅速に分解または溶解し、口腔、身体開口部または体腔において有効成分を迅速に放出するのに用いる、とりわけ扁平な投与可能剤形に関する。この投与可能剤形は、少なくとも1種の有効成分に加えて、基体の形態をした少なくとも1種の水溶性ポリマーを含有するマトリックスを含み、ポリマーマトリックスに空間または空洞が設けられており、その内容物が、マトリックスの集合状態に関して異なっていることを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

特にシート状であり、口腔、身体開口部または体腔において迅速に有効成分を放出すべく水性環境において迅速に崩壊または溶解し、基体として 1 種または 2 種以上の水溶性ポリマーを含むマトリックスを含み、および少なくとも 1 種の有効成分を含む投薬形態であって、該投薬形態に、ポリマーマトリックス中に存在する空間または空洞が提供され、それらの内容物が、該マトリックスとは、集合状態について異なっていることを特徴とする、前記投薬形態。

【請求項 2】

空間または空洞が、マトリックス中に、互いに孤立して、好ましくは気泡の形態で存在していることを特徴とする、請求項 1 に記載の投薬形態。 10

【請求項 3】

空間または空洞が互いにつながっており、好ましくはマトリックス中に入り込むチャンネルシステムを形成していることを特徴とする、請求項 1 に記載の投薬形態。

【請求項 4】

空間または空洞が、ガス、ガス混合物または好ましくは空気で充填されていることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項 5】

空間または空洞が、液体または液体混合物で充填されており、該 1 種または 2 種以上の液体がマトリックス材料とは非混和性であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の投薬形態。 20

【請求項 6】

液体または液体混合物が、1 種または 2 種以上の有効成分を含むことを特徴とする、請求項 5 に記載の投薬形態。

【請求項 7】

空間または空洞が、投薬形態の総容積の比率として、5 ~ 98 %、好ましくは 50 ~ 80 % の総容積を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項 8】

投薬形態の空間または空洞が、製造後の状態において有効成分を含まないことを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の投薬形態。 30

【請求項 9】

投薬形態のマトリックスが、固化した泡であることを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項 10】

投薬形態の表面が平坦でないまたは不規則な形状、好ましくは波形または浮き彫り状の形状を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項 11】

マトリックスのポリマー内容が、フィルム形成性で水溶性の、1 種または 2 種以上の合成または部分合成ポリマーまたは天然のバイオポリマーから本質的になり、該ポリマーが、好ましくは、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポリアクリレートおよびポリビニルピロリドン、およびさらに植物または微生物由来の水溶性多糖類、特にプルラン、キサンタン、アルギネート、デキストラン、寒天、ペクチンおよびカラギーナン、およびタンパク質、好ましくはゼラチン、カゼイン塩または他のゲル形成タンパク質またはタンパク質加水分解物を含む群から選択されたものであり、特に好ましいセルロース誘導体が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびメチルセルロースであることを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の投薬形態。 40

【請求項 12】

好ましくはウェハの形態であり、投薬形態の厚さが好ましくは 50 μm ~ 5 mm、特に好ましくは 0.5 ~ 1 mm であることを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の投 50

薬形態。

【請求項 13】

マトリックスおよび/または空間または空洞が、賦形剤または添加剤、好ましくは界面活性剤またはガス発生物質を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項 14】

口腔、身体開口部または体腔において迅速に有効成分を放出すべく水性環境において迅速に崩壊または溶解し、基体として 1 種または 2 種以上のポリマーを含むマトリックスを含み、および少なくとも 1 種の有効成分を含み、ポリマーマトリックス中に存在する空間または空洞が提供され、それらの内容物が、該マトリックスとは集合状態について異なっている、シート状経口投薬形態の製造方法であって、以下の作業工程：

- a) 少なくとも 1 種の水溶性のフィルム形成性ポリマーと、少なくとも 1 種の有効成分とを含む溶液または分散体を調製する工程、
 - b) 必要に応じて事前に泡安定化剤を添加後、ガスまたはガス混合物の導入、またはガスの化学的生成、または溶解されたガスの減圧により、溶液または分散体を発泡させる工程、
 - c) 被覆基材上にこの溶液または分散体を広げる工程、
 - d) 乾燥および溶媒の除去により、空洞含有フィルムを固化する工程、
- を特徴とする、前記方法。

【請求項 15】

口腔、身体開口部または体腔において迅速に有効成分を放出すべく水性環境において迅速に崩壊または溶解し、基体として 1 種または 2 種以上のポリマーを含むマトリックスを含み、および少なくとも 1 種の有効成分を含み、ポリマーマトリックス中に存在する空間または空洞が提供され、それらの内容物が、該マトリックスとは集合状態について異なっている、シート状経口投薬形態の製造方法であって、以下の作業工程：

- a) 少なくとも 1 種の水溶性のフィルム形成性ポリマーと少なくとも 1 種の有効成分とを含む溶液または分散体を調製する工程、
 - b) 前記溶液または分散体の調整に用いた溶媒とは非混和性の疎水性溶媒を添加し、細かく分散された小滴の形態の該疎水性溶媒を含有するエマルジョンを調製する工程、
 - c) 被覆基材上にこの溶液または分散体を広げる工程、
 - d) 乾燥および溶媒の除去により空洞を形成しながら、フィルムを固化する工程、
- を特徴とする、前記方法。

【請求項 16】

口腔、身体開口部または体腔において迅速に有効成分を放出すべく水性環境において迅速に崩壊または溶解し、基体として 1 種または 2 種以上のポリマーを含むマトリックスを含み、および少なくとも 1 種の有効成分を含み、ポリマーマトリックス中に存在する空間または空洞が提供され、それらの内容物が、該マトリックスとは集合状態について異なっている、シート状経口投薬形態の製造方法であって、以下の作業工程：

- a) 少なくとも 1 種の水溶性のフィルム形成性ポリマーと少なくとも 1 種の有効成分とを含む溶液または分散体を調製する工程、
 - b) ガスを発生することができる賦形剤または賦形剤の組合せを添加する工程、
 - c) 被覆基材上にこの溶液または分散体を広げる工程、
 - d) 乾燥および溶媒の除去により空洞を形成しながら、フィルムを固化する工程、
- を特徴とする、前記方法。

【請求項 17】

口腔、身体開口部または体腔において迅速に有効成分を放出すべく水性環境において迅速に崩壊または溶解し、基体として 1 種または 2 種以上のポリマーを含むマトリックスを含み、および少なくとも 1 種の有効成分を含み、ポリマーマトリックス中に存在する空間または空洞が提供され、それらの内容物が、該マトリックスとは集合状態について異なっている、シート状経口投薬形態の製造方法であって、以下の作業工程：

a) 少なくとも1種の水溶性のフィルム形成性ポリマーと、少なくとも1種の有効成分とを含むポリマー含有溶解物(熱溶解物)を調製する工程、
 b) 必要に応じて事前に泡安定化剤を添加後、ガスまたはガス混合物の導入、またはガスの化学的生成、または溶解されたガスの減圧により、溶解物を発泡させる工程、
 c) 被覆基材上に前記溶解物を広げる工程、
 d) 冷却によりフィルムを固化する工程、
 を特徴とする、前記方法。

【請求項18】

工程c)およびd)が、以下の工程c)およびd)：

c) 溶液または分散体から、または溶解物から開始し、ブロックの形態のポリマーマトリックスを製造する工程、
 d) シート状形態を得るために固化したブロックをカッティングする工程、
 によって置換または変更されていることを特徴とする、請求項14～17のいずれかに記載の方法。 10

【請求項19】

請求項1～13のいずれかに記載の投薬形態または14～18に記載の方法の1つからのプロセス生成物の、口腔における薬学的有効成分の投与への使用。

【請求項20】

請求項1～13のいずれかに記載の投薬形態または14～18に記載の方法の1つからのプロセス生成物の、薬学的有効成分のヒトまたは動物への直腸、膣または鼻腔内投与への使用。 20

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、水性環境で迅速に崩壊し、口腔または他の身体開口部または体腔における有効成分の迅速な放出を可能にし、基体として水溶性ポリマーベースのマトリックスを有する、特に経口投与形態の、好ましくはシート状の投薬形態に関する。本発明は特に、ウェハの形態の、前記のタイプの投薬形態に関する。本発明はまた、かかる投薬形態の製造方法をも含む。

【0002】

口腔内で有効成分を放出し、それらが次に口腔粘膜を介して吸収される薬学的投薬形態、例えば口内錠または舌下錠は、多くの点で有利である。それらは、例えば嚥下に関する問題のために、他の経口薬剤形態を摂取するのが困難なある種の患者への医薬の経口投与を容易にする。口腔粘膜からの吸収は胃腸管の通過を回避するので、迅速な作用の開始および有効成分の幅広い利用が確保される。前記利点はまた、膣、直腸および鼻腔内投与形態にも当てはまる。 30

【0003】

上述の特徴を有する好適な経口薬剤形態としては、舌下錠または口内錠の他に、シート状、ウェハ状投薬形態(ウェハと呼ぶ)もある。それらの厚さは薄く、迅速な崩壊または溶解が可能なので、それらは、特に口腔内における医薬および他の有効成分の迅速な放出によって特徴付けられる。かかるウェハ状薬剤形態は、通常、例えばある種のセルロース誘導体などの、フィルム形成性の水溶性ポリマーによって構成される。 40

【0004】

水または唾液に接触すると、該ポリマーは溶解し、薬剤形態は崩壊し、その中に存在する有効成分を放出する。有効成分の放出の開始およびタイムコースは、薬剤形態の(ウェハの)厚さに大きく依存する。それが薄ければ、溶媒がより早く薬剤形態の内部領域に浸入できるので、水性環境では崩壊はより迅速に進行する。他方で、かかる薬剤形態(ウェハ)は、それらの意図された機能、つまり有効成分の送達を充足することができるように、ある厚さを有していなければならない。

【0005】

従って、かかる投薬形態の厚さは、それらが含有し、放出しようとする有効成分の性質お 50

よび量により実質的に決定される。厚さが増加すると、ウェハの崩壊または溶解は、それに対応して遅くなる。厚いウェハは特に、そのシート状の平滑な形態および遅延された崩壊のため、口蓋または口腔粘膜の他の面に貼り付き、強固に接着性となる傾向があるが、比較的薄い厚さのものもそうである。これは、ポリマー層の表面が溶解し、粘着性で粘性のフィルムを形成することが原因である。

【0006】

これらの薬剤形態が口蓋および口腔粘膜の他の表面に強固に接着するようになるという特性は、関係する者または患者に不快な感覚を生じさせ得る。つまり、これらのウェハにより生じる口の感触は不快であり、または違和感があり、従って、改善を要する。

【0007】

EP 0 450 141 B2には、経口摂取後に唾液との接触により迅速に溶解する薬剤の投与のための担持材料が開示されている。この担持材料は、多孔性の脱水した骨格構造 (porous dehydrated skeletal structure) を有し、特にタンパク質および多糖類をベースにしている。脱水により生成された空洞は、液体有効物質の取り込みに用いられる。記載されたゼラチン/多糖類担持体もまた、ウェハの形態で用いることができる。貼り付く傾向を軽減するための方策は提供されていないが、このリスクは存在する。なぜなら、脱水担持材料は、最終的には唾液との接触により再水和され、従って粘着性の表面を獲得するからである。

【0008】

本発明の目的は、従って、投薬形態、特に上述のタイプの経口投薬形態であって、シート状の迅速崩壊性投薬形態の既知の利点を示し、さらに、口腔粘膜に貼り付く傾向または接着する傾向が軽減され、従って、改善された口の感触によって特徴づけられる投薬形態を提供することにある。

【0009】

この目的は、本発明に従って、投薬形態のポリマーマトリックス中に空間または空洞を有し、その内容物が集合状態 (state of aggregation) に関してマトリックスとは異なっている、請求項1の前提部分に特定された特徴を有する投薬形態を提供することにより達成される。これは、特に、空間または空洞がガス状または液状の内容物を有するが、ポリマーマトリックス自体は、固形または半固形の集合状態を有することを意味する。本発明の投薬形態は、従って、異なる相の空間的領域を有しており、該空間または空洞は、ポリマーマトリックス (第1相) の内部に存在してもよいが、その外縁まで広がっていてもよい第2相を表す。

【0010】

一方で、本発明の空間または空洞は、水または唾液または他の体液の、投薬形態 (例えばウェハ) 内部へのアクセスを容易にし、従って、投薬形態の溶解および有効成分の放出を早める。これは、特に厚い投薬形態 (ウェハ) において有利な点である。他方で、該空間または空洞の壁の厚さは、それらが例えば固化した気泡であるために薄く、そのため、これらの空洞の迅速な溶解または崩壊が生じる。

【0011】

これは、内部の構造を変化させ、その結果として、投薬形態の表面をも変化させ、表面が不規則になる。例えば、表面は、その結果、波形の構造または不規則性を獲得する。このことと製品の剛性とが、ウェハが口腔粘膜に貼り付くことを防ぐ。貼り付く傾向が軽減するので、本発明の投薬形態は、改善された口の感触により特徴づけられ、これは、使用者または患者による許容性の改善をもたらし得る。

【0012】

本発明の投薬形態の投与部位 (例えば口腔) での滞留時間または崩壊時間は、好ましくは1秒~5分の範囲、より好ましくは5秒~1分の範囲、そして最も好ましくは10秒~30秒の範囲である。

【0013】

しかしながら、本発明は、口腔領域で有効成分を放出する経口投薬形態に限られない。逆

10

20

30

40

50

に、それはまた、他の体腔または身体開口部に導入され、そこでその有効成分を放出する投薬形態、例えば、直腸、膣または鼻腔内投薬形態にも及ぶ。放出された有効成分は、投与部位で、例えば口腔粘膜を介して吸収されるか、または、さらに移送され、他の部位で（例えば、口腔内で放出された有効成分が嚥下された後、胃腸管で）吸収される。

【0014】

本投薬形態の前記空間または空洞は、それぞれポリマーマトリックス中に互いに孤立して存在していてもよく、または、好ましくは、固化した気泡の形態で存在してもよい。他の態様では、該空間または空洞は互いにつながっており、好ましくは、マトリックス中に入り込むつながったチャンネルシステム (connected channel system) を形成する。

10

本発明の空間または空洞を有する好適な投薬形態は、特に固化した泡であるポリマー材料である。

【0015】

該空間または空洞は、好ましくは1種類のガスまたはガス混合物、特に空気で充填されている。しかしながら、それらにとって、他のガスまたはガス混合物を含有することは有利であり得る。さらなる態様では、空間または空洞は液体または液体混合物（例えば油）で充填されており、これらの液体はマトリックス材料と混和せず、ポリマー骨格 (polymeric framework) を溶解しないものである。該液体または液体混合物は、さらに1種または2種以上の薬理的な有効成分を含んでもよい。

【0016】

該空間または空洞の総容積は、投薬形態の総容積の比率として、好ましくは5~98%であり、50~80%が好ましい。この方法により、意図した接着性減少効果は、投薬形態の有効成分を受け入れる能力をあまり大きく損なうことなく達成される。本発明の投薬形態の特性に影響を与える他の重要なパラメータは、空洞または気泡の直径である。気泡または空洞は好ましくは、発泡機 (foam-beating machine) を用いて形成される。その結果、気泡の直径をほぼ所望通りに広い範囲で調節できる。こうして、気泡または空洞の直径は0.01~50 μ mの範囲にすることができる。0.1~10 μ mの直径が特に好ましい。

20

【0017】

本発明の投薬形態の空洞は、好ましくは有効成分を含まない。しかしながら、これらの空洞が、賦形剤または添加剤、好ましくは界面活性剤またはガス発生物質を含有していると有利であり得る。

30

【0018】

投薬形態の貼り付く傾向をさらに軽減するために、該投薬形態の表面を平坦でない形状または不規則な形状、好ましくは波形形状、または浮き彫り状の形状または構造化された表面を有する形状にする方策をさらに用いることが可能である。かかる不規則な表面構造は、例えば、ポリマーマトリックス内に導入された気泡状の空洞により、および/または、その後の特殊な乾燥処置によって生じさせることができる。

【0019】

本発明の投薬形態のマトリックスは、基体として、水溶性ポリマーまたはかかるポリマーの混合物を含む。この目的で好ましく用いられるものは、合成または部分合成ポリマーまたは天然由来のバイオポリマーであって、フィルム形成性および水溶性であり、および/または、泡の形成に好適なものである。特に好適なポリマーは、好ましくは、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポリアクリレートおよびポリビニルピロリドンを含む群から選択されたものである。特に好ましいセルロース誘導体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロース、および他の置換されたセルロース誘導体である。

40

【0020】

同様に、好ましいのは、植物、微生物または合成由来の水溶性多糖類、特にセルロース誘

50

導体ではないこれらの多糖類、例えば、プルラン、キサンタン、アルギネート、デキストラン、寒天、ペクチンおよびカラギーナンなどであり、特に最後に記載したものが好ましい。さらにまた好適なのは、タンパク質、好ましくはゼラチンまたは他のゲル形成タンパク質、およびタンパク質加水分解物である。好適なタンパク質加水分解物は、とりわけ、カゼイン塩、ホエーおよび植物性タンパク質、セラチンおよび(卵)アルブミン、およびこれらの混合物を含む。

【0021】

好ましいタンパク質は、噴霧乾燥された乳製品由来のカゼイン塩である。

本発明の投薬形態は、好ましくは薄く、例えばウェハの形態である。投薬形態の厚さは、好ましくは0.1~5mm、特に好ましくは0.5~1mmである。投薬形態の厚さの下限は約50μmである。

10

【0022】

好適な有効成分は治療的な活性化合物であり、限定はない。これらは、次の群から由来してもよい：感染を治療する剤、静ウイルス剤(virostatics)、フェンタニル、スフェンタニル、ブプレノルフィンなどの鎮痛剤、麻酔薬、食欲抑制薬、テルブタリンなどの関節炎および喘息を治療するための有効成分、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗ヒスタミン剤、止痢薬、偏頭痛、掻痒、悪心および吐気のための剤、スコポラミンおよびオンダンセトロンなどの乗り物酔いおよび船酔いのための剤、抗パーキンソン病薬、抗精神病薬、解熱剤、鎮痙剤、抗コリン作用薬、ラニチジンなどの抗潰瘍剤、交感神経様作用薬、ニフェジピンなどのカルシウムチャンネルブロッカー、ベータブロッカー、ドブタミンなどのベータアゴニスト、抗不整脈薬、アテノロールなどの抗高血圧薬、エナラプリルなどのACE阻害剤、フルマゼニルなどのベンゾジアゼピンアゴニスト、心血管、末梢血管および脳血管拡張剤、中枢神経系のための刺激剤、ホルモン、睡眠薬、免疫抑制剤、筋弛緩剤、副交感神経遮断薬、副交感神経様作用薬、プロスタグランジン、タンパク質、ペプチド、精神刺激薬、鎮静剤、トランキライザー。

20

【0023】

口内または口腔粘膜上への投与のための好適な有効成分は、原則として、口内および/または胃腸での吸収が可能な全てのものである。これらの中で、ニコチンが特に好ましい。1用量単位あたりの有効成分含量は、50mgまで、好ましくは30mgまで、特に好ましくは20mgまでである。

30

【0024】

さらに好適な有効成分は、ポリッシャー(polisher)、二酸化チタン、二酸化ケイ素などの研磨剤、フッ化ナトリウム、リン酸二カルシウム、アニス油、ウイキョウ油、ユーカリ油、ハッカ油、スペアミント油、オレンジ油、セージ油、タイム油、レモン油などの精油、樟脳、シネオール、ユーカリプトル、メントール、ピネン、桂皮アルデヒド、桂皮酸などの芳香剤(aromatizers)、蜂蜜、クエン酸、ビタミン、抗酸化剤、ソルビトールである。

本発明の投薬形態は、従ってまた、美容用途およびデンタルケア、歯面清掃、口内衛生または歯科衛生の領域での使用に好適である。

【0025】

添加することができるさらなる芳香剤は、バニラフレーバー、オレンジフレーバー、オレンジ皮(orange zest)フレーバー、いちごフレーバー、ラズベリーフレーバーまたはチョコレートフレーバーであり、それぞれ単独または組合せである。さらに、スクラロース、アスパルテム、シクラメート、サッカリンおよびアセスルファムならびにそれらの塩などの1種または2種以上の甘味料を添加することが可能である。

40

【0026】

好適な賦形剤は、とりわけ、以下の群からの物質である：カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム、メチルセルロース、ペクチン、修飾および非修飾スターチ、ゼラチン、動物性および/または植物性タンパク質、卵アルブミン、アルギネート、ブリジ(Brij)(乳化剤)、イソプロパノール、ベンジルアルコール、酢酸エチル、クエン酸エチル、

50

没食子酸オクチル、1,2-プロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、微結晶セルロース、アエロジル (Aerosil)、レシチン、トウイーン (Tween)、没食子酸プロピル、アミロガム (amylougam)。

【0027】

さらに、糖 (または糖の混合物) または他の炭水化物材料を泡に溶解することも可能である。糖または炭水化物は、乾燥後の泡の質量を増加させる。さらに、糖または他の炭水化物の乾燥および結晶化は、乾燥した泡にさらなる強度および安定性を与える。

【0028】

糖または他の炭水化物は、甘味を有する乾燥した泡を生じることができ、または他の方法で泡の官能特性を改善し得る。この目的に用いることができる糖の例は、とりわけ、麦芽糖、乳糖、ショ糖、デキストロース (ブドウ糖) およびトレハロース、および、例えば、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトールなどの糖アルコールなどである。他の好適な炭水化物の例は、マルトデキストリン、(トウモロコシからの) デンプン糖シロップ、可溶性デンプンなどである。

【0029】

本発明の投薬形態の製造中に、泡に快い酸味を与えるために1種または2種以上の酸を混ぜることがさらに可能である。かかる酸の例は、とりわけ、クエン酸、乳酸、酢酸、安息香酸、プロピオン酸、蔞酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸および酒石酸を含む。1種または2種以上の酸の添加は、泡のpHを低減させるためにさらに必要であるかまたは望ましい。これは、特に、投薬形態中に存在する有効成分が塩基性条件下では比較的不溶性である場合、例えば、イブプロフェンなどの場合、または、有効成分が塩基性条件下では不安定である場合に望ましい。

【0030】

乾燥した泡の美的特性を改善するため、および、乾燥した泡の脆弱性または脆さを軽減するために、本発明の投薬形態、特に泡に保湿剤または湿潤剤をさらに添加することが可能である。かかる剤の例は、とりわけ、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリグリセロールエステルである。乾燥前後の泡の安定性を改善するために、乾燥の前後に界面活性物質を添加することもまた可能である。好適な界面活性物質の例は、とりわけ、置換されたソルビタン誘導体、特にトウイーンシリーズ (ICI) のものである。

【0031】

口の感触が改善され、貼り付く傾向が軽減された本発明の投薬形態の製造のために、次の方法を提案する。

【0032】

最初に、少なくとも1種の水溶性のフィルム形成性ポリマー、および少なくとも1種の有効成分を含む溶液または分散物を調製する。これらの溶液または分散物は、濃縮溶液または粘性組成物であってもよく、次にガスまたはガス混合物 (例えば空気) を導入することにより発泡される。これは、分散機 (dispenser) を用いて、または発泡機を用いて行うことができるが、また、他の方法により、例えば超音波を用いて行うことができる。好適なガスは、特にまた、窒素、二酸化炭素またはヘリウムなどの不活性ガス、またはそれらの混合物である。

【0033】

この方法で生成された泡または空気の気泡を含有する (またはガスの気泡を含有する) 組成物を安定化するために、泡の生成の前または最中に泡安定化剤が添加される。この目的に好適な剤、例えば界面活性剤は、当業者に知られている。最後に、空気の気泡を含む組成物または泡は、フィルムまたは層として好適な基材上に広げられ、その後乾燥される。乾燥中に溶媒が除去されることにより、泡がエーロゲルへと固化し、この間に形成された空洞は、永続的な構造を獲得する。

【0034】

所望の表面サイズまたは幾何学的形状のウェハは、発泡した被覆組成物を適切な鋳型に注入することにより、または、より広い面積の部分から、個々のウェハを打ち抜くことによ

10

20

30

40

50

り得る。この方法により得られた有効成分含有薬剤形態は、本発明の特性および利点を有する。生成される空間または空洞の形状、数およびサイズは、方法の種々のパラメータ、例えば、ポリマーの性質および濃度、ポリマー組成物の粘度、発泡過程の制御、泡安定化剤の選択などにより影響を受け得る。

【0035】

前記投薬形態を製造するための、上記の方法の変法としての本発明の他の方法では、ポリマーマトリックス内部の空間または空洞の形成は、前記溶液または分散体の調製に用いる溶媒に混和しない疎水性溶媒を導入することにより行なわれる。この場合、細かく分配された小滴の形態の疎水性溶媒を含有するエマルジョンが生成される。その後の乾燥中に溶媒が除去されることにより、ポリマーマトリックス中に小滴状または気泡状の空洞が残される。2相システムの場合、内部相の溶媒を最初に除去する必要がある。

10

【0036】

上述の方法の変法のさらなる可能性としては、1種または2種以上のガスを生成する賦形剤がポリマーおよび有効成分を含有する溶液または分散体に添加され、それにより組成物が発泡される方法によって、空洞を形成するものがある。ガスの放出を介したこの発泡は、ポリマー組成物の製造の最中またはこの組成物の基材上への被覆の最中、あるいはその後の乾燥過程の直前に行なわれ得る。ガス生成に好適な物質または物質の混合物は、当業者に知られている。発泡はまた、事前に溶解したガスの減圧によっても達成され得る。ガスとしては、特に、窒素、二酸化炭素またはヘリウムなどの不活性ガス、またはそれらの混合物を用いることができる。

20

【0037】

あるいは、本発明の投薬形態の製造はまた、マトリックスポリマーまたはポリマー混合物の溶解物 (melt) から開始してもよい。加工は、原則として、当該分野で知られている熱溶解被覆組成物の場合と同様である。

【0038】

ガスまたはガス混合物は、上述の方法の1つにより、該ポリマー溶解物に、該溶解物の発泡を起こすために導入される。溶解物は、次に好適な基材上に広げられまたは押し出され、あるいは鑄型に注入され、次に放冷固化される。意図した有効成分がポリマー溶解物の融点で不安定または揮発性である場合は、溶解物からの加工は不適である。ポリマー溶解物の融点を低下させるために、必要に応じて賦形剤を添加することができる。請求項1に記載の条件に合致する限り、従来技術から知られている熱溶解被覆組成物を用いることもまた原則として可能である。

30

【0039】

上記の製造方法のさらなる変法では、ポリマーマトリックスは最初ブロックの形態で製造される。求められるシート状投薬形態は、次に、後者からカッティングにより分離される。

本発明の投薬形態は、口腔内への医薬の投与または直腸、膣または鼻腔内投与に有利に好適である。それらは、ヒト医学または獣医学において用いることができる。

【0040】

製造例

111.43 gの蒸留水を導入し、22.38 gのMowiol 8-88 (低粘度の部分的に加水分解されたポリビニルアルコール (Clariant社製)) を攪拌しながら添加し、混合物を80 に加熱し、攪拌し (30分)、40 に冷却し、1.8 gのPEG 400を添加し、1.8 gのPEG 4000を添加し、ホモゲナイズし、アスパルテーム (0.18 g) およびフレーバー (5.58 g) を添加し、攪拌し、26.46 gの酒石酸水素ニコチン (nicotine hydrogen tartrate) を添加し、1.8 gの二酸化ケイ素を添加し、攪拌し (2時間)、50 より低い温度で発泡させ、広げ、60 で乾燥した (15分)。

40

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Januar 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/02085 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/70 Meckenheim (DE). KRUMME, Markus [DE/DE];
Feldkircher Strasse 46, 56567 Nauwied (DE). LAUX,
Wolfgang [DE/DE], Am Katzenstein 2b, 56682 Diez (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07051
- (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juni 2001 (22.06.2001) (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter, Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, US, ZA.
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).
- (30) Angaben zur Priorität: 100 32 456,8 4. Juli 2000 (04.07.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE). **Veröffentlicht:**
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- (72) Erfinder; und *Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VON FALKEN-
HAUSEN, Christian [DE/DE], Merler Ring 7, 53340

(54) Title: RAPIDLY-DECOMPOSING ADMINISTRABLE FORM FOR RELEASING ACTIVE INGREDIENTS IN THE ORAL
CAVITY OR IN BODILY CAVITIES(54) Bezeichnung: SCHNELL ZERFALLENDE DARREICHUNGSFORM ZUR FREISETZUNG VON WIRKSTOFFEN IM
MUNDRAUM ODER IN KÖRPERHÖHLEN

WO 02/02085 A2

(57) Abstract: The invention relates to an especially flat administrable form which decomposes or dissolves rapidly in an aqueous
medium, and is used to rapidly release active ingredients in the oral cavity, in bodily openings or in bodily cavities. Said administrable
form comprises a matrix which contains at least one water-soluble polymer in the form of a base substance; in addition to at least
one active ingredient, and is characterised in that the polymer matrix is provided with spaces or cavities, the content thereof differing
with regard to the state of aggregation of the matrix.(57) Zusammenfassung: Eine insbesondere flächenförmige, in wässriger Umgebung rasch zerfallende oder auflösbare Darrei-
chungsform zur schnellen Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, in Körperöffnungen oder in Körperhöhlen, wobei die
Darreichungsform eine Matrix, die ein oder mehrere wasserlösliche Polymere als Grundsubstanzen enthält, sowie mindestens einen
Wirkstoff umfaßt, ist dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform mit Räumen oder Hohlräumen versehen ist, die sich in der
polymeren Matrix befinden und deren Inhalt sich hinsichtlich des Aggregatzustandes von der Matrix unterscheidet.

WO 02/02085

PCT/EP01/07051

Schnell zerfallende Darreichungsform zur Freisetzung
von Wirkstoffen im Mundraum oder in Körperhöhlen

5 Die Erfindung bezieht sich auf vorzugsweise flächenförmige,
in wässriger Umgebung schnell zerfallende Darreichungsfor-
men, insbesondere orale Darreichungsformen, mittels derer
eine rasche Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle
10 oder in anderen Körperöffnungen bzw. Körperhöhlungen ermög-
licht wird, und die eine Matrix auf der Basis von wasser-
löslichen Polymeren als Grundsubstanzen aufweisen. Insbe-
sondere bezieht sich die Erfindung auf Darreichungsformen
der genannten Art, welche in Form von Oblaten ("wafer") ge-
15 stellt sind. Ferner schließt die Erfindung Verfahren zur
Herstellung solcher Darreichungsformen mit ein.

Pharmazeutische Darreichungsformen, z.B. Buccal- oder Sub-
lingualtabletten, die Wirkstoffe im Mundraum freisetzen,
welche dann über die Mundschleimhaut resorbiert werden,
20 sind in vielerlei Hinsicht vorteilhaft. Sie erleichtern die
orale Verabreichung von Medikamenten an gewisse Patienten,
denen die Einnahme anderer oraler Arzneiformen - z.B. auf-
grund von Schluckbeschwerden - Schwierigkeiten bereitet. Da
die Resorption über die Mundschleimhaut und unter Umgehung
25 der Magen-Darm-Passage erfolgt, ist ein rascher Wirkung-
eintritt und eine hohe Wirkstoffausnutzung gewährleistet.
Die genannten Vorteile treffen auch auf vaginale, rektale
und intra-nasale Applikationsformen zu.

30 Als orale Arzneiformen, welche die vorstehend genannten Ei-
genschaften aufweisen, kommen neben Sublingual- oder Buc-
caltabletten auch flächenförmige, oblatenartige Darrei-
chungsformen (auch "Wafer" genannt) in Betracht. Diese
zeichnen sich aufgrund ihrer geringen Schichtdicke und ra-
35 schen Zerfallsfähigkeit oder Auflösbarkeit insbesondere zur

raschen Freisetzung von Medikamenten und anderen Wirkstoffen im Mundraum. In der Regel sind solche oblatenartigen Arzneiformen aus filmbildenden, wasserlöslichen Polymeren, wie z.B. bestimmten Cellulosederivaten aufgebaut. Bei Kontakt mit Wasser bzw. Speichel werden die Polymere gelöst und die Arzneiform zerfällt, wobei die in ihr befindlichen Wirkstoffe freigesetzt werden. Der Eintritt und der zeitliche Verlauf der Wirkstofffreisetzung hängt in hohem Maße von der Dicke der Arzneiform (des "Wafers") ab; je dünner sie ist, desto schneller schreitet der Zerfall in wässriger Umgebung voran, da das Lösungsmittel um so schneller in die inneren Bereiche der Arzneiform vordringen kann. Andererseits müssen solche Arzneiformen ("Wafer") eine gewisse Dicke aufweisen, um ihre bestimmungsgemäße Funktion, nämlich die Abgabe von Wirkstoffe, erfüllen zu können. Folglich wird die Dicke solcher Darreichungsformen wesentlich durch die Art und Menge des Wirkstoffes bedingt, den sie enthalten und freisetzen sollen. Mit zunehmender Dicke wird der Zerfall bzw. die Auflösung des "Wafers" entsprechend verlangsamt.

Insbesondere dickere "Wafer", aber auch solche mit einer relativ geringen Dicke, neigen aufgrund ihrer flächigen, glatten Form und des verzögerten Zerfalls dazu, am Gaumen oder an anderen Schleimhautoberflächen des Mundraums anzuhängen und festzukleben. Dies ist einerseits durch die sich oberflächlich lösenden Polymerschichten bedingt, welche einen klebrigen und matschigen Film bilden.

Durch die Eigenschaft dieser Arzneiformen, am Gaumen und anderen Oberflächen der Mundschleimhaut festzukleben, kann bei der betreffenden Person bzw. beim Patienten eine unangenehme Empfindung hervorrufen werden, d.h. das durch diese "Wafer" erzeugte "mouthfeel" ist unangenehm oder störend und deshalb verbesserungsbedürftig.

WO 02/02085

PCT/EP01/07051

3

Aus EP 0 450 141 B2 ist ein Trägermaterial zur Verabreichung von Arzneimitteln etc. bekannt, welches sich nach oraler Aufnahme beim Kontakt mit Speichel schnell auflöst. Es handelt sich dabei um einen porösen dehydratisierten skelettartigen Trägerstoff, insbesondere auf der Basis von Proteinen und Polysacchariden. Die durch Dehydratisierung erzeugten Hohlräume werden für die Einbringung von flüssigen aktiven Substanzen genutzt. Die beschriebenen Gelatine-Polysaccharid-Träger können auch in Form von Oblaten verwendet werden. Maßnahmen zur Verminderung der Anhaftungstendenz sind nicht vorgesehen; diese Gefahr besteht aber, da die dehydratisierten Trägerstoffe spätestens bei Kontakt mit Speichel rehydratisiert werden und dadurch eine klebrige Oberfläche erhalten.

Es war deshalb die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Darreichungsform, insbesondere eine orale Darreichungsform der vorstehend genannten Art bereitzustellen, welche die bekannten Vorteile von flächenförmigen, schnell zerfallenden Darreichungsformen aufweist und darüber hinaus eine verringerte Tendenz zum Anhaften oder Festhaften an die Mundschleimhaut hat und sich deshalb durch ein verbessertes "mouthfeel" auszeichnet.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Darreichungsform mit den im Oberbegriff des Anspruchs 1 genannten Merkmalen mit Räumen oder Hohlräumen versehen ist, die sich in der polymeren Matrix der Darreichungsform befinden und deren Inhalt sich hinsichtlich des Aggregatzustandes von der Matrix unterscheidet. Insbesondere wird darunter verstanden, daß die Räume oder Hohlräume gasförmige oder flüssige Inhalte enthalten, während die Polymermatrix selbst einen festen oder halbfesten Aggregatzustand aufweist. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen weisen also räumliche Bereiche mit unterschiedlichen Phasen auf;

WO 02/02085

PCT/EP01/07051

4

die genannten Räume oder Hohlräume stellen eine zweite Phase dar, die sich im Innern der Polymermatrix (erste Phase) befinden kann, sie kann sich jedoch auch bis zum äußeren Rand erstrecken.

5

Durch die erfindungsgemäßen Räume oder Hohlräume wird zum einen der Zutritt von Wasser bzw. Speichel oder anderen Körperflüssigkeiten in das Innere der Darreichungsform (z.B. Oblate, Wafer) erleichtert und somit die Auflösung der Darreichungsform und die Wirkstofffreisetzung beschleunigt, welches insbesondere bei dickeren Darreichungsformen (Oblaten, Wafer) einen Vorteil darstellt. Zum anderen ist die Wandstärke der genannten Räume oder Hohlräume gering, da sie beispielsweise verfestigte Blasen darstellen, so daß eine schnelle Auflösung oder Zerstörung dieser Hohlräume stattfindet. Dadurch wird die innere Struktur und infolgedessen auch die Oberfläche der Darreichungsform verändert, so daß die Oberfläche unregelmäßig wird. Beispielsweise erhält die Oberfläche dadurch eine gewellte Struktur oder Unebenheiten. Dadurch und durch die Steifigkeit des Produkts wird das Anhaften der Oblate an die Mundschleimhaut verhindert.

Aufgrund der verringerten Anhaftungstendenz zeichnen sich die erfindungsgemäßen Darreichungsformen durch ein verbessertes "mouthfeel" aus, welches letztendlich zu einer verbesserten Akzeptanz bei den Anwendern oder Patienten führt.

Die Verweildauer der erfindungsgemäßen Darreichungsformen am Applikationsort (z. B. Mundraum), bzw. die Zerfallszeit, liegt vorzugsweise im Bereich von 1 s bis 5 min, stärker bevorzugt im Bereich von 5 s bis 1 min, und am meisten bevorzugt im Bereich von 10 s bis 30 s.

Die Erfindung ist jedoch nicht auf orale Darreichungsformen, welche Wirkstoffe im Bereich der Mundhöhle freisetzen,

35

beschränkt. Sie erstreckt sich vielmehr auch auf Darreichungsformen, die in andere Körperhöhlungen oder Körperöffnungen eingebracht werden und dort ihre Wirkstoffe freisetzen, beispielsweise rektale, vaginale oder intra-nasale Darreichungsformen. Der freigesetzte Wirkstoff wird entweder am Applikationsort, z. B. über die Mundschleimhaut, resorbiert, oder er wird weitertransportiert und an einem anderen Ort resorbiert (z. B. im Magen-Darm-Trakt nach Verschlucken des in der Mundhöhle freigesetzten Wirkstoffs).

Die genannten Räume oder Hohlräume der Darreichungsform können jeweils isoliert voneinander in der Polymer-Matrix vorliegen, vorzugsweise in Form von verfestigten Blasen. Gemäß einer anderen Ausführungsform ist vorgesehen, daß die genannten Räume oder Hohlräume miteinander in Verbindung stehen, wobei sie vorzugsweise ein zusammenhängendes, die Matrix durchdringendes Kanalsystem bilden.

Als Darreichungsformen, welche die erfindungsgemäßen Räume oder Hohlräume aufweisen, eignen sich vor allem Polymermaterialien, welche verfestigte Schäume darstellen.

Die genannten Räume oder Hohlräume sind bevorzugt mit Gas oder einem Gasgemisch, insbesondere Luft, gefüllt; daneben kann es aber auch vorteilhaft sein, wenn sie andere Gase oder Gasgemische enthalten. Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Räume oder Hohlräume mit einer Flüssigkeit oder einem Flüssigkeitgemisch gefüllt sind (beispielsweise Öle), wobei diese Flüssigkeiten nicht mit dem Matrixmaterial mischbar sind und das Polymergerüst nicht auflösen. Die genannte Flüssigkeit bzw. das Flüssigkeitgemisch kann außerdem einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

WO 02/02085

PCT/EP01/07051

6

Vorzugsweise haben die genannten Räume oder Hohlräume einen Gesamt-Volumenanteil von 5 bis 98 %, bevorzugt von 50-80 %, bezogen auf das Gesamtvolumen der Darreichungsform. Auf diese Weise wird der beabsichtigte anhaftungsvermindernde Effekt bewirkt, ohne daß die Wirkstoffaufnahmekapazität der Darreichungsform zu stark eingeschränkt wird.

Ein weiterer wichtiger Parameter, welcher die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Darreichungsformen beeinflusst, ist der Durchmesser der Hohlräume oder Blasen. Die Blasen oder Hohlräume werden vorzugsweise mit Hilfe einer Schaumauflösungsmaschine erzeugt. Somit kann der Durchmesser der Blasen in einem weiten Bereich, fast beliebig, eingestellt werden. So kann der Durchmesser der Blasen oder Hohlräume im Bereich von 0,01 bis 50 µm liegen, besonders bevorzugt sind Durchmesser zwischen 0,1 und 10 µm.

Die Hohlräume der erfindungsgemäßen Darreichungsformen sind vorzugsweise wirkstofffrei; allerdings kann es von Vorteil sein, wenn diese Hohlräume Hilfs- oder Zusatzstoffe enthalten, vorzugsweise Tenside oder gasbildende Stoffe.

Um die Anhaftungstendenz der Darreichungsformen weiter zu vermindern, kann zusätzlich von der Maßnahme Gebrauch gemacht werden, daß die Oberflächen der Darreichungsform uneben oder unregelmäßig geformt sind, vorzugsweise wellenförmig oder reliefartig oder mit einer strukturierten Oberfläche. Eine solche unregelmäßige Oberflächenstruktur kann beispielsweise durch die in die Polymermatrix eingebrachten blasenförmigen Hohlräume verursacht werden, und/oder durch eine nachfolgende besondere Trocknungs-Behandlung.

Die Matrix der erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthält als Grundsubstanzen ein wasserlösliches Polymer, oder Mischungen solcher Polymere. Dabei werden bevorzugt synthetische oder teilsynthetische Polymere oder Biopolymere natür-

lichen Ursprungs verwendet, die filmbildend und wasserlöslich sind, und/oder die sich zur Schaumbildung eignen. Besonders geeignet sind Polymere, die vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt sind, welche Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyacrylate und Polyvinylpyrrolidon umfaßt. 5
Unter den Cellulosederivaten werden Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Methylcellulose besonders bevorzugt, sowie andere substituierte Cellulose-Derivate. Ebenfalls bevorzugt sind wasserlösliche Polysaccharide, die 10
pflanzlichen, mikrobiellen oder synthetischen Ursprungs sind, insbesondere solche Polysaccharide, die keine Cellulosederivate sind, wie z. B. Pullulan, Xanthan, Alginate, Dextrane, Agar-Agar, Pektine und Carrageen; das letztgenannte wird besonders bevorzugt. 15
Ferner sind auch Proteine, vorzugsweise Gelatine oder andere gelbildende Proteine, sowie Proteinhydrolysate, geeignet. Zu den geeigneten Proteinhydrolysaten gehören, unter anderem, Caseinat, Molke und pflanzliche Proteine, Gelatine 20
sowie (Hühner-)Eiweiß, und Mischungen davon. Bevorzugte Proteine sind Caseinate, die von sprühgetrockneten Milchprodukten abstammen.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen sind vorzugsweise 25
dünn, z.B. in Form einer Oblate gestaltet. Die Dicke der Darreichungsform beträgt vorzugsweise zwischen 0,1 bis 5 mm, besonders bevorzugt zwischen 0,5 bis 1 mm. Die untere Grenze für die Dicke der Darreichungsformen liegt bei ca. 50 µm. 30

Als Wirkstoffe kommen - ohne Einschränkung - therapeutisch wirksame Verbindungen in Frage. Diese können aus folgenden Gruppen stammen: Mittel zur Infektionsbehandlung; Virostatika; Analgetika wie Fentanyl, Sufentanil, Buprenorphin; 35
Anesthetika; Anorectika; Wirkstoffe zur Behandlung von Ar-

WO 02/02085

PCT/EP01/07051

8

thritus und Asthma, wie Terbutalin; Anticonvulsiva; Antidepressiva; Antidiabetika; Antihistaminika; Antidiarrhoika; Mittel gegen Migräne, Juckreiz, Übelkeit und Brechreiz; Reise- bzw. Seekrankheit, wie Scopolamin und Ondansetron; 5 Parkinsonmittel; Antipsychotika; Antipyretika, Spasmolytika, Anticholinergika, Mittel gegen Ulkus wie Ranitidine, Sympathomimetika; Kalziumkanalblocker wie Nifedipin; Beta-blocker; Beta-Agonisten wie Dobutamin; Antiarrythmika; Antihypertonika wie Atenolol; ACE-Hemmer wie Enalapril; Benzodiazepin-Agonisten wie Flumazenil; coronare, periphere 10 und zerebrale Vasodilatoren; Stimulation für das Zentralnervensystem; Hormone; Hypnotika; Immunsuppressiva; muskelrelaxierende Mittel; Parasympatholytika; Parasympathomimetika; Prostaglandine; Proteine, Peptide; Psychostimulantien; Sedativa; Tranquilizer. 15

Für die Verabreichung im Mund bzw. an die Mundschleimhaut kommen grundsätzlich alle Wirkstoffe in Betracht, die buccal und/oder gastrointestinal resorbiert werden können. 20 Hierbei wird Nicotin besonders bevorzugt.

Der Wirkstoffgehalt pro Dosiereinheit beträgt bis zu 50 mg, vorzugsweise bis 30 mg, besonders bevorzugt bis 20 mg.

25 Weiterhin kommen als Wirkstoffe in Betracht:
Poliermittel, Schleifmittel (abrasiv) wie Titandioxid, Siliciumdioxid etc.; Natriumfluorid, Dicalciumphosphat; etherische Öle wie Anis-Öl, Fenchelöl, Eucalyptusöl, Pfefferminzöl, Krauseminzöl, Orangenöl, Salbeiöl, Thymianöl, Zitronenöl, etc.; Aromastoffe wie Campher, Cineol, Eucalyptol, Menthol, Pinen, Zimtaldehyd, Zimtsäure, etc.; Honig, Citronensäure, Vitamine, Antioxidantien, Sorbit.
Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen sind somit auch für kosmetische Anwendungszwecke, sowie für Anwendungen im

WO 02/02085

PCT/EP01/07051

9

Bereich der Zahnpflege, Zahnreinigung, Mundhygiene oder Dentalhygiene geeignet.

Als Aromastoffe können ferner Vanille-Aroma, Orangen-Aroma, Orangen-Rahm-Aroma, Erdbeer-Aroma, Himbeer-Aroma oder Schokoladen-Aroma zugesetzt werden, jeweils einzeln oder in Kombination. Außerdem können ein oder mehrere Süßstoffe zugesetzt werden, wie Sucralose, Aspartam, Cyclamat, Saccharin und Acesulfam, sowie deren Salze.

Als Hilfsstoffe kommen, unter anderem, Stoffe aus der folgenden Gruppe in Betracht:
Carboxymethylcellulose, Gummi arabicum, Methylcellulose, Pektine, modifizierte und nicht modifizierte Stärken, Gelatine, tierische und/oder pflanzliche Proteine, Hühnerweiß, Alginate, Bridge oder Brij (ein Emulgator), Isopropylalcohol, Benzylalkohol, Ethylacetat, Ethylcitrat, Octylgallat, 1,2-Propylenglycol, Magnesiumstearat, Stearinsäure, mikrokristalline Cellulose, Aerosil, Lecithin, Tween, Propylgallat, Amylogam.

Zusätzlich kann in dem Schaum ein Zucker (oder eine Mischung von Zuckern), oder ein anderes Kohlenhydrat-Material gelöst werden. Der Zucker oder das Kohlenhydrat erhöht die Masse, welche der Schaum nach dem Trocknen hat. Außerdem verleiht das Trocknen und die Kristallisation des Zuckers, oder eines anderen Kohlenhydrates, dem getrockneten Schaum eine zusätzliche Festigkeit und Stabilität. Der Zucker oder andere Kohlenhydrate können bei dem getrockneten Schaum eine süße Geschmacksempfindung bewirken oder auf sonstige Weise die organoleptischen Eigenschaften des Schaums verbessern. Beispiele für hierfür verwendbare Zucker sind, unter anderem, Maltose, Lactose, Saccharose, Dextrose (Glucose) und Trehalose, sowie Zuckeralkohole, wie z. B. Mannit, Sorbit, Xylit, Maltit, und dergleichen. Als Beispiele für

andere Kohlenhydrate kommen Maltodextrin, Stärkezuckersirup (aus Mais), lösliche Stärken und dergleichen in Betracht.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen können außerdem eine oder mehrere Säuren beigemischt werden, um dem Schaum eine angenehme saure Geschmacksnote zu verleihen. Beispiele für derartige Säuren schließen, unter anderem, Citronensäure, Milchsäure, Essigsäure, Benzoesäure, Propionsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure und Weinsäure mit ein. Der Zusatz von Säure(n) kann außerdem notwendig oder erwünscht sein, um den pH-Wert des Schaums abzusenken. Dies ist insbesondere dann erwünscht, wenn der in der Darreichungsform enthaltene Wirkstoff unter basischen Bedingungen relativ unlöslich sind, wie z. B. Ibuprofen, oder bei Wirkstoffen, die unter basischen Bedingungen nicht stabil sind.

Ferner können den erfindungsgemäßen Darreichungsformen, insbesondere Schäumen, Anfeuchtungs- bzw. Feuchthaltemittel zugesetzt werden, um die ästhetischen Eigenschaften des getrockneten Schaums zu verbessern und um die Brüchigkeit oder Sprödigkeit des getrockneten Schaums zu vermindern. Beispiele für solche Mittel sind, unter anderem, Glycerin, Propylenglykol und Polyglycerin-Ester. Ferner können vor oder nach dem Trocknen oberflächenaktive Stoffe hinzugefügt werden, um die Stabilität des Schaums vor oder nach dem Trocknen zu verbessern. Als Beispiele für geeignete oberflächenaktive Stoffe kommen, unter anderem, substituierte Sorbitanderivate in Betracht, insbesondere diejenigen aus der "Tween"-Serie (ICI).

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen mit verringerter Anhaftungstendenz und verbessertem "mouthfeel" werden die folgenden Verfahren vorgeschlagen:

Es wird zunächst eine Lösung oder Dispersion hergestellt, welche mindestens ein wasserlösliches filmbildendes Polymer sowie mindestens einen Wirkstoff enthält. Diese Lösung oder Dispersion, welche auch eine konzentrierte Lösung oder viskose Masse sein kann, wird anschließend durch Eintragen von Gas oder Gasgemisch (z. B. Luft) aufgeschäumt. Dies kann mittels eines Dispergierwerks oder einer Schaumaufschlagmaschine geschehen, aber auch durch andere Methoden, z.B. mittels Ultraschall. Als Gase eignen sich insbesondere auch inerte Gase, wie Stickstoff, Kohlendioxid oder Helium, oder Mischungen davon.

Um die so erzeugten Schäume oder luftblasenhaltigen (bzw. gasblasenhaltigen) Massen zu stabilisieren, wird vor oder während der Schaumerzeugung ein schaumstabilisierendes Mittel zugesetzt. Hierfür geeignete Mittel, z.B. Tenside, sind dem Fachmann bekannt. Schließlich wird die luftblasenhaltige Masse oder der Schaum auf einer geeigneten Unterlage als Film oder Schicht ausgestrichen und nachfolgend getrocknet. Durch Lösemittel-Entzug verfestigt sich der Schaum während der Trocknung zu einem Aerogel, wobei die gebildeten Hohlräume eine dauerhafte Struktur erhalten. Oblaten oder Wafer mit gewünschten Flächenausmaßen oder geometrischen Formen werden erhalten, indem die geschäumte Beschichtungsmasse in entsprechende Formen gegossen wird, oder indem die einzelnen Oblaten aus einem größeren Flächenstück ausgestanzt werden.

Die so erhaltenen wirkstoffhaltigen Arzneiformen weisen die erfindungsgemäßen Eigenschaften und Vorzüge auf.

Die Form, Anzahl und Größe der erzeugten Räume oder Hohlräume läßt sich mittels verschiedener Verfahrensparameter beeinflussen, z.B. durch die Art und Konzentration der Polymere, durch die Viskosität der Polymermasse, durch Steuerung des Aufschäumungsvorganges, durch Auswahl der schaumstabilisierenden Mittel etc..

Bei einem anderen erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der genannten Darreichungsformen ist in Abwandlung zum vorstehend beschriebenen Verfahren vorgesehen, daß die Ausbildung der Räume oder Hohlräume im Inneren der Polymermatrix durch Einbringen eines hydrophoben, mit dem für die Herstellung der genannten Lösung oder Dispersion verwendeten Lösungsmittel nicht mischbaren Lösungsmittels erfolgt. Dabei wird eine Emulsion erzeugt, welche das hydrophobe Lösungsmittel in Form fein verteilter Tröpfchen enthält.

Durch die Entfernung der Lösungsmittel während der nachfolgenden Trocknung bleiben in der Polymer-Matrix tröpfchen- oder blasenförmige Hohlräume zurück. Bei einem Zwei-Phasen-System muß das Lösungsmittel der inneren Phase zuerst entzogen werden.

Ferner kann in Abwandlung des oben beschriebenen Verfahrens die Erzeugung der genannten Hohlräume auf die Weise geschehen, daß der polymer- und wirkstoffhaltigen Lösung oder Dispersion Hilfsstoffe zugesetzt werden, die ein Gas oder Gase bilden, wodurch die Masse aufgeschäumt wird. Dieses Aufschäumen durch Gasentwicklung kann entweder während der Herstellung der Polymermasse oder während der Beschichtung dieser Masse auf die Unterlage erfolgen, oder erst während des nachfolgenden Trocknungsprozesses. Zur Gasbildung geeignete Stoffe oder Stoffgemische sind dem Fachmann bekannt. Das Aufschäumen kann ferner auch durch Entspannung eines vorher gelösten Gases bewirkt werden. Als Gas kann insbesondere ein inertes Gase, wie Stickstoff, Kohlendioxid oder Helium, oder eine Mischung davon verwendet werden.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen kann alternativ auch von einer Schmelze des Matrix-Polymers bzw. Polymergemisches ausgegangen werden. Die Verarbeitung erfolgt grundsätzlich ähnlich wie bei im Stand

der Technik bekannten Heißschmelz("hot melt")-Beschichtungsmassen.

In die genannte Polymerschmelze wird durch eine der vorstehend genannten Methoden Gas oder ein Gasgemisch eingetragen, um ein Aufschäumen der Schmelze zu bewirken. Anschließend wird die Schmelze auf eine geeignete Unterlage ausgestrichen oder extrudiert oder in eine Form gegossen, und dann abkühlen bzw. erstarren lassen. Eine Verarbeitung aus der Schmelze kommt nicht in Frage, wenn der vorgesehene Wirkstoff bei der Schmelztemperatur der Polymerschmelze instabil oder flüchtig ist. Falls erforderlich, können der Polymerschmelze Hilfsstoffe zur Herabsetzung des Schmelzpunktes beigefügt werden. Grundsätzlich können auch aus dem Stand der Technik bekannte Heißschmelz-Beschichtungsmassen verwendet werden, sofern sie die in Anspruch 1 genannten Bedingungen erfüllen.

Gemäß einer weiteren Abwandlung der vorstehend beschriebenen Herstellungsverfahren wird die Polymermatrix zunächst in Form eines Blockes hergestellt. Von diesem werden nachfolgend, d. h. nach erfolgter Trocknung bzw. Erstarrung, durch Zerschneiden die gewünschten flächenförmigen Darreichungsformen abgetrennt.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen eignen sich in vorteilhafter Weise für die Verabreichung von Medikamenten in der Mundhöhle oder zur rektalen, vaginalen oder intranasalen Verabreichung. Sie können in der Humanmedizin wie auch in der Veterinärmedizin eingesetzt werden.

WO 02/02085

PCT/EP01/07051

14

Herstellungsbeispiel

- 111,43 g destilliertes Wasser werden vorgelegt;
22,38 g Mowiol 8-88* werden unter Rühren zugegeben;
- 5 Erhitzen des Ansatzes auf 80 °C;
Rühren (30 min);
Abkühlen auf 40 °C;
1,8 g PEG 400 werden hinzugefügt,
1,8 g PEG 4000 werden hinzugefügt;
- 10 Homogenisieren;
Zugabe von Aspartam (0,18 g) und Aroma (5,58 g);
Rühren;
Zugabe von 26,46 g Nikotinhydrogentartrat;
Zugabe von 1,8 g Siliciumdioxid;
- 15 Rühren (2 h) und Schaum einschlagen, bei Temperatur unterhalb von 50 °C;
Ausstreichen;
Trocknung bei 60 °C (15 min).
- 20 * teilhydrolysiertes Polyvinylalkohol niedriger Viskosität (Fa. Clariant)

Ansprüche

1. Insbesondere flächenförmige, in wässriger Umgebung rasch zerfallende oder auflösbare Darreichungsform zur schnellen Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, in Körperöffnungen oder in Körperhöhlungen, wobei die Darreichungsform eine Matrix, die ein oder mehrere wasserlösliche Polymere als Grundsubstanzen enthält, sowie mindestens einen Wirkstoff umfaßt, dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform mit Räumen oder Hohlräumen versehen ist, die sich in der polymeren Matrix befinden und deren Inhalt sich hinsichtlich des Aggregatzustandes von der Matrix unterscheidet.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten Räume oder Hohlräume in der Matrix voneinander isoliert sind und vorzugsweise in Gestalt von Blasen vorliegen.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten Räume oder Hohlräume miteinander in Verbindung stehen, wobei sie vorzugsweise ein die Matrix durchdringendes Kanalsystem bilden.
4. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten Räume oder Hohlräume mit einem Gas, Gasgemisch oder vorzugsweise mit Luft gefüllt sind.
5. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten Räume oder Hohlräume mit einer Flüssigkeit oder einem Flüssigkeitgemisch gefüllt sind, wobei die Flüssigkeit(en) nicht mit dem Matrixmaterial mischbar ist/sind.

6. Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Flüssigkeit oder das Flüssigkeitgemisch einen oder mehrere Wirkstoffe enthält.
- 5 7. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten Räume oder Hohlräume einen Gesamt-Volumenanteil von 5 bis 98 %, bevorzugt von 50-80 % haben, bezogen auf das Gesamtvolumen der Darreichungsform.
- 10 8. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten Räume oder Hohlräume der Darreichungsform im Zustand nach der Herstellung wirkstofffrei sind.
- 15 9. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix der Darreichungsform einen verfestigten Schaum darstellt.
- 20 10. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächen der Darreichungsform uneben oder unregelmäßig geformt sind, vorzugsweise wellenförmig oder reliefartig.
- 25 11. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Polymeranteil der Matrix im wesentlichen aus einem oder mehreren synthetischen oder teilsynthetischen Polymer(en) oder natürlichen Biopolymeren besteht, welche filmbildend und wasserlöslich sind, wobei das/die Polymer(e) vorzugsweise aus
30 der Gruppe ausgewählt wird/werden, die Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyacrylate und Polyvinylpyrrolidon umfaßt, wobei als Cellulosederivate Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose besonders bevor-
35

zugt werden, und die ferner wasserlösliche Polysaccharide pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs, insbesondere Pululan, Xanthan, Alginate, Dextrane, Agar-Agar, Pektine und Carrageen, sowie Proteine, vorzugsweise Gelatine, Caseinate oder andere gelbildende Proteine oder Proteinhydrolysate, umfasst.

12. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorzugsweise als Oblate gestaltet ist, wobei die Dicke der Darreichungsform vorzugsweise zwischen 50 µm bis 5 mm, besonders bevorzugt zwischen 0,5 bis 1 mm beträgt.

13. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix und/oder die genannten Räume oder Hohlräume Hilfs- oder Zusatzstoffe enthalten, vorzugsweise Tenside oder gasbildende Stoffe.

14. Verfahren zur Herstellung einer flächenförmigen, in wässriger Umgebung rasch zerfallenden oder auflösbaren oralen Darreichungsform zur schnellen Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, in Körperöffnungen oder in Körperhöhlungen, wobei die Darreichungsform eine Matrix, die ein oder mehrere Polymere als Grundsubstanzen enthält, sowie mindestens einen Wirkstoff umfaßt, und wobei die Darreichungsform mit Räumen oder Hohlräumen versehen ist, die sich in der polymeren Matrix befinden und deren Inhalt sich hinsichtlich des Aggregatzustandes von der Matrix unterscheidet, gekennzeichnet durch folgende Arbeitsschritte:

- a) Herstellen einer Lösung oder Dispersion, welche mindestens ein wasserlösliches filmbildendes Polymer sowie mindestens einen Wirkstoff enthält;
- b) Aufschäumen der Lösung oder Dispersion durch Eintragen von Gas oder Gasgemisch oder durch chemische Gaserzeugung

gung oder durch Entspannen eines gelösten Gases, gegebenenfalls nach vorherigem Zusatz eines schaumstabilisierenden Mittels;

- 5 c) Ausstreichen der Lösung oder Dispersion auf eine Beschichtungsunterlage;
- d) Verfestigung des hohlraumhaltigen Filmes durch Trocknen und Entzug des Lösemittels.

15 15. Verfahren zur Herstellung einer flächenförmigen, in wässriger Umgebung rasch zerfallenden oder auflösbaren oralen Darreichungsform zur schnellen Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, in Körperöffnungen oder in Körperhöhlungen, wobei die Darreichungsform eine Matrix, die ein oder mehrere Polymere als Grundsubstanzen enthält, sowie mindestens einen Wirkstoff umfaßt, und wobei die Darreichungsform mit Räumen oder Hohlräumen versehen ist, die sich in der polymeren Matrix befinden und deren Inhalt sich hinsichtlich des Aggregatzustandes von der Matrix unterscheidet, gekennzeichnet durch folgende Arbeitsschritte:

- 20 a) Herstellen einer Lösung oder Dispersion, welche mindestens ein wasserlösliches filmbildendes Polymer sowie mindestens einen Wirkstoff enthält;
- 25 b) Zusatz eines hydrophoben, mit dem für die Herstellung der genannten Lösung oder Dispersion verwendeten Lösungsmittel nicht mischbaren Lösungsmittels, und Herstellen einer Emulsion, welche das hydrophobe Lösungsmittel in Form fein verteilter Tröpfchen enthält;
- 30 c) Ausstreichen der Lösung oder Dispersion auf eine Beschichtungsunterlage;
- d) Verfestigung des Filmes unter Ausbildung von Hohlräumen durch Trocknen und Entzug der Lösemittel.

35 16. Verfahren zur Herstellung einer flächenförmigen, in wässriger Umgebung rasch zerfallenden oder auflösbaren ora-

len Darreichungsform zur schnellen Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, in Körperöffnungen oder in Körperhöhlungen, wobei die Darreichungsform eine Matrix, die ein oder mehrere Polymere als Grundsubstanzen enthält, sowie mindestens einen Wirkstoff umfaßt, und wobei die Darreichungsform mit Räumen oder Hohlräumen versehen ist, die sich in der polymeren Matrix befinden und deren Inhalt sich hinsichtlich des Aggregatzustandes von der Matrix unterscheidet, gekennzeichnet durch folgende Arbeitsschritte:

- a) Herstellen einer Lösung oder Dispersion, welche mindestens ein wasserlösliches filmbildendes Polymer sowie mindestens einen Wirkstoff enthält;
- b) Zusatz eines Hilfsstoffes oder einer Kombination von Hilfsstoffen, welche zur Gasbildung befähigt sind;
- c) Ausstreichen der Lösung oder Dispersion auf eine Beschichtungsunterlage;
- d) Verfestigung des Filmes unter Ausbildung von Hohlräumen durch Trocknen und Lösemittel-Entzug.

17. Verfahren zur Herstellung einer flächenförmigen, in wässriger Umgebung rasch zerfallenden oder auflösbaren oralen Darreichungsform zur schnellen Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, in Körperöffnungen oder in Körperhöhlungen, wobei die Darreichungsform eine Matrix, die ein oder mehrere Polymere als Grundsubstanzen enthält, sowie mindestens einen Wirkstoff umfaßt, und wobei die Darreichungsform mit Räumen oder Hohlräumen versehen ist, die sich in der polymeren Matrix befinden und deren Inhalt sich hinsichtlich des Aggregatzustandes von der Matrix unterscheidet, gekennzeichnet durch folgende Arbeitsschritte:

- a) Herstellen einer polymerhaltigen Schmelze (hot melt), welche mindestens ein wasserlösliches filmbildendes Polymer sowie mindestens einen Wirkstoff enthält;

- b) Aufschäumen der Schmelze durch Eintragen von Gas oder Gasgemisch oder durch chemische Gaserzeugung oder durch Entspannen eines gelösten Gases, gegebenenfalls nach vorherigem Zusatz eines schaumstabilisierenden Mittels;
- 5 c) Ausstreichen der Schmelze auf eine Beschichtungsunterlage;
- d) Verfestigung des Filmes durch Abkühlung.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 14-17, dadurch gekennzeichnet, daß die Schritte c) und d) durch folgende Schritte c) und d) ersetzt oder modifiziert werden:

- c) Herstellen der Polymermatrix in Form eines Blockes, ausgehend von der Lösung oder Dispersion, bzw. von der
- 15 Schmelze.
- d) Zerschneiden des verfestigten Blocks, um flächenförmige Formen zu erhalten.

19. Verwendung einer Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 oder eines Verfahrensprodukts aus einem der Verfahren 14-18 zur Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen in der Mundhöhle.

20. Verwendung einer Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 oder eines Verfahrensprodukts aus einem der Verfahren 14-18 zur rektalen, vaginalen oder intra-nasalen Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen an Menschen oder Tiere.

【 国際公開パンフレット (コレクション) 】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Januar 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/02085 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 9/70** Feldkircher Strasse 46, 56567 Neuwied (DE). LAUX,
Wolfgang [DE/DE]; Am Katzenstein 2b, 56682 Diez (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07051
- (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juni 2001 (22.06.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 32 456.8 4. Juli 2000 (04.07.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VON FALKENHAUSEN, Christian [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340 Meckenheim (DE). KRUMME, Markus [DE/DE];
- (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, US, ZA.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- Veröffentlicht: — mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 20. Juni 2002
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: RAPIDLY-DECOMPOSING ADMINISTRABLE FORM FOR RELEASING ACTIVE INGREDIENTS IN THE ORAL CAVITY OR IN BODILY CAVITIES

(54) Bezeichnung: SCHNELL ZERFALLENDE DARREICHUNGSFORM ZUR FREISETZUNG VON WIRKSTOFFEN IM MUNDRAUM ODER IN KÖRPERHÖHLEN

(57) Abstract: The invention relates to an especially flat administrable form which decomposes or dissolves rapidly in an aqueous medium, and is used to rapidly release active ingredients in the oral cavity, in bodily openings or in bodily cavities. Said administrable form comprises a matrix which contains at least one water-soluble polymer in the form of a base substance; in addition to at least one active ingredient; and is characterised in that the polymer matrix is provided with spaces or cavities, the content thereof differing with regard to the state of aggregation of the matrix.

(57) Zusammenfassung: Eine insbesondere flächenförmige, in wässriger Umgebung rasch zerfallende oder auflösbare Darreichungsform zur schnellen Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, in Körperöffnungen oder in Körperhöhlen, wobei die Darreichungsform eine Matrix, die ein oder mehrere wasserlösliche Polymere als Grundsubstanzen enthält, sowie mindestens einen Wirkstoff umfasst, ist dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform mit Räumen oder Hohlräumen versehen ist, die sich in der polymeren Matrix befinden und deren Inhalt sich hinsichtlich des Aggregatzustandes von der Matrix unterscheidet.

WO 02/02085 A3

【手続補正書】

【提出日】平成14年7月24日(2002.7.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

特にシート状であり、口腔、身体開口部または体腔において迅速に有効成分を放出すべく水性環境において迅速に崩壊または溶解し、基体として1種または2種以上の水溶性ポリマーを含むマトリックスを含み、および少なくとも1種の有効成分を含む投薬形態であって、該投薬形態に、ポリマーマトリックス中に存在する空間または空洞が提供され、それらの内容物が、該マトリックスとは、集合状態について異なっており、該投薬形態の厚さが0.5～1mmであり、そして該投薬形態の表面が平坦でないまたは不規則な形状、好ましくは波形または浮き彫り状の形状を有することを特徴とする、前記投薬形態。

【請求項2】

空間または空洞が、マトリックス中に、互いに孤立して、好ましくは気泡の形態で存在していることを特徴とする、請求項1に記載の投薬形態。

【請求項3】

空間または空洞が互いにつながっており、好ましくはマトリックス中に入り込むチャンネルシステムを形成していることを特徴とする、請求項1に記載の投薬形態。

【請求項4】

空間または空洞が、ガス、ガス混合物または好ましくは空気で充填されていることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項5】

空間または空洞が、液体または液体混合物で充填されており、該1種または2種以上の液体がマトリックス材料とは非混和性であることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項6】

液体または液体混合物が、1種または2種以上の有効成分を含むことを特徴とする、請求項5に記載の投薬形態。

【請求項7】

空間または空洞が、投薬形態の総容積の比率として、5～98%、好ましくは50～80%の総容積を有することを特徴とする、請求項1～6のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項8】

投薬形態の空間または空洞が、製造後の状態において有効成分を含まないことを特徴とする、請求項1～7のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項9】

投薬形態のマトリックスが、固化した泡であることを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項10】

マトリックスのポリマー内容が、フィルム形成性で水溶性の、1種または2種以上の合成または部分合成ポリマーまたは天然のバイオポリマーから本質的になり、該ポリマーが、好ましくは、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポリアクリレートおよびポリピロリドン、およびさらに植物または微生物由来の水溶性多糖類、特にプルラン、キサンタン、アルギネート、デキストラン、寒天、ペクチンおよびカラギーナン、およびタンパク質、好ましくはゼラチン、カゼイン塩または他のゲル形成タンパク質またはタンパク質加水分解物を含む群から選択されたものであり、特に好ましいセルロース誘導体が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチル

セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびメチルセルロースであることを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項 11】

マトリックスおよび/または空間または空洞が、賦形剤または添加剤、好ましくは界面活性剤またはガス発生物質を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の投薬形態。

【請求項 12】

水性環境において迅速に崩壊または溶解する、請求項 1 に記載のシート状経口投薬形態の製造方法であって、以下の作業工程：

- a) 少なくとも 1 種の水溶性のフィルム形成性ポリマーと、少なくとも 1 種の有効成分とを含む溶液または分散体を調製する工程、
 - b) 必要に応じて事前に泡安定化剤を添加後、ガスまたはガス混合物の導入、またはガスの化学的生成、または溶解されたガスの減圧により、溶液または分散体を発泡させる工程、
 - c) 被覆基材上にこの溶液または分散体を広げる工程、
 - d) 乾燥および溶媒の除去により、空洞含有フィルムを固化する工程、
- を特徴とする、前記方法。

【請求項 13】

水性環境において迅速に崩壊または溶解する、請求項 1 に記載のシート状経口投薬形態の製造方法であって、以下の作業工程：

- a) 少なくとも 1 種の水溶性のフィルム形成性ポリマーと少なくとも 1 種の有効成分とを含む溶液または分散体を調製する工程、
 - b) 前記溶液または分散体の調整に用いた溶媒とは非混和性の疎水性溶媒を添加し、細かく分散された小滴の形態の該疎水性溶媒を含有するエマルジョンを調製する工程、
 - c) 被覆基材上にこの溶液または分散体を広げる工程、
 - d) 乾燥および溶媒の除去により空洞を形成しながら、フィルムを固化する工程、
- を特徴とする、前記方法。

【請求項 14】

水性環境において迅速に崩壊または溶解する、請求項 1 に記載のシート状経口投薬形態の製造方法であって、以下の作業工程：

- a) 少なくとも 1 種の水溶性のフィルム形成性ポリマーと少なくとも 1 種の有効成分とを含む溶液または分散体を調製する工程、
 - b) ガスを発生することができる賦形剤または賦形剤の組合せを添加する工程、
 - c) 被覆基材上にこの溶液または分散体を広げる工程、
 - d) 乾燥および溶媒の除去により空洞を形成しながら、フィルムを固化する工程、
- を特徴とする、前記方法。

【請求項 15】

水性環境において迅速に崩壊または溶解する、請求項 1 に記載のシート状経口投薬形態の製造方法であって、以下の作業工程：

- a) 少なくとも 1 種の水溶性のフィルム形成性ポリマーと、少なくとも 1 種の有効成分とを含むポリマー含有溶解物（熱溶解物）を調製する工程、
 - b) 必要に応じて事前に泡安定化剤を添加後、ガスまたはガス混合物の導入、またはガスの化学的生成、または溶解されたガスの減圧により、溶解物を発泡させる工程、
 - c) 被覆基材上に前記溶解物を広げる工程、
 - d) 冷却によりフィルムを固化する工程、
- を特徴とする、前記方法。

【請求項 16】

工程 c) および d) が、以下の工程 c) および d) :

- c) 溶液または分散体から、または溶解物から開始し、ブロックの形態のポリマーマトリックスを製造する工程、

d) シート状形態を得るために固化したブロックをカッティングする工程、
によって置換または変更されていることを特徴とする、請求項 12 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の投薬形態または 14 ~ 18 に記載の方法の 1 つからのプロセス生成物の、口腔における薬学的有効成分の投与への使用。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の投薬形態または 14 ~ 18 に記載の方法の 1 つからのプロセス生成物の、薬学的有効成分のヒトまたは動物への直腸、膣または鼻腔内投与への使用。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/07051
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/70 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 529 782 A (STAAB ROBERT) 25 June 1996 (1996-06-25) column 1, line 13 - line 20 column 2, line 36 column 5, line 14 - line 40 column 7, line 29 - column 8, line 40 column 11, line 1 - line 46 claims 1,8 ---	1-4,7-9, 11-14
X	FR 2 325 389 A (VP VARIO PHARM GMBH) 22 April 1977 (1977-04-22) page 1, line 21 - line 26 page 2, line 30 - page 3, line 6 page 3 - page 4; example 1 --- -/-	1-4,7-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. ** document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 February 2002		Date of mailing of the international search report
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2940, Tx. 31 651 epc nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Boulois, D

3

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC1/EP 01/07051

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 450 141 A (NEOPHORE TECH INC) 9 October 1991 (1991-10-09) cited in the application column 1, line 42 - line 49 column 12 -column 13; examples 1,2 -----	1-4,7-11
X	WO 89 06956 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 10 August 1989 (1989-08-10) page 2, line 25 -page 3, line 2 page 11 -page 15; examples 1-3,5,6 -----	1-4, 7-11,13
X	WO 98 26764 A (HORSTMANN MICHAEL ;LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE); LAUX WOLFGANG () 25 June 1998 (1998-06-25) page 1, line 1 - line 7 page 6, paragraph 3 -page 7, paragraph 1 page 9; example 1 -----	1-3, 5-13,15, 19
X	WO 00 18365 A (WARNER LAMBERT CO) 6 April 2000 (2000-04-06) ----- page 10, line 6 - line 11 page 25, line 5 - line 16 page 38 -page 41 -----	1-3, 5-11,13, 15,18,19
X	EP 0 636 378 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 1 February 1995 (1995-02-01) ----- column 5, line 56 - line 57 column 7 -column 8; examples 6,7 -----	1-3, 5-13,15, 18,19
X	EP 0 567 234 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 27 October 1993 (1993-10-27) ----- page 3, line 19 - line 24 page 6 -page 7; example 8 -----	1-3, 5-13,15, 18,19
X	EP 0 598 606 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER) 25 May 1994 (1994-05-25) page 8; example 4 -----	16,18,19
E	US 2001/006677 A1 (ROBINSON JOSEPH R ET AL) 5 July 2001 (2001-07-05) the whole document -----	16,18-20

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP01/07051

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

See supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP01/07051

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

The International Searching Authority found that this international application contains multiple inventions, as follows:

1. Claims Nos. 1-3 in part, 4 in full, 7-13 in part, 14 in full, 18-20 in part

Administrable forms comprising gas-filled spaces or cavities, and method for producing the same.

2. Claims Nos. 1-3 in part, 5, 6 in full, 7-13 in part, 15 in full, 18-20 in part

Administrable forms comprising liquid-filled spaces or cavities, and method for producing the same.

3. Claims Nos. 16 in full, 18-20 in part

Alternative method for producing an administrable form comprising spaces or cavities, with gas-forming auxiliary agents.

4. Claims Nos. 17 in full, 18-20 in part

Alternative method for producing an administrable form comprising spaces or cavities, with a "Hot-melt" method.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No
 PCT/EP 01/07051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members)	Publication date
US 5529782	A 25-06-1996	US 5393528 A	28-02-1995
FR 2325389	A 22-04-1977	DE 2543368 A1 AU 1780876 A BE 845720 A1 DK 416176 A FR 2325389 A1 IT 1070308 B JP 52079017 A LU 75786 A1 NL 7609600 A NO 763152 A PT 65603 A B SE 7610139 A	07-04-1977 23-03-1978 16-12-1976 30-03-1977 22-04-1977 29-03-1985 02-07-1977 28-04-1977 31-03-1977 30-03-1977 01-10-1976 30-03-1977
EP 0450141	A 09-10-1991	US 5039540 A US 5079018 A CA 2023200 A1 CY 1923 A DE 69019817 D1 DE 69019817 T2 DK 450141 T3 EP 0450141 A1 HK 118096 A JP 3086837 A NO 300085 B1 NO 965460 A	13-08-1991 07-01-1992 15-02-1991 07-03-1997 06-07-1995 05-10-1995 24-07-1995 09-10-1991 12-07-1996 11-04-1991 07-04-1997 15-02-1991
WO 8906956	A 10-08-1989	DE 3803482 A1 AU 637043 B2 AU 2914389 A CA 1325366 A1 CZ 8900493 A3 DD 278720 A5 WO 8906956 A1 DK 489189 A EP 0326816 A1 FI 894688 A HR 920835 A1 HU 54490 A2 IE 890135 L IL 89105 A JP 2503087 T JP 2929548 B2 NO 301688 B1 NZ 227859 A PL 165146 B1 PT 89618 A SI 8910254 A SK 49389 A3 US 5626876 A YU 25489 A1 ZA 8900506 A	17-08-1989 20-05-1993 25-08-1989 21-12-1993 11-08-1999 16-05-1990 10-08-1989 04-10-1989 09-08-1989 03-10-1989 31-10-1994 28-03-1991 05-08-1989 21-02-1993 27-09-1990 03-08-1999 01-12-1997 29-01-1992 30-11-1994 04-10-1989 28-02-1997 09-10-2000 06-05-1997 30-04-1991 28-02-1990
WO 9826764	A 25-06-1998	DE 19652257 A1 AT 211648 T AU 727185 B2 AU 5654898 A	18-06-1998 15-01-2002 07-12-2000 15-07-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No
 PCT/EP 01/07051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 9826764 A		DE 59706140 D1	28-02-2002		
		WO 9826764 A1	25-06-1998		
		EP 0949909 A1	20-10-1999		
		JP 2001505884 T	08-05-2001		
		NO 992908 A	14-06-1999		
WO 0018365 A	06-04-2000	AU 6059399 A	17-04-2000		
		BR 9914064 A	19-06-2001		
		CN 1321080 T	07-11-2001		
		EP 1115372 A2	18-07-2001		
		NO 20011476 A	22-03-2001		
		WO 0018365 A2	06-04-2000		
		US 2001022964 A1	20-09-2001		
EP 0636378 A	01-02-1995	GB 2280850 A .B	15-02-1995		
		US 5789465 A	04-08-1998		
		AT 205732 T	15-10-2001		
		AU 671548 B2	29-08-1996		
		AU 6873794 A	09-02-1995		
		AU 6873894 A	09-02-1995		
		CA 2129051 A1	29-01-1995		
		CA 2129070 A1	29-01-1995		
		DE 69428312 D1	25-10-2001		
		EP 0636377 A1	01-02-1995		
		EP 0636378 A1	01-02-1995		
		GB 2280372 A .B	01-02-1995		
		JP 2977724 B2	15-11-1999		
		JP 7179361 A	18-07-1995		
		JP 2875478 B2	31-03-1999		
		JP 7194689 A	01-08-1995		
		US 5447940 A	05-09-1995		
		US 6001895 A	14-12-1999		
		ZA 9405564 A	29-01-1996		
		ZA 9405566 A	28-02-1996		
		EP 0567234 A	27-10-1993	AT 175124 T	15-01-1999
				BR 9301314 A	28-09-1993
				BR 9301315 A	28-09-1993
CA 2092346 A1	26-09-1993				
CA 2092349 A1	26-09-1993				
DE 69322809 D1	11-02-1999				
DE 69322809 T2	29-07-1999				
EP 0567234 A1	27-10-1993				
EP 0562863 A1	29-09-1993				
ES 2126628 T3	01-04-1999				
US 6106855 A	22-08-2000				
EP 0598606 A	25-05-1994			AT 181675 T	15-07-1999
				AU 679937 B2	17-07-1997
		AU 5070893 A	02-06-1994		
		BR 9304760 A	14-06-1994		
		CA 2103306 A1	19-05-1994		
		CN 1098009 A	01-02-1995		
		DE 69325495 D1	05-08-1999		
		DE 69325495 T2	25-05-2000		
		DK 598606 T3	22-11-1999		
		EP 0598606 A1	25-05-1994		
		ES 2132197 T3	16-08-1999		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/07051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0598606	A	GR 93100452 A .B JP 6225932 A	29-07-1994 16-08-1994
US 2001006677	A1	05-07-2001	NONE

INTERNATIONALFR RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/07051
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/70		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und hier IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Materiestoff (Klassifikationssystem und Klassifikations-symbole) IPK 7 A61K		
Recherche aber nicht zum Mindestmaßstoffs gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	US 5 529 782 A (STAAB ROBERT) 25. Juni 1996 (1996-06-25) Spalte 1, Zeile 13 - Zeile 20 Spalte 2, Zeile 36 Spalte 5, Zeile 14 - Zeile 40 Spalte 7, Zeile 29 - Spalte 8, Zeile 40 Spalte 11, Zeile 1 - Zeile 46 Ansprüche 1,8	1-4,7-9, 11-14
X	FR 2 325 389 A (VP VARIO PHARM GMBH) 22. April 1977 (1977-04-22) Seite 1, Zeile 21 - Zeile 26 Seite 2, Zeile 30 - Seite 3, Zeile 6 Seite 3 - Seite 4; Beispiel 1 --- -/--	1-4,7-14
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
¹⁾ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen **A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angeführt ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist **S* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung betrachtet wird und diese Verbindung für einen Fachmann hilfreich ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts
28. Februar 2002		08.03.02
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Boulois, D

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PC1/EP 01/07051

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Blatt-Anspruch-Nr.
X	EP 0 450 141 A (NEOPHORE TECH INC) 9. Oktober 1991 (1991-10-09) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 42 - Zeile 49 Spalte 12 -Spalte 13; Beispiele 1.2 ---	1-4,7-11
X	WO 89 06956 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 10. August 1989 (1989-08-10) Seite 2, Zeile 25 -Seite 3, Zeile 2 Seite 11 -Seite 15; Beispiele 1-3,5,6 ---	1-4, 7-11,13
X	WO 98 26764 A (HORSTMANN MICHAEL ;LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE); LAUX WOLFGANG () 25. Juni 1998 (1998-06-25) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 7 Seite 6, Absatz 3 -Seite 7, Absatz 1 Seite 9; Beispiel 1 ---	1-3, 5-13,15, 19
X	WO 00 18365 A (WARNER LAMBERT CO) 6. April 2000 (2000-04-06) Seite 10, Zeile 6 - Zeile 11 Seite 25, Zeile 5 - Zeile 16 Seite 38 -Seite 41 ---	1-3, 5-11,13, 15,18,19
X	EP 0 636 378 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 1. Februar 1995 (1995-02-01) Spalte 5, Zeile 56 - Zeile 57 Spalte 7 -Spalte 8; Beispiele 6,7 ---	1-3, 5-13,15, 18,19
X	EP 0 567 234 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 27. Oktober 1993 (1993-10-27) Seite 3, Zeile 19 - Zeile 24 Seite 6 -Seite 7; Beispiel 8 ---	1-3, 5-13,15, 18,19
X	EP 0 598 606 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER) 25. Mai 1994 (1994-05-25) Seite 8; Beispiel 4 ---	16,18,19
E	US 2001/006677 A1 (ROBINSON JOSEPH R ET AL) 5. Juli 2001 (2001-07-05) das ganze Dokument -----	16,18-20

3

Formblatt PCT/BA2/10 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1995)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT	Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/07051
Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)	
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:	
1.	<input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2.	<input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3.	<input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)	
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:	
siehe Zusatzblatt	
1.	<input checked="" type="checkbox"/> Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.	<input type="checkbox"/> Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.	<input type="checkbox"/> Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4.	<input type="checkbox"/> Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs	
<input type="checkbox"/> Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.	
<input checked="" type="checkbox"/> Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.	

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01 07051

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p>Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="226 403 916 515">1. Ansprüche: 1-3 teilweise, 4 ganz, 7-13 teilweise, 14 ganz, 18-20 teilweise Darreichungsformen mit gasgefüllten Räumen oder Hohlräumen, und Verfahren zur Herstellung derselben<li data-bbox="226 537 916 649">2. Ansprüche: 1-3 teilweise, 5,6 ganz, 7-13 teilweise, 15 ganz, 18-20 teilweise Darreichungsformen mit Flüssigkeit gefüllten Räumen oder Hohlräumen, und Verfahren zur Herstellung derselben<li data-bbox="226 672 916 761">3. Ansprüche: 16 ganz, 18-20 teilweise Alternatives Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform mit Räumen oder Hohlräumen, mit gasbildende Hilfstoffe<li data-bbox="226 784 916 873">4. Ansprüche: 17 ganz, 18-20 teilweise Alternatives Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform mit Räumen oder Hohlräumen, mit einem "Hot-melt" Verfahren	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT				Internationales Aktenzeichen	
Angaben zu Veröffentlichung: ... (IP zur selben Patentfamilie gehören)				PCT/EP 01/07051	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5529782	A	25-06-1996	US 5393528 A		28-02-1995
FR 2325389	A	22-04-1977	DE 2543368 A1		07-04-1977
			AU 1780876 A		23-03-1978
			BE 845720 A1		16-12-1976
			DK 416176 A		30-03-1977
			FR 2325389 A1		22-04-1977
			IT 1070308 B		29-03-1985
			JP 52079017 A		02-07-1977
			LU 75786 A1		28-04-1977
			NL 7609600 A		31-03-1977
			NO 763152 A		30-03-1977
			PT 65603 A , B		01-10-1976
			SE 7610139 A		30-03-1977
EP 0450141	A	09-10-1991	US 5039540 A		13-08-1991
			US 5079018 A		07-01-1992
			CA 2023200 A1		15-02-1991
			CY 1923 A		07-03-1997
			DE 69019817 D1		06-07-1995
			DE 69019817 T2		05-10-1995
			DK 450141 T3		24-07-1995
			EP 0450141 A1		09-10-1991
			HK 118096 A		12-07-1996
			JP 3086837 A		11-04-1991
			NO 300085 B1		07-04-1997
			NO 965460 A		15-02-1991
WO 8906956	A	10-08-1989	DE 3803482 A1		17-08-1989
			AU 637043 B2		20-05-1993
			AU 2914389 A		25-08-1989
			CA 1325366 A1		21-12-1993
			CZ 8900493 A3		11-08-1999
			DD 278720 A6		16-05-1990
			WO 8906956 A1		10-08-1989
			DK 489189 A		04-10-1989
			EP 0326816 A1		09-08-1989
			FI 894688 A		03-10-1989
			HR 920835 A1		31-10-1994
			HU 54490 A2		28-03-1991
			IE 890135 L		05-08-1989
			IL 89105 A		21-02-1993
			JP 2503087 T		27-09-1990
			JP 2929548 B2		03-08-1999
			NO 301688 B1		01-12-1997
			NZ 227859 A		29-01-1992
			PL 165146 B1		30-11-1994
			PT 89618 A		04-10-1989
			SI 8910254 A		28-02-1997
			SK 49389 A3		09-10-2000
			US 5626876 A		06-05-1997
			YU 25489 A1		30-04-1991
			ZA 8900506 A		28-02-1990
WO 9826764	A	25-06-1998	DE 19652257 A1		18-06-1998
			AT 211648 T		15-01-2002
			AU 727185 B2		07-12-2000
			AU 5654898 A		15-07-1998

Formblatt PCT/ISA210 (Ärzung Patentfamilie, Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abzeichen

PCT/EP 01/07051

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgliedern der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9826764 A		DE 59706140 D1	28-02-2002
		WO 9826764 A1	25-06-1998
		EP 0949909 A1	20-10-1999
		JP 2001505884 T	08-05-2001
		NO 992908 A	14-06-1999
WO 0018365 A	06-04-2000	AU 6059399 A	17-04-2000
		BR 9914064 A	19-06-2001
		CN 1321080 T	07-11-2001
		EP 1115372 A2	18-07-2001
		NO 20011476 A	22-03-2001
		WO 0018365 A2	06-04-2000
		US 2001022964 A1	20-09-2001
EP 0636378 A	01-02-1995	GB 2280850 A , B	15-02-1995
		US 5789465 A	04-08-1998
		AT 205732 T	15-10-2001
		AU 671548 B2	29-08-1996
		AU 6873794 A	09-02-1995
		AU 6873894 A	09-02-1995
		CA 2129051 A1	29-01-1995
		CA 2129070 A1	29-01-1995
		DE 69428312 D1	25-10-2001
		EP 0636377 A1	01-02-1995
		EP 0636378 A1	01-02-1995
		GB 2280372 A , B	01-02-1995
		JP 2977724 B2	15-11-1999
		JP 7179361 A	18-07-1995
		JP 2875478 B2	31-03-1999
		JP 7194689 A	01-08-1995
		US 5447940 A	05-09-1995
		US 6001895 A	14-12-1999
		ZA 9405564 A	29-01-1996
		ZA 9405566 A	28-02-1996
EP 0567234 A	27-10-1993	AT 175124 T	15-01-1999
		BR 9301314 A	28-09-1993
		BR 9301315 A	28-09-1993
		CA 2092346 A1	26-09-1993
		CA 2092349 A1	26-09-1993
		DE 69322809 D1	11-02-1999
		DE 69322809 T2	29-07-1999
		EP 0567234 A1	27-10-1993
		EP 0562863 A1	29-09-1993
		ES 2126628 T3	01-04-1999
		US 6106855 A	22-08-2000
EP 0598606 A	25-05-1994	AT 181675 T	15-07-1999
		AU 679937 B2	17-07-1997
		AU 5070893 A	02-06-1994
		BR 9304760 A	14-06-1994
		CA 2103306 A1	19-05-1994
		CN 1098009 A	01-02-1995
		DE 69325495 D1	05-08-1999
		DE 69325495 T2	25-05-2000
		DK 598606 T3	22-11-1999
		EP 0598606 A1	25-05-1994
		ES 2132197 T3	16-08-1999

Format: PCT/ISA(2)10 (Anhang Patentfamilie/Juli 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 01/07051

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0598606 A		GR 93100452 A , B JP 6225932 A	29-07-1994 16-08-1994
US 2001006677 A1	05-07-2001	KEINE	

Format: PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

フロントページの続き

(72)発明者 ラウックス, ウォルフガング

ドイツ連邦共和国 5 6 6 8 2 ディーツ、アム カーテンシュタイン 2ベ-

Fターム(参考) 4C076 AA71 AA89 BB01 BB21 BB22 BB25 BB29 BB30 BB31 EE06A
EE10A EE16A EE30A EE31A EE32A EE33A EE36A EE38A EE41A EE42A
EE43A