

發明專利說明書



中文說明書替換頁(101年6月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫) 修正 頁次 年 月 日

※ 申請案號：094136742

※ 申請日期：94.10.20

※IPC 分類：A61K

9/24, 31/96
101. 6. - 6

一、發明名稱：(中文/英文)

包含雙氯酚酸之適於以食用膜形式的口服投藥之醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION SUITABLE FOR ORAL
ADMINISTRATION IN THE FORM OF EDIBLE FILMS COMPRISING
DICLOFENAC

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 亞瑟 科隆尼卡

CANONICA, ARTHUR

2. 華納 帝提克

DIETIKER, WERNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史堤芬 米勒

MEYER, STEPHAN

2. 伊莎貝拉 洛特

RAULT, ISABELLE

3. 亞力山大 馬克 史科貝爾

SCHOBEL, ALEXANDER MARK

4. 桂格 史洛米斯奇

SLOMINSKI, GREG

5. 蓋文 莫瑞 史班瑟

SPENCER, GAVIN MURRAY

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND

2. 法國 FRANCE

3. 美國 U.S.A.

4. 美國 U.S.A.

5. 英國 U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年10月21日；60/620,706

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於包含雙氯芬酸(diclofenac)之適於以食用膜形式口服投藥之醫藥組合物。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適於口服投與熟知並廣泛使用之藥物雙氯芬酸(diclofenac)之醫藥組合物。更具體而言，其係關於包含雙氯芬酸之食用膜，其在患者口中快速及完全崩解。該等食用膜經快速崩解後，雙氯芬酸會被釋出，易於吞嚥且於胃腸道中以常見方式吸收。

【先前技術】

包含某些醫藥活性物質之食用膜概念在此項技術中久已熟知，例如參看美國專利4,136,162 (Fuchs與Hilmann，優先權於1974年)。因此，值得注意的是近30年來該等口服劑型幾乎沒有商品化。此現象要歸因於在可考慮將該產物商品化之前需要克服大量技術及其它障礙(例如穩定性問題)之事實。目前，此等劑型在市場上最流行的大概是主要用於作為"口氣清新劑"之 Listerine® PocketPaks® (USA)，且包括薄荷醇、桉油精、瑞香草酚(thymol)及水楊酸甲酯之混合物，而無具有充分定義、靶向作用機制的現代高效藥物。

【發明內容】

獲得根據本發明之包含雙氯芬酸之適當食用膜係重大難題，因為需要解決相當多的問題：必須確保雙氯芬酸之高生物可用性，必須確保食用膜對該患者而言可口，且必須保證其穩定性、尤其為食用膜中該活性物質之化學穩定性。此外，要求良好之器官感覺性、諸如該膜之即刻軟化

以防止口中任何不利之感覺，及充足強度以允許適當之切割及包裝操作。

本發明者已藉由提供滿足該等要求之包含雙氯芬酸之食用膜而克服此挑戰。

因此，本發明係關於一種包含雙氯芬酸之適於以食用膜形式口服投藥之醫藥組合物，其為，其中食用膜於少於60秒之時間內在患者口中完全崩解。

"完全崩解"意謂患者口中沒有殘留任何肉眼可見之殘餘物、如一不可溶支持層。自一實踐觀點來看，本發明之食用膜於所示時間週期內於口中完全溶解，自一嚴格之科學觀點產生之限制條件即為，顯而易見，不溶於唾液中之該膜組份，例如雙氯芬酸游離酸，將不溶解，而是分散並保持固態。

應瞭解雙氯芬酸包括例如雙氯芬酸游離酸及其醫藥上可接受之鹽，例如雙氯芬酸鈉、雙氯芬酸鉀或雙氯芬酸尹波胺(diclofenac epolamine)。雙氯芬酸進一步包括例如：雙氯芬酸游離酸及其醫藥上可接受之鹽之樹脂複合物(亦稱為雙氯芬酸樹脂酸鹽)，例如該雙氯芬酸鈉-消膽胺(cholestyramine)複合物或雙氯芬酸與波拉克林鉀(polacrillin potassium)之複合物(其為Amberlite®樹脂)。所有該等實施例在下文中分別稱為"雙氯芬酸"或"雙氯芬酸組份"。尤其較佳為雙氯芬酸游離酸及雙氯芬酸樹脂酸鹽，尤其為雙氯芬酸游離酸。

較佳本發明之食用膜於一患者口中於在少於45秒內、較

佳少於30秒、特別為少於20秒且尤其為少於15秒時間內完全崩解。通常情況下，該等食用膜於1至60秒、較佳2至45秒、更佳5至30秒、且尤其5至20秒內完全崩解。

由於本發明之食用膜於口中之完全崩解如此迅速，使得該等膜與口腔黏膜之黏附不產生任何顯著作用，且因此該等膜可與該口腔黏膜非黏附、微黏附或黏附。通常情況為，它們是非黏附或僅微黏附性的。

本發明之食用膜通常具有3 mm或更小、較佳1 mm或更小、更佳500微米或更小、且尤其100微米或更小之厚度。因此，該等食用膜通常具有10至3000、較佳20至1000、更佳30至500且尤其40至100微米之厚度。

較佳本發明之食用膜為單層膜，其通常具有500微米或更小、較佳250微米或更小且更佳100微米或更小之厚度。該等食用膜通常具有10至500、較佳20至250、更佳25至130、特別為30至100且尤其為40至80微米之厚度。

本發明之食用膜不限於任何特殊尺寸，其較佳為矩形、正方形或圓形，尤其為矩形或正方形，通常具有2至20、較佳2至12、更佳3至12且特別為4至7平方公分之面積，通常若為矩形或正方形，則其邊長分別為0.5至3 cm與2至20 cm、較佳為1至3 cm與2至5 cm。一尤其較佳之尺寸為2.2 cm×2.2 cm(正方形)。

通常本發明之食用膜具有恆定厚度及雙氯芬酸之均一性均勻分佈。

雙氯芬酸通常以溶解或均一分散狀態存在於該膜組合物

中。

除雙氯芬酸之外，本發明之食用膜通常包含下列賦形劑：(A)至少一種成膜聚合物及(B)至少一種增塑劑。較佳該等食用膜包含下列組份：雙氯芬酸、(A)至少一種成膜聚合物、(B)至少一種增塑劑及(C)至少一種抗氧化劑。於另一較佳實施例中，該等食用膜包含下列組份：雙氯芬酸、(A)至少一種成膜聚合物、(B)至少一種增塑劑、(D)至少一種香料、(E)至少一種甜味劑及視情況(C)至少一種抗氧化劑。

考慮作為成膜聚合物(A)的物質例如為：纖維素衍生物，例如羥丙基甲基纖維素(=hypromellose=HPMC)、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素或鄰苯二甲酸纖維素、聚乙烯醇、海藻酸鈉、聚乙二醇；天然樹膠，例如三仙膠(xanthane gum)、黃耆膠、瓜爾膠、阿拉伯膠(acacia gum或arabic gum)；水分散性聚丙烯酸酯類，例如聚丙烯酸、甲基丙烯酸脂共聚物或羧乙烯基共聚物；聚乙烯吡咯啉酮、乙酸乙烯酯/乙烯吡咯啉酮共聚物；經改質澱粉，例如高葡呷喃聚糖澱粉或經羥丙基化之高葡呷喃聚糖澱粉；支鏈澱粉(pullulan)、葡呷喃聚糖、糊精、果膠、甲殼素、聚葡萄糖胺糖、果聚糖、茄囊腔菌多糖(elsinan)、膠原蛋白、明膠、玉米蛋白、麩質、大豆蛋白分離物、乳清蛋白分離物、酪蛋白；及其混合物。

作為成膜聚合物(A)較佳為羥丙基甲基纖維素、羥乙基

纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及其混合物，且尤其為羥丙基甲基纖維素。

該成膜聚合物(A)通常存在量為以該最終食用膜重量(乾質量)計5至90、較佳10至80、更佳20至80且尤其為20至70重量%之範圍內。

考慮作為增塑劑(B)的物質例如為：多醇，例如甘油、聚乙二醇、乙二醇或丙二醇；與例如正辛酸或油酸之脂肪酸形成的甘油單酯；山梨醇、聚山梨醇酯80[=聚氧乙烯(20)山梨糖醇單油酸酯]、檸檬酸三乙酯、檸檬酸乙醯三乙酯、檸檬酸三丁酯或鄰苯二甲酸二乙酯。

作為增塑劑(B)者較佳為甘油、聚乙二醇、乙二醇、丙二醇及其混合物；且尤其為甘油。

該增塑劑(B)通常存在量以該最終食用膜之重量(乾質量)計為0.1至15、較佳1至12、更佳1至8且甚至更佳1.5至7重量%之範圍內。於本發明之一特殊實施例中，該增塑劑(B)為甘油且其所存在量以該膜之重量(乾質量)計為1至12、較佳1至7、更佳1.5至6重量%之範圍內。

較佳本發明食用膜之組合物中存在至少一種抗氧化劑(C)。可包括之適當抗氧化劑為此項技術中熟知之抗氧化劑，例如 α -生育酚、檸檬酸、丁基化羥基甲苯、丁基化羥基大茴香醚、抗壞血酸、反丁烯二酸、蘋果酸、抗壞血酸鈉或抗壞血酸棕櫚酸酯。此外，已發現某些香料(D)，例如所有下文中提及之葡萄柚香料501508 A、留蘭香香料

501495 T或掩蔽香料501483 T亦可作為抗氧化劑(C)使用。

於本發明之一特殊實施例中，本發明之食用膜、尤其為彼等包含雙氯芬酸游離酸之食用膜，包括至少一種選自由 α -生育酚、抗壞血酸、檸檬酸及其混合物所組成之群之抗氧化劑(C)。

較佳本發明之食用膜組合物中存在至少一種香料(D)。可使用之香料包括熟習技工已知之香料，諸如天然、"類似天然"(=藉由化學合成得到但與天然香料化學上相同)及人造香料。該等香料可例如選自合成精油(flavor oil)、調味芳族物、油性樹脂及源自例如植物、葉、花或果實之萃取物。代表性精油包括：留蘭香油、肉桂油、薄荷油、丁香油、月桂油、百里香油(thyme oil)、香柏葉油(cedar leaf oil)、肉豆蔻油、鼠尾草(sage)油及苦杏仁油。亦可使用人造、天然或合成之水果香料，諸如香草、巧克力、咖啡、可可及柑橘油，例如檸檬、橘、葡萄、酸橙或葡萄柚，及水果香精，例如蘋果、梨、桃、草莓、覆盆子(raspberry)、櫻桃、李子、鳳梨或杏。其它常用香料包括：薄荷類，諸如薄荷(包括薄荷醇，尤其是左旋薄荷醇)、人造香草、肉桂衍生物及例如櫻桃或葡萄之各種水果香料。亦考慮之香料諸如：醛類及酯類，例如乙酸肉桂酯、肉桂醛、檸檬醛、二乙醇縮乙醛、乙酸二氫香芹酯(dihydrocarvyl acetate)、甲酸丁子香酯(eugenyl formate)或對甲基苯甲醚。醛香料之某些其它實例為：乙醛；苯甲醛；肉桂醛；檸檬醛，即 α -檸檬醛(香葉醛)及 β -檸檬醛(橙

花 醛) ; 癸 醛 ; 乙 基 香 草 醛 ; 胡 椒 醛 (天 芥 菜 精 (heliotropine)); 香 草 醛 ; α -戊 基 肉 桂 醛 ; 丁 醛 ; 戊 醛 ; 香 茅 醛 (citronellal); 癸 醛 ; C-8 醛 ; C-9 醛 ; C-12 醛 ; 2-乙 基 丁 醛 ; 己 烯 醛 , 即 反 -2-己 烯 醛 ; 甲 苯 基 醛 ; 藜 蘆 醛 (veratraldehyde); 2,6-二 甲 基 -5-庚 烯 醛 (甜 瓜 醛 (melonal)); 2-6-二 甲 基 辛 醛 ; 及 2-十二 碳 烯 醛 。 所 有 香 料 可 單 獨 使 用 或 以 其 任 意 所 要 之 組 合 使 用 。

呈 液 態 或 固 態 (粉 末)之 較 佳 香 料 (D)為 葡 萄 柚 、 桃 、 留 蘭 香 、 草 莓 、 酸 橙 或 掩 蔽 香 料 ; 薄 荷 醇 、 氯 化 鈉 ; 含 有 與 一 核 糖 或 脫 氧 核 糖 糖 部 分 鍵 結 之 嘌 呤 或 嘧 啶 基 團 或 其 衍 生 物 的 核 苷 酸 化 合 物 (參 看 例 如 WO 2004/019885); 及 其 混 合 物 。 有 利 條 件 為 , 香 料 (D)與 至 少 一 種 甜 味 劑 (E)組 合 , 參 看 下 文 。

於 本 發 明 之 一 實 施 例 中 , 本 發 明 之 食 用 膜 、 特 別 是 包 含 雙 氯 芬 酸 游 離 酸 之 食 用 膜 , 包 括 至 少 一 種 選 自 由 下 列 物 質 所 組 成 之 群 的 香 料 (D): 葡 萄 柚 、 尤 其 為 葡 萄 柚 香 料 501508 A、 留 蘭 香 、 尤 其 為 留 蘭 香 香 料 501495 T)及 掩 蔽 香 料 、 尤 其 為 掩 蔽 香 料 501483 T。 所 有 提 及 之 香 料 可 購 自 Firmenich SA, CH-1217 Meyrin (Switzerland)。

於 本 發 明 之 另 一 實 施 例 中 , 本 發 明 之 食 用 膜 、 特 別 是 彼 等 包 含 雙 氯 芬 酸 游 離 酸 之 食 用 膜 , 包 括 三 種 香 料 (D), 即 一 掩 蔽 香 料 、 例 如 Firmenich SA (CH)之 掩 蔽 香 料 501483 T, 一 葡 萄 柚 香 料 、 例 如 Firmenich SA (CH)之 葡 萄 柚 香 料 501508 A 及 氯 化 鈉 。 較 佳 三 種 香 料 (D)之 該 後 一 組 合 進 一

步與一甜味劑(E)[亦參看下文]組合。該甜味劑(E)係選自由蔗糖素(sucralose)、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame K)、阿斯巴甜及其任意混合物所組成之群，最佳為乙醯磺胺酸鉀。有利條件為，三種香料(D)與一甜味劑(E)之該後一組合進一步與一選自由 α -生育酚、抗壞血酸、檸檬酸及其混合物所組成之群的抗氧化劑(C)組合。

於本發明之另一實施例中，本發明之食用膜、特別為彼等包含雙氯芬酸游離酸之食用膜，包括四種香料(D)，即一掩蔽香料、例如Firmenich SA(CH)之掩蔽香料501483 T，一留蘭香香料、例如Firmenich SA(CH)留蘭香香料501495 T，氯化鈉及薄荷醇。較佳四種香料(D)之該後一組合進一步與一甜味劑(E)組合，該甜味劑(E)係選自由蔗糖素、乙醯磺胺酸鉀、阿斯巴甜及其任意混合物所組成之群、最佳為乙醯磺胺酸鉀。有利條件為，四種香料(D)與一甜味劑(E)之該後一組合進一步與一選自由 α -生育酚、抗壞血酸、檸檬酸及其混合物所組成之群的抗氧化劑(C)組合。

正常情況下所使用之香料量係受到諸如香料類型、個別香料、所需強度及味覺掩蔽需要之因素影響的偏好問題。因此，可變化該量以於最終產物中得到所需之結果。通常在該食用膜(乾質量)中使用0.1至60、較佳1至50重量%之香料。

較佳本發明之食用膜組合物中存在至少一種甜味劑(E)。可包括之合適甜味劑為彼等此項技術中所熟知之甜

味劑，既包括天然甜味劑又包括人造甜味劑。合適甜味劑包括例如：水溶性甜味劑，諸如單醣、雙醣及多醣，例如木糖、核糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、果糖、蔗糖、麥芽糖、轉化糖、部分水解澱粉、澱粉糖漿乾粉、二氫查酮(dihydrochalcone)、莫奈林(monellin)、甜菊苷(stevioside)或甘草甜素；水溶性人造甜味劑，諸如游離酸形式之糖精，可溶性糖精鹽，例如糖精鈉或糖精鈣、環己胺基磺酸鹽或乙醯磺胺酸鉀；二肽基甜味劑，諸如L-天冬胺酸衍生之甜味劑、例如阿斯巴甜；衍生自天然存在之水溶性甜味劑之水溶性甜味劑，例如蔗糖素；及基於蛋白質之甜味劑、例如西非竹筴(*thaumatococcus danielli*)(索馬甜(Thaumatococcus)I及II)。較佳之甜味劑(E)為蔗糖素、乙醯磺胺酸鉀、阿斯巴甜及其任意混合物，尤其為乙醯磺胺酸鉀。

一般而言，使用有效量之甜味劑(E)以提供特殊組合物之所要甜度水平，且該量將隨所選甜味劑變化。該量通常應為以該食用膜之重量(乾質量)計0.01至10重量%。

此外，本發明之食用膜視情況包括此項技術中所知之常規助劑，例如增稠劑、填充劑、穩定劑、著色劑、崩解劑、增溶劑、防腐劑或pH調節劑。

增稠劑例如為聚氧化乙烯或甲基纖維素。穩定劑例如為刺槐豆膠(locust bean gum)、褐藻酸及衍生物、瓊脂、羧甲纖維素(=羧甲基纖維素)及衍生物、交聯羧甲纖維素(=交聯之羧甲基纖維素)鈉。例如可使用填充劑增加一既定食用膜之總乾質量。工業規模製造會希望有後種作用，例如

調節該調配物以使其可藉由該轉化設備進行適當加工。填充劑可為水溶性的，例如蔗糖、葡萄糖、果糖、麥芽糖、麥芽糖醇、甘露醇、木糖醇或山梨醇；或為非水溶性的，例如微晶纖維素或二氧化鈦。著色劑若存在則以有效產生該所要顏色之量使用。實例為：二氧化鈦、或天然食物色素及適於食物、藥物及化妝品應用之染料，例如FD&C藍1號(=E133)、FD&C綠3號、固綠FCF、葉綠素(=E140)、綠S(=E142)、喹啉黃(=E104)、日落黃FCF(=E110)。崩解劑例如為：羧甲纖維素鈣及羧甲纖維素鈉(水分散性)、N-甲基-2-吡咯啉酮、甲基纖維素或羥基乙酸澱粉鈉。增溶劑例如為聚氧乙烯烷基醚或例如 $\alpha\beta$ 或 γ 型環糊精之環糊精。pH調節劑例如為碳酸鈉或碳酸氫鈉。防腐劑例如為對羥基苯甲酸酯類、苯甲酸、苜醇、雙氯苯雙胍己烷(chlorhexidine)、山梨酸或氯苄烷銨。

本發明之食用膜尤其有利係因為其在很大程度上促進將雙氯芬酸投藥至所有吞嚥雙氯芬酸之習知口服劑型(諸如錠劑或膠囊)有潛在問題之患者、特別為兒童及老年人。此外，該等食用膜通常快速釋放雙氯芬酸且因此在希望快速醫藥作用時很有利。此外，該等食用膜允許於任何情況下簡單及分離投與該雙氯芬酸，即不需使用水。例如對經常沒有機會喝水吞嚥其藥物之旅人此為理想狀況。

可併入本發明食用膜中之雙氯芬酸劑量主要取決於該膜之最終尺寸及其厚度。因此，選擇一大面積(例如高達20平方公分)及/或一大厚度(例如250至500微米之間或更大)

可能使一食用膜負載高達100 mg或更多、例如10至100 mg且較佳10至50 mg之雙氯芬酸。

然而，較佳為食用膜具有高達12平方公分、例如2至12平方公分且特別為3至12平方公分之面積及一250微米或更小、更佳100微米或更小、例如20至250且較佳30至100微米之厚度。該等膜通常負載10至30 mg雙氯芬酸，例如一4至6平方公分之食用膜(例如2.2 cm×2.2 cm或2 cm×3 cm)負載12.5 mg，或一12平方公分之食用膜(例如2.5 cm×4.8 cm)負載30 mg雙氯芬酸。

通常雙氯芬酸存在量為以該最終食用膜之重量(乾質量)計2至70、較佳5至60、更佳10至50、且甚至更佳20至50重量%之範圍內。

本發明之發明者已吃驚地發現用於上述食用膜中之較佳雙氯芬酸組份為雙氯芬酸游離酸。此尤為令人吃驚係由於雙氯芬酸游離酸與例如雙氯芬酸鹽相反，於水中及乙醇/水混合物中溶解性很差。因此，吾人預期其低溶解度所導致之若干併發問題亟待解決。詳言之，當雙氯芬酸游離酸僅部分溶解於該加工製程所用之溶劑中時，允許雙氯芬酸游離酸之高負載(=劑量)並同時避免雙氯芬酸游離酸粒子之聚結看來似乎很困難。換言之，在用於製造本發明食用膜之懸浮液中確保及維持雙氯芬酸游離酸粒子之均質性看來極具挑戰性。

令人吃驚的是，吾人發現可藉由將製造所需之懸浮液調節至5000至13000 mPa·s(Brookfield黏度計，T=26℃，50

rpm)之最佳黏度來解決該等問題。

本發明之另一實施例特徵為上述食用膜，其包含平均粒度為2微米或更小、較佳為1微米或更小之雙氯芬酸游離酸。彼等食用膜展示出雙氯芬酸之高生物可用性(=經由胃腸道良好之全身傳遞)，且味道可口。

本發明組合物之有益特性可例如由下列測試證明：

(a)該等膜之崩解：於活體外及在臨床試驗中於該等患者口中量測該等食用膜之崩解時間。例如，實例2之食用膜於15秒內完全崩解。

(b)雙氯芬酸之血漿水平：在口服投與該等食用膜後於不同時間間隔量測例如於豬體內之活體內雙氯芬酸血漿水平。根據本發明之食用膜可產生類似於一包含12.5 mg雙氯芬酸鉀之市售錠劑(Voltaren® Dolo)之雙氯芬酸血漿水平[AUC(=曲線下面積)基本上相同]。食用膜中之 T_{max} 可甚至比Voltaren® Dolo中之 T_{max} 更短，正合乎許多情況之需要。

(c)食用膜之器官感覺特性之消費者測試：測試剛投藥之後對該等食用膜之感覺。可體會到口中立即軟化及令人愉悅之感覺。

(d)食用膜之味覺評估：在一"電子舌"設備輔助下活體外評估該等食用膜之味覺，且亦消費者測試中評估該等食用膜之味覺。例如，吾人發現實例2至13之食用膜之味道非常可口。

(e)穩定性測試：例如在嚴格受控條件(溫度/濕度)下進行三個月或一年研究來證實該等食用膜之化學及物理穩定

性。

(f)分散體中未經微米尺寸化(平均粒度：16微米)或經微米尺寸化之雙氯酚酸游離酸未聚結：一般所關心者為在製造該等食用膜過程中，即使以具有低粒度(無論是否經微米尺寸化)之材料起始，分散體中之該材料仍會聚結。令人吃驚的是，吾人發現在例如水、水/乙醇或乙醇之不同溶劑中沒有發生該聚結作用。例如，在不同製造條件下，於加工成食用膜之前或之後，在一Malvern(UK)雷射粒度分析器設備輔助下量測未經微米尺寸化或經微米尺寸化之雙氯酚酸游離酸粒度。吾人發現雙氯酚酸游離酸作為起始材料與在不同條件(例如具有乙醇、無乙醇、無乙醇但均質化)下所製造之食用膜於水中崩解時自該等食用膜中釋放出來時粒度分佈曲線基本上沒有任何差異。

本發明之食用膜可例如按下文製造：將雙氯酚酸組份、香料、增塑劑、甜味劑(及進一步視情況存在之賦形劑)添加至一溶劑或溶劑混合物中，例如水、水/乙醇或乙醇中，且將其攪拌。在攪拌下緩慢添加成膜劑，直至得到均一不透明或透明黏性之液體。該透明黏性之液體可貯存於一容器中，並繼續緩慢攪拌以除去任何氣泡。(I)實驗室規模：將該黏性液體例如在一板上鋪展成一均一厚度層，且於烘箱中乾燥之。將該經乾燥之層切成規定尺寸之食用膜(例如2 cm×3 cm矩形)，且將該等食用膜例如單獨包裝至封袋中。(II)工業規模：例如在一紙襯墊上以一具有烘箱之連續塗布生產線(coating line)將該黏性液體鋪展成一均一

厚度層。將該經乾燥之層切成規定尺寸之食用膜(例如 2.2 cm×2.2 cm 矩形)，且以一轉化及包裝設備將該等食用膜單獨包裝入封袋中。

製造過程中必須注意得到待鋪展液體混合物之最佳黏度以確保一恰當雙氯酚酸懸浮液，且因此產生一具有令人滿意之含量均一性之食用膜。如此項技術中所知，該黏度取決於例如所用溶劑量及類型、所用成膜聚合物(A)及增塑劑(B)之量及類型及加工該懸浮液之方式等因素。

在一特殊實施例中，本發明之食用膜係利用水作為唯一溶劑來製造。意即在沒有乙醇及任何其它有機溶劑存在下進行該方法。

另一實施例中，本發明之食用膜係利用乙醇作為唯一溶劑來製造。意即在於沒有水存在下進行該方法。

例如藉由微米尺寸化、研磨、超臨界流體處理或其它熟習此項技術者已知之設備自具有標準平均粒度(大約 5-20 微米)之雙氯酚酸游離酸中得到平均粒度為 2 微米或更小、較佳 1 微米或更小之雙氯酚酸游離酸。

平均粒度為 2 微米或更小、較佳 1 微米或更小之雙氯酚酸游離酸由於具有可口之味道且提供雙氯酚酸之高生物可用性而尤其可用於併入至雙氯芬酸口服劑型中。此對於所謂"口服崩解錠劑"(亦稱為快速融化、快速溶解、口內溶解或口內崩散錠劑)及食用膜、亦對諸如標準錠劑、咀嚼錠劑、口含劑、軟膠囊或膠囊之其它口服劑型具有特殊相關性。因此，平均粒度為 2 微米或更小、較佳 1 微米或更小之

雙氯酚酸游離酸形成本發明之另一實施例。

【實施方式】

下列實例說明本發明。

實例 1：含 12.5 mg 雙氯酚酸鉀之食用膜(於水及乙醇存在下製造)

成份	量(mg)
雙氯酚酸鉀	12.50
Metolose 60 SH 50(=羥丙基甲基纖維素, "HPMC")	12.00
甘油	0.90
掩蔽香料501483 T (Firmenich SA, CH)	12.50
葡萄柚香料501508 A (Firmenich SA, CH)	4.00
氯化鈉	4.00
蔗糖素	<u>4.00</u>
總乾質量	49.90
水	60.00
96%乙醇	<u>90.00</u>
總濕質量	199.90

方法：將雙氯酚酸鉀、該等兩種香料、氯化鈉、甘油及蔗糖素全部添加至水與乙醇混合物中，且攪拌該混合物。在攪拌過程中緩慢添加羥丙基甲基纖維素(=HPMC)直至得到均一、透明、黏性液體。於一真空容器中貯存該混合物，緩慢攪拌該混合物以除去該等氣泡。隨後將該黏性液體在

一板上鋪展成一均一厚度層，並於烘箱中乾燥之。將該經乾燥之層切割成規定尺寸之食用膜(2 cm×3 cm矩形)，且將該等食用膜單獨封入小袋中。所得雙氯酚酸鉀膜為透明及微黃色的。

實例2：含有 11.08 mg 雙氯酚酸游離酸之食用膜(於水及乙醇存在下製造)

成份	量(mg)
雙氯芬酸游離酸	11.08
Metolose 60 SH 50(HPMC)	12.00
甘油	0.90
掩蔽香料 501483 T(Firmenich SA, CH)	5.50
葡萄柚香料 501508 A (Firmenich SA, CH)	4.00
氯化鈉	1.05
蔗糖素	<u>1.05</u>
總乾質量	35.58
水	60.00
96%乙醇	<u>90.00</u>
總濕質量	185.58

方法：類似於實例1之方法製造出該食用膜。於此狀況下，該所得黏性液體不是透明而不透明。最終所得雙氯芬酸游離酸膜為微黃色且具有60微米之厚度。

實例3：含 11.08 mg 雙氯酚酸游離酸之食用膜(於水但無乙

醇存在之條件下製造)

成份	量 (mg)
雙氯芬酸游離酸	11.08
Metolose 60 SH 50(HPMC)	28.50
甘油	2.62
留蘭香香料 501495 T(Firmenich SA, CH)	1.50
蔗糖素	<u>0.39</u>
總乾質量	44.09
純水	<u>300.00</u>
總濕質量	344.09

方法：類似於實例 2 之方法製造出該食用膜。於此狀況下，將雙氯芬酸游離酸、留蘭香香料、甘油及蔗糖素全部添加至水(單獨)中且攪拌之。最終所得雙氯芬酸游離酸膜為白色。

實例 4：含雙氯酚酸樹脂酸鹽(相當於 12.5 mg 雙氯酚酸鉀)之食用膜(於水及乙醇存在下製造)

成份	量 (mg)
雙氯芬酸鈉-消膽胺樹脂酸鹽(具 26.5% 之雙氯芬酸含量)	41.81
Metolose 60 SH 50(HPMC)	50.00
甘油	3.00
留蘭香香料 501495 T (Firmenich SA, CH)	1.00

左旋薄荷醇	1.00
蔗糖素	<u>0.50</u>
總乾質量	97.31
水	150.00
96%乙醇	<u>280.00</u>
總濕質量	527.31

方法：將左旋薄荷醇溶解於乙醇中，且將水添加至彼溶液中。將雙氯酚酸樹脂酸鹽、留蘭香香料、甘油及蔗糖素全部添加且攪拌該混合物。在攪拌過程中緩慢添加HPMC直至得到均一黏性液體。於一真空容器中貯存該混合物，同時緩慢攪拌以除去氣泡。隨後將該黏性液體在一板上鋪展成一均一厚度層，且將其於烘箱中乾燥。將該經乾燥之層切割成規定尺寸之食用膜，且將該等食用膜單獨封入小袋中。所得雙氯酚酸樹脂酸鹽膜之厚度為200微米，且該等膜為黃色。

實例5：含11.08 mg雙氯酚酸游離酸之食用膜

成份	量(mg)
雙氯芬酸游離酸	11.08
HPMC	8.00
甘油	0.70
掩蔽香料501483 T(Firmenich SA, CH)	2.75
留蘭香香料501495 T(Firmenich SA, CH)	0.70

氯化鈉	0.75
左旋薄荷醇	1.50
乙醯磺胺酸鉀	<u>0.75</u>
總乾質量	26.23
水	37.00
96%乙醇	<u>59.00</u>
總濕質量	122.23

方法：將雙氯酚酸游離酸、該等兩種香料、左旋薄荷醇及甘油添加至乙醇中，且攪拌該混合物。在攪拌過程中緩慢添加羥丙基甲基纖維素(=HPMC)直至得到白色均一液體。緩慢添加氯化鈉與乙醯磺胺酸鉀之水溶液直至得到白色、均一及黏性液體。於一真空容器中貯存該混合物，同時緩慢攪拌以除去氣泡。隨後將該黏性液體在一板上鋪展成一均一厚度層，且於烘箱中乾燥該層。將該經乾燥之層切割成規定尺寸之食用膜(2 cm×3 cm矩形)，且將該等食用膜單獨封入小袋中。所得雙氯酚酸鉀膜為微黃色且具有60微米之厚度。

實例 5A：此實例與實例 5 相同，例外情況為該組合物另外包括 5 mg 微晶纖維素且因此具有 31.23 mg 之總乾質量(代替實例 5 中之 26.23 mg)。在製造過程中，於剛添加雙氯酚酸游離酸之後將該微晶纖維素添加至該乙醇混合物中。

實例 6：此實例與實例 5 相同，例外情況為該組合物另外包括 0.005 mg α -生育酚，其可於添加該成膜聚合物、HPMC

之前添加。因此，此處總乾質量為26.235 mg。

實例7：含11.08 mg雙氯酚酸游離酸之食用膜

成份	量(mg)
雙氯芬酸游離酸	11.08
HPMC	12.00
甘油	0.70
檸檬酸單水合物	3.00
留蘭香香料501495 T (Firmenich SA, CH)	0.70
氯化鈉	0.75
左旋薄荷醇	1.50
乙醯磺胺酸鉀	<u>0.75</u>
總乾質量	30.48
水	37.00
96%乙醇	<u>59.00</u>
總濕質量	126.48

方法：類似於實例5之方法製造該食用膜。於此狀況下，不存在左旋薄荷醇且亦將該檸檬酸單水合物溶解於該水溶液中。

實例8：含11.08 mg雙氯酚酸游離酸之食用膜

成份	量(mg)
雙氯芬酸游離酸	11.08
HPMC	8.00

甘油	0.70
掩蔽香料501483 T(Firmenich SA, CH)	2.75
葡萄柚香料501508 A(Firmenich SA, CH)	8.00
氯化鈉	0.75
乙醯磺胺酸鉀	<u>0.75</u>
總乾質量	32.03
水	37.00
96%乙醇	<u>59.00</u>
總濕質量	128.03

方法：類似於實例5之方法製造該食用膜。

實例9：此實例與實例8相同，例外情況為該組合物另外包括0.005 mg α -生育酚，其可於添加該成膜聚合物、HPMC之前添加。因此，此處該總乾質量為32.035 mg。

實例10：此實例與實例8相同，例外情況為該組合物另外包括3.00 mg亦溶解於該水溶液中之檸檬酸單水合物。因此，此處該總乾質量為35.03 mg。

實例11：含11.08 mg雙氯酚酸游離酸之食用膜

成份	量(mg)
雙氯芬酸游離酸	11.08
Methocel E5(HPMC)	3.20
Methocel E50(HPMC)	4.80
甘油	0.70

α -生育酚	0.0064
留蘭香香料501495 T(Firmenich SA, CH)	0.70
掩蔽香料501483 T(Firmenich SA, CH)	2.75
氯化鈉	0.75
左旋薄荷醇	1.50
乙醯磺胺酸鉀	<u>0.75</u>
總乾質量	26.24
水	37.00
96%乙醇	<u>28.00</u>
總濕質量	91.24

方法：類似於實例6之方法製造該食用膜。

實例12：此實例與實例11相同，例外情況為該組合物不包括2.75 mg掩蔽香料501483 T及0.0064 mg α -生育酚，而另外包括3.00 mg檸檬酸單水合物，其亦溶解於該水溶液中。因此，此處該總乾質量為26.48 mg。

實例13：含11.08 mg雙氯酚酸游離酸之食用膜

成份	量(mg)
雙氯芬酸游離酸	11.08
(A)Natrosol 250 HX(羥乙基纖維素)	6.00
(B)甘油	5.00
(D)留蘭香香料501495 T(Firmenich SA, CH)	0.70
(D)掩蔽香料501483 T(Firmenich SA, CH)	2.75

(D)氯化鈉	0.75
(D)左旋薄荷醇	1.50
(E)乙醯磺胺酸鉀	<u>0.75</u>
總乾質量	28.53
水	120.00
96%乙醇	<u>110.00</u>
總濕質量	258.53

方法：類似於實例5之方法製造該食用膜。

十、申請專利範圍：

1. 一種適於以食用單層膜形式的口服投藥之醫藥組合物，該食用膜包含均一性均勻分佈之雙氯酚酸游離酸、至少一種成膜聚合物(A)及至少一種增塑劑(B)，其中雙氯酚酸組份係以從10至最高達100 mg之量存在，該食用膜具有500微米或更小之厚度，及該食用膜於少於60秒時間內於患者口中完全崩解。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其包含中值平均粒度為2微米或更小之雙氯酚酸游離酸。
3. 如請求項1或2之醫藥組合物，其具有20至250微米之厚度。
4. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中各以該最終食用膜之重量(乾質量)計，該雙氯酚酸組份存在量係在10至50重量%之範圍內，該至少一種成膜聚合物(A)存在量係在10至80重量%之範圍內，且該至少一種增塑劑(B)存在量係在1至10重量%之範圍內。
5. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該成膜聚合物(A)為羥丙基甲基纖維素。
6. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該增塑劑(B)為甘油。
7. 如請求項1至2中任一項之醫藥組合物，其包含至少一種抗氧化劑(C)。
8. 如請求項7之醫藥組合物，其中該至少一種抗氧化劑(C)係選自由 α -生育酚、抗壞血酸、檸檬酸及其混合物所組成之群。

9. 如請求項1至2中任一項之醫藥組合物，其包含至少一種選自由葡萄柚、留蘭香及掩蔽香料所組成之群之香料(D)。
10. 如請求項9之醫藥組合物，其包含掩蔽香料、葡萄柚香料及氯化鈉。
11. 如請求項9之醫藥組合物，其包含掩蔽香料、留蘭香香料、氯化鈉及薄荷醇。
12. 如請求項1至2中任一項之醫藥組合物，其包含至少一種選自由蔗糖素、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame K)、阿斯巴甜及其任意混合物所組成之群之甜味劑(E)。