

發明專利說明書

(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)

※ 申請案號：97105870

※ 申請日期：97.2.20

※IPC 分類：

A61k 9/70 (2006.01)

A61k 31/459 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於活性物質之頰部投予的快速崩解單層薄膜

FAST DISINTEGRATION MONOLAYER FILM FOR BUCCAL ADMINISTRATION OF ACTIVE SUBSTANCES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

皮爾法伯製藥公司 / PIERRE FABRE MEDICAMENT

代表人：(中文/英文)

羅塞 皮瑞克 / ROUSSEAU, PIERICK

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國波爾洛內畢朗寇·亞貝爾剛斯區 45 號

45, place Abel Gance, 92100 BOULOGNE BILLANCOURT, France

國籍：(中文/英文)

法國 / FRANCE

三、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 索奈克 麥可 / SURNAC, MICHEL

2. 伯格瑞特 喬爾 / BOUGARET, JOEL

3. 瑞畢歐都斯桑透斯 伊沙伯 / RIBEIRO DOS SANTOS, ISABEL

國籍：(中文/英文)

1. 法國 / FRANCE

2. 法國 / FRANCE

3. 法國 / FRANCE

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：。

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. 法國、 2007/02/28、 0753562

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於芳香的或化妝品活性醫藥物質之頰部投予之快速崩解單層薄膜、其製備方法及其使用。

5 投予期間，薄膜在頰腔中崩解並釋放出活性物質。

【先前技術】

因此，本發明之主題之該組成物呈現對門診病人治療之理想方式。其使得活性物質快速崩解，不需要藉助於液體幫助吞嚥。本發明中所描述之薄膜可直接置於頰腔，如
10 上顎上或舌下，在此可半瞬間崩解。

此種特性因此有利於對於治療經常在運輸過程的噁心，其快速崩解的需要通常不可能合併藉助液體。

本發明之組成物亦提供一個對於吞嚥固體形式困難之非常年幼或非常年長個體的優點。

15 該快速崩解薄膜必須經常面對矛盾的情況：一方面其必須具具有黏性使其成型，另一方面具有半瞬間崩解能力。其亦必須具有足夠的彈性及強度，以將其包裝成小袋、吸塑盒、或配藥盒中。

目前所使用的可溶解薄膜主要包含具有薄膜形成特性
20 之親水性聚合物，並以其厚度及特別的表面區域在接觸唾液時可完全的快速崩解。

這些薄膜形成之親水性聚合物通常為聚葡萄糖、天然膠、或聚維酮衍生物。一般要求至少兩種聚合物的組合以尋求薄膜之主要特性間的妥協，如彈性、機械強度及崩解

率。

因此，基於纖維素聚合物之薄膜，結合至少兩種水溶性纖維素聚合物通常為必需的。那些包含具有高分子量(60,000-150,000 Da)之水溶性纖維素及低分子量纖維素聚合物之結合為最常遇到的。對於第一種型態之聚合物，調整薄膜的機械特性為可能的，而第二種型態之聚合物，修正崩解時間為可能的。

例如，國際申請案WO 05/039499描述一種具有快速崩解及包含羥丙基纖維素(Klucel JF®)及羥丙基甲基纖維素(Methocel® E5、E50、E4M、及SGA16M等級)型態之組合的醫藥或化妝薄膜之配方。然而，在此申請案中描述的該薄膜，每一種含有數種塑化劑(多元醇、山梨糖醇酯、檸檬酸酯...)，其為得到彈性薄膜所必須的，且其造成配方複合物。

此外，聚葡萄糖型態之聚合物如聚三葡萄糖理論上可形成快速崩解薄膜，因為其高度的溶解性、快速溶解率及其味覺的特性。然而，其低分子量在濃度低於20%時無法促進薄膜形成為其缺點；確實在這種情況下，該混合物之黏性是低的，且當一不溶的投予(分散的活性成份)加入該混合物中時，後者發生均質性的風險。其他天然聚合物如角菜酸酯(carragenates)或特定膠因此必須與聚三葡萄糖結合。

因此，申請案WO 03/030881描述一種製備，身為一種可食薄膜較佳地包含一聚葡萄糖及一水溶性聚合物，以介

於40：1及0.5：1之比例組成。該水溶性聚合物之特徵為高分子量，可提高聚三葡萄糖之天然的低黏性，且當其包含一活性成份之懸浮物時該混合物為穩定的。較佳地，此聚合物為一種多醣類或天然膠，屬於褐藻酸鹽、角菜酸酯、
5 羥丙基甲基纖維素、刺槐豆膠、膠豆膠、三仙膠、類糊精、洋槐膠、結冷膠，單獨或合併。然而，在此申請案中描述的組成物含有抑泡劑，為得到不具有氣泡之薄膜所需。因此結合纖維素聚合物與天然聚合物如角菜酸酯或特定膠為可能的。因此國際申請案WO 04/105758描述一種三元的聚
10 合化製備，身為一種快速釋放的可食薄膜包含曲普利啶，欲用於治療睡眠失調，及包含三仙膠、羥丙基甲基纖維素及角菜酸酯。

天然膠(膠豆膠、刺槐豆膠、三仙膠、褐藻酸鹽及角菜酸酯)或聚乙烯吡咯烷酮為通常被考慮為安定聚合物，其需要被加入不是纖維素衍生物，就是聚葡萄糖中，用於製造
15 該薄膜。這些情況不是總是令人滿意的，其導致借助於塑化劑化合物的加入，如山梨糖醇聚氧乙烯酯、脂肪酸及甘油酯、甘油、脂肪酸及丙二醇酯、丙二醇、二丁基癸二酸酯、三醋酸甘油酯。

20 最後，許多申請案之特徵為顯著數目之成份的存在。因此，國際申請案WO 03/030883描述製備一種基於合併羥丙基甲基纖維素(Methocel E15®)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、玉米澱粉(Pure Cote B792®)、三仙膠、界面活性劑(Cremophor EL®)、塑化劑(丙二醇)、及較佳地一味覺遮蔽

劑之複合物的可食薄膜。

國際申請案WO 98/20862描述一種立即釋放薄膜，欲用於醫藥或化妝品活性成份，包含水溶性聚合物、一或多種聚醇、塑化劑、界面活性劑、香料及色素之口服藥。較佳地，該聚合物為水溶性纖維素衍生物，如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥乙基纖維素(HEC)及羥丙基纖維素(HPC)，單獨或合併使用。在此乾的薄膜中，纖維素聚合物濃度為以重量計係介於20及75%之間。其他非纖維素聚合物亦可提供如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羧甲基纖維素(CMC)、聚乙烯醇(PVA)、褐藻酸鈉、聚乙二醇(PEG)、天然膠如三仙膠、膠黃耆樹膠、膠豆膠、洋槐膠、阿拉伯樹膠、水分散性聚丙烯酸酯如聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧基乙烯共聚物。

國際申請案WO 04/087084描述一種製備，當成一種包含薄膜形成纖維素聚合物的快速釋放可食薄膜，更特別地，當成一種高黏性聚合物及在低濃度下顯示低黏性聚合物之混合物，其具有經濟上之優點。該纖維素聚合物為羥丙基甲基纖維素(HPMC)，較佳地為Methocel®產品之K系列或E系列，及更特別地，K4M、K100、K3、K50及E4M等級。在此重述，塑化劑存在比例範圍從0.01%至30%，以達到彈性及非脆性薄膜所需。

國際申請案WO 04/045537描述一種複合物製備，當成一種欲用於治療咽炎之可食薄膜，其包含聚三葡萄糖、膠豆膠、果膠、三仙膠、褐藻酸鹽、明膠、澱粉、修飾過的

澱粉、麥芽糊精、麩質、羧甲基纖維素、刺槐豆膠、角菜酸酯。

其因此需要設計一種相較於技術現況之複雜組成的、具有簡化配方的可食薄膜，並具有相當或改良的流變特性
5 (彈性、機械強度及崩解率)。

【發明內容】

本發明之主題為提出一種新的單層快速崩解薄膜，如以下的描述及在實施例中的闡明，其基質必須包含兩種水溶性聚合物。該薄膜的主要優點，即本發明之主題，為缺
10 乏塑化劑，而保留足夠的變形性而無脆性。塑化劑確實通常為吸濕性的，並造成所得到的薄膜之防腐及操作上易碎的。其使用因此不是總是令人滿意的。該薄膜，即本發明之主題，具有能提供不溶的活性物質分散的均質性之額外優點。最後，該薄膜，即本發明之主題，具有使得混合方
15 法不需要提供任何外部的加熱而得到之優點，以便於在形成過程中得以保留其含有的脆弱的活性物質。該最後的特性亦具有經濟本質上的優點。

本發明亦關於一種快速崩解單層薄膜，用於包含含有至少一種活性物質的水溶液支持物之活性物質的頰部投
20 予，其特徵為其包含一由聚乙烯醇及聚乙二醇(PVA-PEG)共聚物所形成的親水性薄膜形成劑、活性物質、及膠化水性藥劑之聚合混合物。

快速崩解薄膜表示具有厚度小於100微米、及在頰腔中崩解、溶化、分散或分解時間小於1分鐘，較佳地小於30秒，

及較佳地小於10秒之彈性藥劑形式。包含於這些薄膜中之該活性物質藉由通過頰部或舌下黏膜或吞嚥而被吸收。

室溫表示介於18°C及25°C之溫度，較佳地介於20°C及25°C。

5 在本發明範圍中所使用之親水性薄膜形成劑為一種包含薄膜形成碎片及塑化碎片之嫁接共聚物，該薄膜形成碎片為聚乙烯醇(PVA)，塑化碎片為聚乙二醇(PEG)。

在一特別具有優勢的配方中，該薄膜形成劑為Kollicoat IR®(由BASF銷售)。其分子量為約45,000 Da且其
10 易溶於水。Kollicoat IR®的兩個部份皆對所得到的薄膜之機械特性有貢獻。PVA部份提供其具有薄膜形成特性，而PEG部份當成一中間塑化劑。此形式之薄膜形成劑在先前技藝中以被熟知，但通常用於製造藥丸塗覆(WO 03/075896)，因為其薄膜形成特性而可得到低黏性製備。

15 然而，在所提供的濃度(以重量計至少60%)下具有此低黏性，不借助膠化劑的加入，其支持物無法塗覆而得到一薄膜。令人驚訝的是，膠化纖維素水溶性聚合物及Kollicoat IR®之不同組合在發明家執行塗覆過程中無法得到均質混合物以促成薄膜之穩定性。例如，為了提高Kollicoat IR®
20 溶液的黏度，提供Blanose 7HF®型態之不同等級的羥丙基纖維素(HPC)或Methocel K15M®型態之羥丙基甲基纖維素(HPMC)，但所得到的混合物為非均質性的，並造成結塊而不適於優質的塗覆。

塗覆表示包含延伸此水溶性支持物覆蓋整個平面的步

驟。

較佳地，配方的膠化劑非纖維素衍生物。較佳地，該膠化劑為角菜酸酯家族化合物，特別為微小角菜酸酯 (iota-carraghenate)。

- 5 一特別有利的配方之膠化劑為 Gelcarin 379®(由 FMC Biopolymer 銷售)，為一微小角菜酸酯家族之一化合物。該申請案發現 Kollicoat IR® 水狀溶液之黏度可被均質的提昇而不提供任何加熱，藉由製造一張力效應促進在塗覆過程中該混合物之穩定性。Gelcarin 379® 維持分散的且不完全
- 10 溶解於此聚合化混合物中，因為後者不加熱直到乾燥步驟。較佳地，當處理角菜酸酯時，薄膜形成劑與膠化劑之重量比例係介於 1 及 10 之間，較佳地介於 3 及 8 之間。

基於結合 Kollicoat 及 Gelcarin 之配方，在聚合化混合物中之薄膜形成劑重量為總重量之 10% 至 30%，較佳地 15% 至

15 20%，在聚合化混合物中之膠化劑重量為總重量之 1% 至 8%，較佳地 2% 至 6%。

如本發明之另一個替代物，該配方中之膠化劑可為結冷膠或三仙膠。

在三仙膠的案例中，薄膜形成劑與膠化劑之重量比例

20 係介於 10 及 200 之間，較佳地係介於 25 及 100 之間。

在聚合化混合物中之三仙膠重量為介於總重量之 0.1% 及 0.5% 之間，較佳地為介於總重量之 0.2% 及 0.45% 之間。

在結冷膠的案例中，薄膜形成劑與膠化劑之重量比例係介於 100 及 400 之間，較佳地係介於 150 及 300 之間。

在聚合化混合物中之結冷膠重量為介於總重量之0.01%及0.5%之間，較佳地為介於總重量之0.02%及0.2%之間。

如本發明之一個有利的特徵，該均質聚合化混合物為完全無額外的塑化劑，即除了一個存在於薄膜形成聚合物中。

該均質混合物可進一步包含額外成份如一或多種界面活性劑。一較佳地界面活性劑為聚山梨糖醇酯80(亦稱為Tween 80)。

任何活性物質皆可加入至此薄膜中，以分散的或溶解的形式在此聚合化混合物中。活性物質中適合用於製造如本發明之組成物者，選自由藥物、香味、或食物添加劑如增甜劑所組成的群組，可被提出當成指標但非限制。

該均質混合物可進一步含有額外的成份如一或多種面活性劑及/或一或多種填充劑。一較佳地界面活性劑為聚山梨糖醇酯80(亦稱為Tween 80)。填充劑可從礦物填充劑，傳統使用如矽、滑石、或其他矽酸鹽、二氧化鈦中選擇，亦可從特定醫藥稀釋液或潤滑油如鎂、鈣或硬脂酸鋅中選擇。

抗暈眩藥如多潘立酮(domperidone)、美奎塔令(mequitazine)、可待因(codeine)、鹽酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride)，克羅赫斯汀二葡萄糖酸鹽(chlorhexidine digluconate)及四卡因(tetracaine)、尼古丁、奧斯必得寧(oxybutynin)及西替利嗪(cetirizine)間的組合以一非限定方式引用唯一藥活性物質。該活性物質較佳地為多潘立酮。

本發明亦關於一種如本發明之用於製造快速崩解薄膜之方法。此方法之特徵為提供以下連續的步驟：

- a) 分散該等薄膜成分於水中；
- b) 混合及均質化該分散物；
- 5 c) 塗覆及乾燥該混合物；
- d) 剪裁薄膜捲並將其包裝。

較佳地，該薄膜之成份藉由加入超過水總量之半數並以以下順序加入分散於水中：薄膜形成劑、界面活性劑、活性物質、剩餘之水及膠化劑。

- 10 如本發明之製造方法的一實施態樣，該薄膜不需提供任何外界加熱而被獲得，係藉由在水的存在下將一具有在室溫下介於1至250 mPa.s之間的黏度之聚乙烯醇及聚乙二醇的共聚物(PVA-PEG)所形成的親水性薄膜形成劑、及一活性物質，與一膠化親水劑混合，以得到一均質水狀聚合化
- 15 混合物，並在經由慣用的塗覆和乾燥技術形成該薄膜之前，確定該薄膜形成劑與該膠化劑之比例以給予該均質水狀聚合化混合物一在室溫下介於250 mPa.s及15,000 mPa.s之間，較佳地係介於1,000 mPa.s和10,000 mPa.s之間，更佳地係介於1,500 mPa.s及9,000 mPa.s之間的黏度，而得到該
- 20 薄膜。

經乾燥步驟後獲得之該薄膜可能被裁剪，以介於4cm²及10cm²之間之個別單位之尺寸，或是繞成捲狀，或是對摺。在上述任一種形式下，該薄膜在經塗覆後可能或無伴隨一可分離的支持物。

此類薄膜可以不同方式包裝，個別的小袋、按規格裁剪的小盤，個別的吸塑盒或配藥盒中。

【實施方式】

本發明將以下列實施例以非限制方式說明。數種快速崩解薄膜，含有多潘立酮或其他活性物質由Kollicoat IR®及Gelcarin 379®之均質水狀聚合化混合物製備。該混合物的比例及塗覆和乾燥後獲得之該薄膜的物理特性歸類於表一(實驗室試驗)及表二(前導試驗)。

實施例1：

10 Kollicoat IR®經由攪拌加入約總量70%的純水中。攪拌維持至Kollicoat IR®溶解為止。其後產生大量泡沫，其可在真空下驅散，或是經由靜止溶液驅散(因為其黏度非常低，其後能獨自去泡沫化)。在攪拌之下將Tween 80置入溶液中，接著加入芳香劑(濃縮的甘草萃取物和薄荷香精油)

15 及增甜劑(醋磺內酯鉀)。持續攪拌至該粉末完全溶解。多潘立酮被加入並攪拌直到其分散於混合物中，加入剩餘的水(30%)。為了避免其產生聚集，Gelcarin 379經攪拌加入該多潘立酮懸浮液中。混合物等份以一聚酯支持物塗覆並以實驗室乾燥塗覆Mathis型態之設備中乾燥。該被塗覆表面

20 以手動壓模方式剪裁成6 cm²單位，並接著以手動包裝於密封小袋中。

表1.在實驗室平台上製備的以Kollicoat IR®/ Gelcarin
379混合物/為基質之快速崩解薄膜。

薄膜	1	2	3
% m/m 混合物			
多潘立酮	6	9.7	8.6
Kollicoat IR®	15	17	15.8
Gelcarin 379	5	3	2.7
Tween 80	0.2	0.2	0.19
醋磺內酯鉀	0.5	0.5	0.43
芳香劑	1.5	1.65	0.8
純水	qsp	qsp	qsp
黏度(mPa.s) ¹	1540	1660	1980
該薄膜之特性			
表面(cm ²)	6	6	6
厚度(μm)	65	40	40
表面重量(g/m ²)	87.3	60	63
水含量(%)	8.6	8.8	9
特殊表面區域(cm ² /g)	220	334	334
斷裂強力(N)	6.5	12.9	16.50
延伸度(%)	3.2	3.1	4.3
崩解時間 ² (秒)	12	7	15

¹Brookfield LVT3, 22°C, 20 rpm, ²在37°C下50ml之水

實施例2：

為了產生前導尺寸的批次，該成分以以下順序置入罐中：超過一半總量的水、Kollicoat IR®、增甜劑和芳香劑(濃縮的甘草粹取物和薄荷香精油)，Tween 80和多潘立酮。由此得到的預先混合物經由在模具的連續通道中均質化，接著置入主桶中。該剩餘的成分(Gelcarin 379及剩餘量的水)被加入預混合物中，並攪拌所有成分。該最終混合物經由模具中的三個連續通道均質化，接著靜置於減壓的氮氣下以在塗覆步驟前得到較佳品質的去泡沫化。該混合物以一幫浦方式移至一前導塗覆線上，其包含塗覆站、三個連續乾燥區域及一薄層站。該總寬度及其塗覆速率分別為17 cm及0.85 m/min。建立一溫度梯度一方面用於在熱效應下避免其有效物質的降解，另一方面用於達到薄膜剩餘的水量相容於其後之機械特性(太乾的薄膜會變得太脆及不適合任何操作)。成熟期後，薄膜捲會被裁切並以專用的設備分片包裝。

表2、在一個前導線上製備以Kollicoat IR®/ Gelcarin 379為基質之快速崩解薄膜。

薄膜	4	5	6
% m/m 混合物			
多潘立酮	5.75	9.8	9.9
Kollicoat IR®	15.6	18.2	18.2
Gelcarin 379	5.2	3.1	3.1
Tween 80	0.16	0.21	0.21
醋磺內酯鉀	0.16	0.5	0.5
芳香劑	1.37	0.41	0.4
純水	qsp	qsp	qsp
黏度(mPa.s) ¹	4400	7964	8496
該薄膜之特性			
表面(cm ²)	6	6	6
厚度(μm)	65	46	45
表面重量(g/m ²)	88.4	59	58
水含量(%)	9.6	7.3	7.8
斷裂強力(N)	7.5	11.1	9.4
延伸度(%)	5.8	3.85	4
崩解時間 ² (秒)	21.5	7	7
崩解時間 ³ (秒)	21.6	10	10

¹Brookfield LVT4, 25°C, 50 rpm, ²在37°C下50ml之水, ³sotax, 在37°C下800ml之水

5

實施例3：

其他快速崩解薄膜以如實施例1之方法由Kollicoat IR®及結冷膠或三仙膠之均質水狀聚合化混合物備製。其結果歸類於表3。

10

表3.以 Kollicoat IR®/結冷膠(Kelcogel)或三仙膠(Kelgum)為基質、並包含多潘立酮之快速崩解薄膜。

薄膜	7	8
% m/m 混合物		
多潘立酮	8.2	8.2
Kollicoat IR®	18.2	18.2
Kelgum	0.4	
Kelcogel LT100		0.075
Tween 80	0.18	0.17
純水	qsp	qsp
黏度(mPa.s) ¹	1900	2400
該薄膜之特性		
表面(cm ²)	6	6
表面重量(g/m ²)	57.09	60.88
水含量(%)	10	10.24

¹Brookfield, LVT4, 軸2, 22.5°C, 10 rpm

5 實施例4：

如本發明多種活性物質可合併至該薄膜中。如先前於實施例1中描述之程序所得到的薄膜之組成物，將其歸類於表4。

表4. 包含各種活性物質之快速崩解薄膜。

薄膜	9	10	11	12	13
組成物					
克羅赫斯汀葡萄糖酸	2.53				
四卡因	0.19				
美奎塔令		10			
咖啡因			10		
樂必寧 HCl				2	
可待因磷酸半水合物					18.68
Kollicoat IR®	21.88	18.49	18.49	25.32	17.73
微小角菜酸酯	1.67	3.12	3.14	4.30	2.99
聚山梨糖醇酯	0.25	0.21	0.21	0.22	0.33
醋磺內酯鉀	0.46	0.51	0.51	0.51	0.63
甘草酸胺	0.19	0.22	0.21	0.21	0.27
芳香劑	-	0.21	0.20	0.20	0.33
純水	q.s.p	q.s.p	q.s.p	q.s.p	q.s.p
總量	30.0	36.0	36.0	36.0	45.0

實施例5：

- 5 以先前描述之方法由中描述之利用PVA-PEG共聚物(Kollicoat IR®)和微小角菜酸酯(Gelcarine 379®)之均質水狀聚合化混合物所製備之其他快速崩解薄膜，具特別令人滿意的效果。

- 10 該結果歸類於表5。

表5、以多潘立酮為基質之快速崩解薄膜的單一組成物。

薄膜	14	
最終產物	mg	% m/m
多潘立酮	10.0	30.3
Kollicoat IR®	16.85	51.0
Gelcarine 379®	2.73	8.3
Tween 80	0.20	0.6
醋磺內酯鉀	0.50	1.51
甘草酸胺	0.20	0.6
甘草萃取物	0.04	0.12
薄荷	1.0	3.03
水		qsp
總量	33.0	100.0

【圖式簡單說明】

5 (無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

一個用於活性物質之頰部投予的快速崩解單層薄膜，其包括一含有至少有一種活性物質之水溶性支持物，其特徵為其包含一由聚乙烯醇及聚乙二醇(PVA-PEG)之共聚物所形成的親水性薄膜形成劑、一活性物質及一膠化親水劑之聚合化混合物。

六、英文發明摘要：

A fast disintegration monolayer film for buccal administration of active substances, comprising a water-soluble support containing at least one active substance, characterized in that it comprises a polymeric mixture of a hydrophilic film-forming agent formed by a copolymer of polyvinyl alcohol and polyethylene glycol (PVA-PEG), of an active substance and a gelling hydrophilic agent.

十、申請專利範圍：

1. 一種用於活性物質之頰部投予的快速崩解單層薄膜，其包括一含有至少有一種活性物質之水溶性支持物，該薄膜之特徵為其包含由聚乙烯醇及聚乙二醇(PVA-PEG)之共聚物所形成的親水性薄膜形成劑、一活性物質及一膠化親水劑之聚合化混合物。
5
2. 如前述申請專利範圍中任何一項之薄膜，其特徵為該膠化親水劑係選自包括角菜酸酯(carragenates)、較佳地為微小角菜酸酯(iota-carragenate)、結冷膠及三仙膠之列舉。
10
3. 如前述申請專利範圍中任何一項之薄膜，其特徵為該聚合化混合物不含任何額外的塑化劑。
4. 如申請專利範圍第2項之薄膜，其特徵為該薄膜形成劑與該膠化親水劑之重量比例在後者屬於角菜酸酯族類時，係介於1及10之間，較佳地係介於3及8之間。
15
5. 如申請專利範圍第4項之薄膜，其特徵為在該聚合化混合物中之該薄膜形成劑的重量為總重量之10%至30%，且較佳為13%至20%，及在該聚合化混合物之該膠化親水劑的重量為總重量之1%至8%，且較佳為2%至6%。
- 20 6. 如申請專利範圍第2項之薄膜，其特徵為當該膠化劑為三仙膠時，該薄膜形成劑與該膠化親水劑之重量比例係介於10及200之間，較佳地係介於25及100之間。
7. 如申請專利範圍第6項之薄膜，其特徵為在該聚合化混合物中之該三仙膠的重量係介於總重量之0.1%至0.5%

之間，較佳地係介於總重量之0.2%至0.45%之間。

8. 如申請專利範圍第2項之薄膜，其特徵為當該膠化劑為結冷膠時，該薄膜形成劑與該膠化親水劑之重量比例係介於100及400之間，較佳地係介於150及300之間。
- 5 9. 如申請專利範圍第8項之薄膜，其特徵為在該聚合化混合物中之該膠化親水劑的重量係介於總重量之0.01%及0.5%之間，較佳地係介於總重量之0.02%及0.2%之間。
- 10 10. 如前述申請專利範圍中任何一項之薄膜，其特徵為該活性物質係選自包括多潘立酮(domperidone)；美奎塔令(mequitazine)；可待因(codeine)；鹽酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride)；克羅赫斯汀二葡萄糖酸鹽(chlorhexidine digluconate)、四卡因(tetracaine)、尼古丁、奧斯必得寧(oxybutynin)及西替利嗪(cetirizine)之組合所組成的群組，且較佳地為多潘立酮。
- 15 11. 如前述申請專利範圍中任何一項之薄膜，其特徵為其更進一步包括一或多種填充劑及/或一或多種界面活性劑。
12. 如前述申請專利範圍中任何一項之薄膜，其特徵為其包含以聚山梨糖醇酯80作為界面活性劑。
- 20 13. 一種用於製造如前述申請專利範圍中任何一項之薄膜之方法，其特徵為應用以下連續步驟：
 - a) 分散該等薄膜成分於水中；
 - b) 混合及均質化該分散物；
 - c) 塗覆及乾燥該混合物。

14. 如申請專利範圍第13項之方法，其特徵為執行分散該等薄膜成份於水中係以加入超過半量之水並以以下順序加入：該薄膜形成劑、該界面活性劑、該活性物質、剩餘之水且接著為該膠化親水劑。
- 5 15. 如申請專利範圍第12項及第13項中任何一項之方法，其特徵為該薄膜係不需提供任何外界加熱而被獲得，係藉由在水的存在下將一具有在室溫下介於1至250mPa.s之間的黏度之聚乙烯醇及聚乙二醇的共聚物(PVA-PEG)所形成的親水性薄膜形成劑、及一活性物質，與一膠化親水劑混合，以得到一均質水狀聚合化混合物，並在經由慣用的塗覆和乾燥技術形成該薄膜之前，確定該薄膜形成劑與該膠化劑之比例以給予該均質水狀聚合化混合物一在室溫下介於250mPa.s及15,000mPa.s之間，較佳地係介於1,000mPa.s和10,000mPa.s之間，更佳地係介於1,500mPa.s及9,000mPa.s之間的黏度，而得到該薄膜。
- 10
- 15
16. 如申請專利範圍第1項至第12項中任何一項之薄膜，係當成一種藥品。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。 (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)