

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 少皇 史班斯 劉 / SAU-HUNG SPENCE LEUNG
2. 羅博特 里昂 / ROBERT LEONE
3. 羅利 迪 庫馬 / LORI DEE KUMAR
4. 尼瑪 庫卡尼 / NEEMA KULKARNI
5. 阿博特 F. 梭格 / ALBERT F. SORG

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國紐及塞州帕西盤尼市康登廣場路 249 號
2. 美國紐及塞州凡五德市比倫巷 6 號
3. 美國紐及塞州史基曼市阿瓦瑪廣場路 5 號
4. 美國紐及塞州蘭多夫市威克雪柏禮瓦路 16 號
5. 美國紐及塞州哥倫比亞市里米克林路 56 號

國 籍：(中文/英文)

- 1.-5. 均：美國

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；1998/09/25；60/101,798

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；1998/09/25；60/101,798

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

發明範疇

本發明係有關快速溶解口服消耗性膜。該等膜經用以傳送呼吸除臭劑、殺菌劑及對口腔之唾液刺激劑。該等亦可用以傳送在醫藥上有效之劑。

發明背景

在更美好之世界中，人們在各餐後應徹底清潔其口腔而為其例行口腔衛生工作。不幸地，一些因子促成防止此良好口腔清潔療法基本需求之全面順從。

口腔清潔有時可為困難或不方便的，依清潔之本質及清潔必須進行之情況而定。使用多種適合個人家內隱私之設備及組合物，刷牙、牙線處理、清潔舌頭及漱口為普通口腔保護工作。然而，用於口腔清潔工作之設備及組合物較不方便在離開家時使用，在那，浴室設備可能不足、不可得或不衛生。

在大眾前刷牙、牙線處理、清潔你的舌頭及漱口，在許多，若非所有文化中不被認為是社交上可接受之行為，因此多種較不冒失之口腔清潔產品經發展。此些也包括口氣清新膠糖及糖錠。雖然膠糖及糖錠經調配以達成多種有利效果，但其在社交上並非總是可接受的。例如，膠糖經清楚地禁止在一些情況中，如學校以及在一些國家，如新加坡。膠糖及薄荷糖可使用一段延長之時間，及其在部分之消費者中需要吸允量或咀嚼作用，其可為苦惱、厭煩及不愉快的。

另一種可 式口腔清潔產品為口腔噴霧劑。如口腔清洗劑一樣，口腔噴霧劑可提供消費者予強烈口氣清新作用之快速爆發，其會如膠糖及糖錠一樣，在延長消費產品中為壓倒性的。另一方面，口腔噴霧劑為冒失的。噴洒口腔噴霧劑典型地產生噪音，其不想要引起大眾對消費者之注意。再者，口腔噴霧劑典型地包裝在極昂貴及複合金屬罐，其可阻礙使用及在環境上不友善的。再者，錯誤使用噴霧劑不僅浪費產品，而且可導致刺激之眼睛、黏黏的臉和/或沾污的衣服。

經建議使用食用膜作為不冒失傳送口氣清新劑之媒體。見日本專利號 5-236885。此日本專利說明書，然而，未教導包含殺菌劑於膜中，使用膜以降低在口腔內之不想要細菌量，或刺激唾液。再者，此專利說明書未揭示採用其膜為著非口腔清新或在非口之內腔之目的。

美國專利號 5,518,902 予 Ozaki 等人(Hayashibara)，揭示高聚三葡萄糖含量產品，如食用膜、牙粉及醫藥品(第 3 列，44-56 行及實施例 B-8)。產品可包括除聚三葡萄糖外之多種組份，如其他多醣、多元醇、消毒劑及香味賦予劑(第 4 列，58 行至第 5 列，11 行)。未有精油，如百里酚、桉腦、柳酸甲酯或薄荷醇經提及為合適之組份。

美國專利號 5,411,945 予 Ozaki 等人(Hayashibara)，揭示聚三葡萄糖結合劑及與其製備之產品，包括食用膜(實施例 B-2)。產品可除聚三葡萄糖外包括多種組份，如其他多醣、殺菌劑、香味賦予劑及在醫藥上有效之物質(第 4 列，5-15

行)。未有精油經提及為合適之組份。

美國專利號 4,851,394 予 Kubodera，揭示聚葡甘露糖/多元醇食用膜，其可包括聚三葡萄糖(第 3 列，59 行至第 4 列，21 行)。該等膜不同於存在之聚三葡萄糖基質膜，其經認為缺少對水之抗性(第 1 列，40-44 行)。未有精油經提及為合適之組份。

美國專利號 3,784,390 予 Hijiya 等人，揭示聚三葡萄糖膜及其於食品、醫藥品和其他氧敏感物質之塗佈和包裝材料中之用途。在此專利中所有實施例教導混合聚三葡萄糖於熱水中。

美國專利號 4,623,394 予 Nakamura 等人，揭示可逐漸分解之模造物品，其可為以聚三葡萄糖製之膜。物品含特殊之雜聚甘露糖，其可為刺槐豆膠。

美國專利號 4,562,020 予 Hijiya 等人，揭示一種製備聚葡萄糖之自撐膜之方法，其可為聚三葡萄糖。

日本專利號 JP5-1198 揭示由聚乙烯醇及至少鹿角膠、水溶性纖維素、 α -澱粉和水溶性多醣之一製成之膜。

WO 99/17753 揭示快速溶解膜，以傳送要在消化道中吸收之藥物。

WO 98/26780 揭示一種平坦、箔狀、紙狀或薄餅狀表現象徵，以施用及釋出活性物質於口腔內。揭示於 WO 98/26780 中之特定活性組份為布卜林諾啡(buprenorphine)。

WO 98/20862 揭示一種用於口腔之膜，其可含化粧或醫藥活性物質。

WO 98/26763 揭示一種平坦、箔狀、紙狀或薄餅似表現象，以釋出活性物質至口腔內。揭示之特殊活性劑為衍嗎啡。

雖然先前技藝中存在著快速溶解之口服消耗膜，但仍有空間以發展如此膜，及製備彼等之方法。

所有在此所引之文獻在此以其全體以提及之方式併入。

發明簡要

本發明提供一種在生理上可接受之膜，其特別地經調適以黏附至及快速溶於消費者之口中。在本發明之第 1 個具體實施例中，該膜傳送至少 1 種口腔保護劑，如殺菌劑及唾液刺激劑。殺菌劑係有效對抗導致口臭、牙斑及牙齦炎之菌。唾液刺激劑係有效對抗稱為口乾症或乾燥口腔之症狀。此外，口腔保護膜為口氣清新劑，有效對抗口腔惡臭。曾根據本發明製備膜之膜製造商網住口腔保護劑於口腔中，以提供延長之效力。

在本發明之第 2 個具體實施例中，快速溶解膜作為口腔施用在醫藥上活性劑之媒體，經由病患之黏膜或開放性傷口。

本發明亦提供一種經調適以溶於消費者口中之消耗性膜，其中該膜包括一含聚三葡萄糖及至少一種藥劑之單層。又本發明提供一種遞送及增強有效量殺菌劑滯留於口腔之消耗性膜，其可黏附至及溶於消費者口中其中該膜為單層膜，其包含約 40 至 80% 聚三葡萄糖，約 0.01 至約 4% 重量%之百里酚，約 0.01 至約 4 重量%之柳酸甲酯，約 0.01 至約 4 重量%之桉腦，及約 0.01 至約 15 重量%之薄荷醇。

本發明亦有關一種製備順從、非自黏膜之方法，其膜特別適合口腔傳送。本方法包括混合膜形成劑與至少 1 種安定劑，以提供膜形成混合物；溶解水溶性組份於水中，以提供水溶液；合併膜形成混合液與水溶液，以提供水合聚合物膠；混合油以形成油混合液；加入油混合液至水合聚合物膠中及混合，以提供均勻乳化膠；將均勻膠澆鑄在基質上；及乾燥鑄成膠，以提供膜。

圖之簡要說明

圖 1 為以鏈球菌 ATCC 25175 散佈，及暴露至根據本發明而含 0.391 毫克精油之膜之瓊脂培養皿相片。

圖 2 為以鏈球菌 ATCC 25175 散佈，及暴露至每滴含 0.391 毫克之精油混合液幾滴之瓊脂培養皿相片。

較佳具體實施例之詳細說明

口腔保護膜組合物之說明

本發明之第 1 個具體實施例為在生理上可接受之膜，其特別經調適以黏附至及溶於消費者之口中，以傳送殺菌劑，其殺死導致口臭、牙斑及牙齦炎之菌。因此，該膜為有效之工具以預防及治療口臭、牙斑蓄積、牙石蓄積及牙齦炎。此膜較佳地包括聚三葡萄糖、百里酚、柳酸甲酯、桉腦及薄荷醇。

里斯得林®牌漱口水或許為最熟知實例之消毒口腔組合物，其已証實有效於殺死口腔中之微生物，其形成牙斑、牙齦炎及口臭。里斯得林®牌漱口水達成其殺菌效果，經穿透及殺死微生物之精油組合物。此些精油包括正確平衡量

之百里酚、柳酸甲酯、薄荷醇及桉腦(其後指"精油")於醇性水溶液中。許多口臭細胞活在舌表面之凹處或裂處。里斯得林®消毒漱口水降低口臭，因為高濃度之殺菌劑在液體媒液中，其可輕易穿透至此些凹處裂處。此不可能於含低量此些殺菌組份之固體劑量形式。然而，本發明之較佳消耗膜以更可攜式及不冒失消費形式，抓住衛生益處之顯著部分及里斯得林®牌漱口水之消費者吸引力。

維持精油交互作用及極高油量之里斯得林®牌漱口水於膜中為顯著之挑戰。然而，本發明者已克服此挑戰以提供本發明之膜。

本發明之進一步樣態為當里斯得林®精油量極高於併入膜中時，根據本發明之膜在與里斯得林®漱口水者比較下，仍傳送每單位劑量下較低總量之精油。但此膜驚人地在口腔中提供殺菌效力。本發明者推理出較佳之膜形成組份聚三葡萄糖在口腔表面上形成薄層，其網住能穿透至口腔之凹處及裂處之少量精油，以提供持續之殺菌效力。

雖然本發明者目前未知提供殺菌效力之任何其他口氣清新消耗膜，但其知道揭示於日本專利號 5-236885 之消耗膜，其據稱擁有口氣清新活性，但未描述擁有任何具顯著殺菌活性之組份。再者，日本專利號 5-236885 教導其膜以 5 至 7 重量%之量，應含香味和萃取物，而香料以油加入(精油未經揭示)，但本發明之膜較佳地具至少約 10 重量%之油含量，更佳地約 15 重量%至約 30 重量%，最佳地約 15 重量%至約 25 重量%。除了實施例中另有說明，膜中油及其

他組份之量在膜調配物經乾燥以創造膜後，為重量%。

用於膜組合物之特定精油量可變化，祇要其為足以提供殺菌效力之量。通常百里酚、柳酸甲酯和桉腦之量為膜組合物之自約 0.01 至約 4 重量%，較佳地膜之約 0.50 至約 3.0 重量%及甚更佳地自約 0.70 至約 2.0 重量%。薄荷醇可自組合物之約 0.01 至約 15 重量%加入，較佳地約 2.0 至約 10 重量%，及膜之自約 3 至約 9 重量%。加入之量可由熟諳此技藝者輕易決定，及可超過此些量，祇要總油含量不造成黏黏的或其他加工問題。在一些具體實施例中，精油經組合於加乘地有效以殺死斑形成菌之量，其菌導致牙斑、牙齦炎及口臭。

調配具如此極高油量之膜之主要困難為簡單增加膜中之油量而不決定其他許多組份之正確比值典型地造成太濕之膜，及因此困難以處理或加工。本發明者已發現如何以提供高油量膜，其足夠地濕而不會脆，但不太濕而不覺得不想要地黏糊或顯著地黏至相鄰的膜上。因此，根據本發明之非自黏膜可與另一種如此膜接觸下保存(例如在一疊中)，或可自身纏繞(例如繞著線軸)，而不需要放置非黏貼劑(例如塑膠膜、紙或其他支撐物)在鄰接膜之部分間。

用於根據本發明之膜中之膜形成劑可選自一群由以下組成:聚三葡萄糖、羥基丙基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮、羧基甲基纖維素、聚乙醇醇、褐藻酸鈉、聚乙二醇、黃原膠、黃蓍膠、關華豆膠、阿拉伯膠、阿拉伯樹膠、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲

酯共聚物、羧基乙烯基聚合物、直鏈澱粉、高直鏈澱粉之澱粉、羥基丙基化高直鏈澱粉之澱粉、糊精、果膠、幾丁質、幾丁聚糖、左聚糖、艾爾斯聚糖、膠原、明膠、玉米蛋白、穀蛋白、黃豆蛋白分離物、乳清蛋白分離物、酪蛋白及其混合物。較佳之膜形成物為聚三葡萄糖，以自膜之約 0.01 至約 99 重量%範圍之量，較佳地約 30 至約 80 重量%，更佳地自約 45 至約 70 重量%，及甚更佳地自膜之自 60 至約 65 重量%。

本發明之膜較佳地包括聚三葡萄糖為膜形成劑及精油為殺菌/香味劑，及可進一步包括水、附加之殺菌劑、附加之膜形成劑、塑化劑、附加之香味劑、硫沉澱劑、唾液刺激劑、清原劑、界面活性劑、穩定劑、乳化劑、增稠劑、結合劑、著色劑、甜味劑、芳香劑及其類似物。

因為口腔保護膜中之極高油含量，所以較佳地避免膜中實質量之保濕劑(及更佳地在膜中不具保濕劑)，以避免產生過濕、自黏膜。特別地，較佳地以非亦為保濕劑之甘油之塑化劑，及以非溫和保濕劑之山梨醇之甜味劑調配膜。

降低口腔惡臭之硫沉澱劑亦可加入根據本發明之口腔保護膜。此些劑結合著，及去活化導致大百分率口腔惡臭之揮發性硫化合物。有用於本發明之硫沉澱劑包括金屬鹽，如銅鹽和鋅鹽。較佳之鹽包括葡萄糖銅、檸檬酸鋅及葡萄糖鋅。硫沉澱劑之量係自膜約 0.01 至約 2 重量%，較佳地約 0.15 重量%至 1.5 重量%，甚更佳地約 0.25 重量%至約 1.0 重量%。

唾液刺激劑亦可加入根據本發明之口腔保護膜。有用的唾液刺激劑為該等述於美國專利號 4,820,506 者，其在此以其全體以提及之方式併入。唾液刺激劑包括食品酸如檸檬酸、乳酸、蘋果酸、琥珀酸、抗壞血酸、己二酸、延胡索酸和酒石酸。較佳之食品酸為檸檬酸、蘋果酸和抗壞血酸。唾液刺激劑在膜中之量為自約 0.01 至約 12 重量%，較佳地約 1 重量%至約 10 重量%，甚更佳地約 2.5 重量%至約 6 重量%。

較佳之塑化劑包括三乙酸甘油酯，以自約 0 至約 20 重量%，較佳地約 0 至約 2 重量%範圍之量。其他合適之塑化劑包括單乙酸甘油酯及雙乙酸甘油酯。

較佳之清涼劑包括琥珀酸單薄荷酯，以自約 0.001 至約 2.0 重量%，較佳地約 0.2 至約 0.4 重量%範圍之量。含琥珀酸單薄荷酯之清涼劑係獲自 Mane 公司。其他合適之清涼劑包括 WS3、WS23、超涼 II 及類似物。

較佳之界面活性劑包括脂肪酸之單和雙甘油酯及聚氧乙烯山梨醇酯，如 Atmos 300 及聚山梨酸酯 80。界面活性劑可以自膜之約 0.5 至約 15 重量%，較佳地約 1 至約 5 重量%範圍之量加入。其他合適之界面活性劑包括複合酸、月桂基硫酸鈉及類似物。

較佳之穩定劑包括黃原膠、刺槐豆膠和鹿角膠，以自膜之約 0 至約 10 重量%，較佳地約 0.1 至約 2 重量%範圍之量。其他合適之穩定劑包括關華豆膠及類似物。

較佳之乳化劑包括三乙醇胺硬脂酸酯、四級銨化合物、

阿拉伯膠、明膠、卵磷脂、皂土、三角膠及類似物，以自膜之約 0 至約 5 重量%，較佳地約 0.01 至約 0.7 重量%範圍之量。

較佳之增稠劑包括甲基纖維素、羧基甲基纖維素及類似物，以自約 0 至約 20 重量%，較佳地約 0.01 至約 5 重量%範圍之量。

較佳之結合劑包括澱粉，以自膜之約 0 至約 10 重量%，較佳地約 0.01 至約 2 重量%範圍之量。

可包括的合適甜味劑為該等在技藝中熟知者，包括天然及人工兩種甜味劑。合適之甜味劑包括，例如：

A.水溶性甜味劑如單糖、雙糖及多糖如木糖、核糖、葡萄糖(右旋糖)、甘露糖、半乳糖、果糖(左旋糖)、蔗糖(糖)、麥芽糖、轉化糖(自蔗糖衍之果糖和葡萄糖混合物)、部分水解之澱粉、玉米糖漿固形物、二氫查耳酮、蒙耐林(monellin)、甜菊糖及甘草素；

B.水溶性人工甜味劑，如可溶之糖精鹽，即糖精鈉或鈣鹽、塞克拉美鹽、3,4-二氫-6-甲基-1,2,3-呋噻吡-4-酮-2,2-二氧化物之鈉、鉍或鈣鹽、3,4-二氫-6-甲基-1,2,3-呋噻吡-4-酮-2,2-二氧化物之鉀鹽(acesulfame- K)、糖精之游離酸形式，及類似物；

C.二肽基質之甜味劑，如 L-天冬胺酸衍生之甜味劑，如述於美國專利號 3,492,131 之 L-天冬胺醯基-L-苯基丙胺酸甲基酯(阿斯巴甜)及材料、L- α -天冬胺醯基-N-(2,2,4,4-四甲基-3-噁吩基)-D-丙胺醯胺水合物、L-天冬胺醯基-L-苯基

甘油和 L-天冬胺鹽基-2,5-二氫苯基甘胺酸之甲基酯、L-天冬胺鹽基-2,5-二氫-L-苯丙胺酸、L-天冬胺鹽基-L-(1-環己烯基)-丙胺酸及類似物；

D.自天然來源水溶性甜味劑衍生之水溶性甜味劑，如普通糖(蔗糖)之氯化衍生物，例如已知在蔗糖糖之產品說明下；及

E.蛋白質基質之甜味劑如索馬球菌(索馬甜工及 II)。

通常，有效量之輔助甜味劑經採用以提供特殊組合物所要之甜味值，及此值將依選定之甜味劑而變化。此值當使用易萃出之甜味劑時，通常將為組合物重之 0.01%至約 10%。在以上 A 群中所述之水溶性甜味劑時常以約 0.01%至約 10 重量%之量，及較佳地以約 2 至約 5 重量%之量使用。A 群中之一些甜味劑(例如甘草)可以下列 B-E 群所說明之量使用，因為甜味劑已知之甜味能力。相反地，在 B-E 群中所述之甜味劑通常以約 0.01 至約 10 重量%之量使用，而約 2 至約 8 重量%為較佳的，及約 3 至約 6 重量%為最佳的。此些值可用以達成想要之甜味值，獨立於自使用之任何視情況香味油達成之香味值。當然，甜味劑不需加入意在非口腔施用之膜。

可使用之香味劑包括該等熟諳此技藝者已知者，如天然和人工香料。此些香味劑可選自合成香味油和調香芳香劑和/或油、精油樹脂及自植物、葉、花、果實等衍生之萃取物，及其組合物。代表性香味油包括：薄荷油、桂皮油、歐薄荷油、丁香油、灣樹油、百里油、杉葉油、肉豆蔻油、

鼠尾草油及苦杏仁油。亦可用的為人工、天然或合成水果香味如香草、巧克力、咖啡、可可及柑橘油，包括檸檬、柳橙、葡萄、萊姆和葡萄柚及水果香精包括蘋果、梨、桃、草莓、覆盆子、櫻桃、梅、鳳梨、杏仁等。此些香味劑可個別或混合使用。普通使用之香味包括薄荷如歐薄荷、人工香草、桂皮衍生物及不同水果香味，不管個別或混合使用。香味劑如醛和酯，包括乙酸桂皮酯、桂皮醛、檸檬醛、二乙基乙縮醛、乙酸二氫香芹酯、甲酸丁香酯、對甲基苯甲醚等亦可使用。通常任何香味劑或食品添加物，如該等述於用於食品加工之化學物，國家科學院之公布號 1274，63-258 頁，可使用。醛香味劑之進一步實例包括，但不限於乙醛(蘋果)；苯甲醛(櫻桃、杏仁)；桂皮醛(桂皮)；檸檬醛，即 α -檸檬醛(檸檬、萊姆)；橙花醛，即 β -檸檬醛(檸檬、萊姆)；癸醛(柳橙、檸檬)；乙基香草素(香草、乳脂)；天芥菜素，即胡椒醛(香草、乳脂)；香草素(香草、乳脂)； α -戊基桂皮醛(香辛水果香味)；丁醛(奶油、乾酪)；戊醛(奶油、乾酪)；香茅醛(修飾劑，許多型)；癸醛(柑橘水果)；醛 C-8(柑橘水果)；醛 C-9(柑橘水果)；醛 C-12(柑橘水果)；2-乙基丁醛(漿果)；己烯醛，即反-2(漿果)；苯甲醛(櫻桃、杏仁)；藜蘆醛(香草)；2,6-二甲基-5-庚烯醛，即甜瓜醛(甜瓜)；2,6-二甲基辛醛(綠水果)；及 2-十二碳烯醛(柑橘、橘子)；漿果；葡萄；其混合物，及類似物。

採用之香味劑量通常為如此因子如香味型、個別香味及想要強度之喜好性事件。因此，其量可經改變，以期在終

產品中得到想要之結果。如此變異係在熟諳此技藝者之能力內，而不需不當之實驗。通常，約 0.1 至約 30 重量%之量係可用的，而約 2 至約 25 重量%之值為較佳的，及自約 8 至約 10 重量%之量為更佳的。

本發明之組合物亦可含著色劑或色素。著色劑以有效以產生想要之顏色使用。可用於本發明之著色劑，包括色素如二氧化鈦，其可以多至 5 重量%，及較佳地少於約 1 重量%之量併入。著色劑亦可包括天然食品色素，及適合食品、藥品和化粧應用之染劑。此些著色劑稱為 FD&C 染劑及色澱。前面用途域可接受之物質較佳地為水溶性的，及包括 FD&C 藍色 2 號，其為 5,5-靛錫二磺酸之二鈉鹽。相似地，稱為綠色 3 號之染料包括三苯甲烷染料及為 4-[4-N-乙基對磺酸基苄基胺基]二苯基伸甲基]-[1-N-乙基-N-對磺酸苄基)-2,5-環己二烯亞胺]之單鈉鹽。所有 FD&C 及 D&C 染料及其相對應之化學結構之全部詳述可見於克拉克-奧斯姆化學技術百科全書，5 卷 857-884 頁，其文於是在此以提及之方式併入。

口腔保護膜之殺菌效力

根據本發明口腔保護膜組合物之較佳具體實施例含用於里斯得林®漱口水之精油，以提供殺菌效力。膜經成型及定尺寸以置於口腔內。膜黏至口內之表面上，時常地口之上顎或舌，及快速溶解。精油在置於口中較佳尺寸之個別模中之量係顯著更低於里斯得林®漱口水之建議量 20 毫升者。

在根據本發明之較佳配方中，在膜中百里酚及桉腦之量

為約 70 倍更少於漱口水中。在膜中柳酸甲酯之量為約 46 倍更少於漱口水中。在膜中薄荷醇之量為約 2.8 倍更少於漱口水中。此些數字係基於 20 毫升劑量之液體漱口水與 0.0358 克膜之比較。

本發明者已未預期地發現膜在此些低量之油下提供持續之殺菌效力。本發明者發現精油之效力係由在保持精油之口腔中創造一層聚三葡萄糖而增強。此為未預期的，因為聚三葡萄糖為水溶性的，及膜非常快速地溶解。

延展之殺菌活性經示於以下實驗中。

此些實驗之目的在測定在使用後 30、60 或 90 分，氣息膜對舌惡臭微生物施用之殺菌效力。30 分研究亦測試使用 2 種膜之效力。個體基線口惡臭微生物可回收計數經測定，由自舌片回收之微生物在選擇性瓊脂培養基上塗板培養。試驗產品經分散及個體在其舌上溶解/或 2 種氣膜。個體保持在此情形下及在放置試驗產品在其舌上後 30、60 或 90 分，回至第 2 個舌擦拭。在 48 小時沖洗期間後，個體回至未處理控制組。

30 分單膜使用組顯示與控制組比較下降低平均對數惡臭微生物數。數據為統計顯著之界限($p=0.052$)。單膜組與無處理控制組間之差異代表惡臭微生物菌落數之 42.7%降低。

在統計上顯著惡臭微生物降低亦見於 2 個膜使用組。惡臭微生物菌落數之 79.6%降低經見到($p<0.001$)。

在統計上顯著惡臭微生物降低在使用單氣息膜後 60 分見到。惡臭微生物菌落數之 69.8%降低經見到($p=0.002$)。

顯著惡臭降低亦在使用單氣息膜後 90 分見到。惡臭微生物菌落數之 69.1%降低經見到 ($p=0.006$)。

自此些研究之數據支持以下結論：(1)含精油之聚三葡萄糖聚合物基質氣息膜為有效殺菌組合物，以對抗口腔惡臭導致之細菌，及(2)顯著之體內細菌降低在使用後 30、60 和 90 分時達成。

實驗程序

用於殺菌研究之程序係如下。個體在研究前半夜必須克制所有口腔衛生程序(例如刷牙、口腔清洗)、食用或飲用任何食物、飲料或糖果產品，及直至在各試驗天研究完成時。個體在氣味評估前克制在早上抽煙。

體內細菌殺死分析法

1.材料

含 10 毫升無菌 0.01%胰之試管

無菌壓牙板

OOPS III 瓊脂(B.-F. Turng, G.E. Minah 和 W.A. Falkler. 檢測口腔 H_2S -生成生物之瓊脂培養基之發展。J Dent Res 76 IADR 摘要 1997。):

哥倫比亞瓊脂基質(目錄號 DF0792-17-3)	44 克
蒸餾水	1 升
乙酸鉛 ^a (Sigma L3396)	0.2 克
血晶質溶液 ^b (Sigma H-1652)	2 毫升
麩胱甘肽 ^c (Sigma G4251)	1.2 克

44 克哥倫比亞血瓊脂基質經懸浮於 1 升蒸餾水中，及沸騰至完全溶解。培養基在 121-124°C 下殺菌 15 分。

^a 溶解 0.2 克乙酸鉛於 1 毫升蒸餾 H₂O 中，及無菌過濾。在基質培養基高溫殺菌後加入。

^b 溶解 50 毫克血晶質於 1 毫升 1 當量濃度 NaOH 中；以蒸餾 H₂O 調至 100 毫升。無菌過濾。在基質培養基高溫殺菌後每升 OOPS III 加入 2 毫升。

^c 溶解 1.2 克麩胱甘肽於 10 毫升蒸餾 H₂O 中。無菌過濾。在基質培養基高溫殺菌後加入。

2. 程序

a. 所有培養基在嫌氣槽中預還原過夜。培養皿在塑膠袋中鬆散地包裹，以防止過度乾燥。

b. 品評員在分析前半夜克制口腔衛生、食用及飲用，及直至分析完成。12 個品評員經用於 60 和 90 分實驗。18 個品評員經用於 30 分實驗。

c. 各品評員擦取其舌之右側，由放置舌板在舌中點及擦向前端。舌板置於腭之試管中。

d. 品評員接受膜處理，單或雙膜。品評員置氣息膜在其舌之左側，蓋住自舌中點至前端，及以口微開 30 秒允許膜溶解，以防止膜黏至上顎。

e. 30 或 60 分後，品評員擦取舌之左側，由放置舌板在舌中點及擦向前端。舌板置於腭之試管中。

f. 腭之試管經劇烈渦流振盪 10 秒，及進行系列稀釋。10⁻⁴ 稀釋液以二重複塗板於 OOPS III 瓊脂上，使用螺旋生物技

術自動塗板機 4000(貝色斯達)馬里蘭州)。所有培養基標以個體字母縮寫、分析日期、取樣時程及重複數。

g.培養皿在嫌氣槽中在 35-37°C 下培養 7 天，以允菌落之完全成長，而無過度生長。

h.在 48 小時清洗期間後，品評員回至無處理控制組。無膜經施用，及如上述地接著步驟(e)至(g)。

i.在 48 小時清洗期間後，60 分品評員回至另一個單膜施用。接著步驟(a)至(h)，而例外為品評員在步驟 e 中在 90 分後回復。

j.暗色之菌落(H_2S -產生之生物)在適當放大下由手，或由片斷計數，使用螺旋生物技術計算模板以全板數計數。適當之代碼導入數據表，以允許計數之詮釋。CFU 計數經轉化成 CFU/毫升，由除以在表 A 中所列之適當指數體積常數及乘以 1000。此值然後乘以培養皿之稀釋因子(10^4)。

表 A.片斷對之指數體積常數

最後計數片斷	指數體積常數
8	1.214
9	2.968
10	5.500
11	9.157
12	14.482
13	25.015
總培養皿	50.030

用於體內細菌殺死試驗之膜為如述於表 2 之實施例 19。
用於本研究之膜為約 22 毫米 x32 毫米，約 0.0013 至 0.0015
吋間之厚及約 35 至約 37 毫克間之重。

含精油聚三葡萄糖膜之增強活性亦示於圖 1 和 2。圖 1
為以鏈球菌 ATCC 號 25175 散佈之瓊脂板之相片，其上加入
一片根據本發明之精油聚三葡萄糖膜。一片膜使用下列
之實施例 15 傳送約 0.391 毫克精油。

圖 2 為以鏈球菌 ATCC 號 25175 散佈之瓊脂板之相片，
其上加入幾滴精油。數滴為 148 微升體積及含 0.391 毫克
精油。在一滴中各精油之百分率為 2.200%薄荷醇、0.186%
桉腦、0.186%柳酸甲酯及 0.1300%百里酚於醇水溶液中。

圖 1 中圍膜之抑制面積或區域係遠大於膜之尺寸。此因
為聚三葡萄糖之存在，因聚三葡萄糖膜之油係由聚三葡萄
糖散佈，向外擴散及在重複潤洗後未洗掉。相反地，圖 2
之精油未自小滴擴散出去，保持為小圓及在 1-2 次潤洗後
輕易洗掉。此顯示精油之殺菌效力由聚三葡萄糖之存在而
增強。

製備含精油膜之方法

製備根據本發明膜之方法能膠囊化油組份在膜形成之基
質內，及保持膜之完整性，甚至在膜含 10 重量%或更多量
之油。

在製備根據本發明膜之一些方法中，膜形成之組份經混
合及以水水合，與水溶性組份分開，其經混合於水溶液中，
與有機組份和界面活性劑分開。在此些方法中，終調配物

較佳地由以下製備，即混合膜形成層與水層，然後在有機層中混合，其包括界面活性，如聚山梨酸酯和 Atmos 300。此物質經混合直至乳化。在其他之具體實施例中，水和膜形成層經合併成單層，由溶解水溶性組份於水中及然後加入膠質以水合。有機層然後經加入此單一水層。

生成之調配物澆鑄在合適之基質上及乾燥以形成膜。膜較佳地經風乾或在熱風下乾燥，及切成想要之尺寸、包裝及保存。膜可含自約 0.1%至約 10 重量%水分，較佳地自約 3%至約 8 重量%水分，甚更佳地自約 4 至約 7 重量%水分。

膜形成層可包括聚三葡萄糖及穩定劑，如黃原膠、刺槐豆膠及鹿角膠。此些組份經混合及然後在水中水合約 30 至約 48 小時，以形成膠。水較佳地熱至約 25 至約 45°C 之溫度，以促進水合。水量為膜之約 40 至 80%。生成之水合膠然後經冷卻至約 20 至約 30°C 之溫度約 1 至約 48 小時。水較佳地經去離子。

水層可包括組份如著色劑、葡萄糖酸銅及甜味劑。水較佳地經去離子及使用之水量為終膠混合物之約 5 至約 80 重量%。

若糖精鈉和葡萄糖酸銅為調配物之組份時，較佳地將其分開溶於溶液中，以避免沉澱。

在製備根據本發明含精油膜之較佳方法中，可能地水合膜形成組份及在無加熱下合併所有組份。製備膜之較佳方法包括溶解水溶性組份於水中，以形成水性混合液；混合粉末狀之膜形成組份，以形成粉末混合物；加入粉末混合

物至水性混合液中，以形成水合聚合物膠；在室溫下攪拌水合聚合物約 30 分至約 48 小時；混合清涼劑百里酚和薄荷醇於香味油中，以形成油混合液；加入柳酸甲酯、桉腦和界面活性劑至油混合液；加入油混合液至水合聚合物膠及混合直至均勻；將膜脫氣直至除去氣泡；將均勻混合液澆鑄在合適之基質上；及乾燥鑄成混合液以形成膜。

製備含精油膜之較佳方法在無加熱水下水合膜形成組份。加熱組份在製備過程中增加能量成本。再者，加熱造成揮發性組份蒸發之不想要損失，其亦影響組合物之細菌殺死活性，因為精油之損失。再者，在 2 步驟中混合油減少損失之香味量。

雖然不希望為任何理論所束縛，當然地，膜形成組份可在無加熱下水合及混合，因為離子效應，稱為杜南平衡。在電解質存在下在溶液中水合膜形成劑有效降低要形成聚合物膠之黏度，因此增加水合過程之效力。調配物之水溶性組份提供電解質，其在加入膜形成組份前，溶於水合溶液。高剪力混合亦加速水合，其使粉末解團塊，提供水接觸之更大表面積。此外，在剪力區域生成之局部加熱效應提供能量供水合，而實質上不升高質量之溫度。

較佳地避免同時加入葡萄糖酸銅和糖精至水溶液中，因為將形成沉澱物。因此，較佳地合併非糖精之甜味劑與葡萄糖酸銅。

傳送醫藥劑之膜組合物之說明

本發明之第 2 個具體實施例為快速溶解膜，其包括至少

1 種在生理上可接受、在醫藥上之活性劑。"在生理上可接受"一詞如在此所用，意在涵蓋以下化合物，其在施至病人時，係適當地被忍受，而不導致不當之副作用。該詞涵蓋食用化合物。

"在醫藥上之活性劑"一詞如在此使用，意在涵蓋非食品之劑，其促進在其經施用之體內和/或其中結構和/或功能性變化。此些劑未特別地限制；然而，其應在生理上可接受及相容於膜。合適之醫藥上活性劑包括，但不限於：

A.殺菌劑，如消毒水、鯨臘基吡錠氯化物、杜滅芬溴化物、四級銨鹽、鋅化合物、血根素、氟化物、防禦啖、辛尼啖、EDTA 及類似物，

B.非類固醇消炎藥物，如阿斯匹靈、乙醯胺芬、伊布普芬、酮普芬、二氟尼醛、芬托普芬鈣、甲氧甲萘乙酸、托每汀鈉、靛甲素及類似物，

C.止咳劑，如苯若那酸酯、卡拉米芬艾迪磺酸酯、薄荷醇、右甲氧甲嗎啡喃氫溴鹽、氯芬二烷醇氫氯鹽及類似物，

D.解除充血劑，如偽麻黃素氫氯鹽、苯基麻黃素、苯基丙醇胺、偽麻黃素硫酸鹽及類似物，

E.抗組織胺劑，如溴苯尼胺馬來酸鹽、氯苯尼胺馬來酸鹽、碳諾胺馬來酸鹽、克里馬斯汀延胡索酸鹽、右氯苯尼胺馬來酸鹽、二苯氫胺氫氯鹽、二苯基吡拉啞氫氯鹽、吡塔啞馬來酸鹽、二苯氫胺檸檬酸鹽、脫氧胺琥珀酸鹽、普甲肼氫氯鹽、吡里胺馬來酸鹽、三皮林胺檸檬酸鹽、三普里啞氫氯鹽、阿奎華斯汀、洛拉塔啞、溴苯尼胺、右溴苯

尼胺及類似物，

F.助咳劑，如癒創木芥素、吐根素、碘化鉀、萆品水合物及類似物，

G.止瀉劑，如洛帕醯胺及類似物，

H.H₂-拮抗劑，如發模提啖、拉尼提啖及類似物；及

I.質子泵抑制劑，如歐米拉唑、蘭索拉唑及類似物，

J.一般非選擇性 CNS 刺激劑，如咖啡因、尼古丁、馬錢子素、苦毒素、伸戊基四唑及類似物，

L.選擇性修飾 CNS 功能之藥物，如苯基尿囊素、苯基巴比妥、去氧苯巴比妥、卡馬極品(carbamazepin)、乙琥胺、甲琥胺、苯琥胺、三甲滴酮、二氮平、苯并二氮品、苯西醯胺、苯乙吐醯胺、乙唑醯胺、硫 姆、溴化物及類似物，

M.抗帕金森氏症藥物，如左多巴色素、蠅蕈鹼及類似物，

N.麻醉-止痛劑如嗎啡、海洛因、氫嗎啡酮、額前葉素、氧嗎啡酮、左嗎啡醇、甲基嗎啡、氫可酮、木可酮、萆啖酮酸鈉、丙烯二氫羥嗎啡酮、萆特里酮及類似物，

O.止痛-退熱劑，如柳酸鹽、苯基丁唑酮、靛甲素、苯乙酸甘油酯及類似物，

P.生理藥理藥物，如氯普馬吡、甲三米普吡、鹵周圍醇、克羅紫品、利血平、伊米普胺、轉尼基賽普胺、苯尼吡、鋰及類似物。

可用於根據本發明快速溶解膜之藥劑量係依提供有效量藥劑所需之劑量而定。每片快速溶解口腔膜可傳送特定藥劑之劑量實例係回顧於表 1。

表 1

藥 劑	劑 量
氯 苯 尼 胺 馬 來 酸 酯	4 毫 克
溴 苯 尼 胺 馬 來 酸 酯	4 毫 克
右 氯 苯 尼 胺	2 毫 克
右 溴 苯 尼 胺	2 毫 克
三 普 里 啉 氫 氯 鹽	2.5 毫 克
阿 奎 華 斯 汀	8 毫 克
吡 塔 啉 馬 來 酸 鹽	1 毫 克
洛 拉 塔 啉	10 毫 克
苯 基 麻 黃 素 氫 氯 鹽	10 毫 克
右 甲 氧 甲 嗎 啡 喃 氫 氯 鹽	10-20 毫 克
酮 普 芬	12.5 毫 克
山 馬 三 坦 琥 珀 酸 鹽	35-70 毫 克
若 米 三 坦	2.5 毫 克
洛 帕 醯 胺	2 毫 克
發 模 提 啉	10 毫 克
尼 古 丁	2 毫 克
二 苯 氫 胺 氫 氯 鹽	25 毫 克
偽 麻 黃 素 氫 氯 鹽	30 毫 克

用以製備含醫藥物膜之組份與該等用以製備口腔保護膜者相似。特定地，上述之塑化劑、著色劑、界面活性劑、穩定劑、乳化劑、增稠劑、結合劑、膜形成劑、甜味劑、香味和色素亦可用於根據本發明之所有膜中。

傳送醫藥劑之膜亦可包括三酸甘油酯。三酸甘油酯之實例包括植物油，如玉米油、葵花油、花生油、橄欖油、芥花油、黃豆油及其混合物。較佳之三酸甘油酯為橄欖油。三酸甘油酯以自約 0.1 重量%至約 12 重量%之量加入膜中，較佳地在自膜之約 0.5 重量%至 9 重量%之範圍。

含醫藥劑之膜亦可包括防腐劑。防腐劑以自膜之約 0.001 重量%至約 5 重量%之量加入，較佳地自約 0.01 重量%至約 1 重量%。較佳之防腐劑包括苯甲酸鈉及山梨酸鉀。

含醫藥劑之膜亦可包括聚乙烯氧化合物。聚乙烯氧化合物之分子量範圍自約 50,000 至約 6,000,000。較佳之聚乙烯氧化合物為 N-10，獲自聯合碳化物公司。聚乙烯氧化合物以自膜之約 0.1 重量%至約 5 重量%之量加入，較佳地自約 0.2 重量%至約 4.0 重量%。

含醫藥劑之膜亦可包括丙二醇。丙二醇以自膜之約 1 重量%至約 20 重量%之量加入，較佳地自約 5 重量%至約 15 重量%。

用於膜之活性組份可經塗佈以隱蔽活性組份之味道，或防止活性組份麻痺舌頭或口腔內之其他表面。可用之塗佈物對熟諳此技藝者係已知的。此些包括聚合物如 Eudragit®E，纖維素物如乙基纖維素，及類似物。

隱蔽活性組份味道之附加方式係藉離子交換樹脂如琥珀石 RP-69，獲自洛姆及漢斯，及道屋 XYS-40010.00，獲自道屋化學公司。

實施例

本發明藉參閱以下實施例將更詳細地說明，但應瞭解本發明不視為以此限制。

製備方法 I

以下之方法經用以製備實施例 1-13 之膜。

A.非聚山梨酸酯 80 和 Atmos 300 之膜形成組份(例如黃原膠、刺槐豆膠、鹿角膠及聚三葡萄糖)經混合及在熱純化水中水合，以形成膠，及在約 4°C 之溫度下保存在冰箱中，以形成製備物 A。

B.著色劑、葡萄糖酸銅和甜味劑經加入及溶於純水中，以形成製備物 B。

C.製備物 B 經加入製備物 A 及完全混合，以形成製備物 C。

D.香味劑及油(例如清涼劑、百里酚、柳酸甲酯、桉腦和薄荷醇)經混合以形成製備物 D。

E.聚山梨醇酯 80 和 Atmos 300 經加入製備物 D，及完全混合，以形成製備物 E。

F.製備物 E 經加入製備物 C，及完全混合，以形成製備物 F。

製備物 F 經倒在模子上及澆鑄，在室溫下以形成想要厚度之膜。膜在熱風下乾燥，及切成想要之尺寸、包裝及保

存。

製備方法 II

實施例 14-18 使用較佳之方法製備，其包括以下之步驟：

- A. 在純水中溶解葡萄糖酸銅、阿西硫胺大、阿斯巴甜、甘油、山梨醇和染料，以形成水性混合液；
- B. 以粉末形式混合聚三葡萄糖、黃原膠、刺槐豆膠及鹿角膠在一起，以形成粉末混合物；
- C. 加入自步驟 B 之粉末混合物至自步驟 A 之水性混合液，以形成水合聚合物膠；
- D. 在慢速(約 50-100 RPM)下在室溫下攪拌自步驟 C 之水合聚合物過夜；
- E. 在香味油中混合及溶解清涼劑、百里酚及薄荷醇；
- F. 加入柳酸甲酯、桉腦、聚山梨酸酯 80 和 Atmos 300 至自步驟 E 之油混合液；
- G. 加入自步驟 F 之油混合液至自步驟 D 之水合聚合物膠，及混合直至均勻；
- H. 澆鑄自步驟 G 之均勻混合物在合適之表背上；及
- I. 乾燥鑄成混合物以形成膜。

實施例 1

實施例 1 製備根據本發明而具藍綠色、薄荷氣味及清新薄荷味道之膜。

實施例 2-4

實施例 2-4 含山梨醇、甘油或兩者。此些實施例生成以下之產品，其易破成塊，或太溼和/或自黏。然而，其未製

備快速溶於口腔內而具清新薄荷味道之膜。

實施例 5-6

實施例 5 和 6 除去甘油和山梨醇。生成之膜在加工和包裝期間不黏在一起，及在長時段下更為水分穩定的。

實施例 7-9

實施例 7-9 經製備以測定 Avicel® 在細菌殺死活性上之作用。雖然實施例 7-9 製備自加工和處理展望之更可接受膜，但其相對於無 Avicel® 之膜，如實施例 8，具減弱之殺菌活性。

實施例 10-15

實施例 10-15 改變阿斯巴甜和薄荷醇之量，以變化膜之甜度及清涼度。

實施例 16

實施例 16 由取代山梨醇以麥芽糖醇而製備，其具較少之保濕劑性質。生成之膜在加工期間及長期保存下較不黏稠。

實施例 17

實施例 17 經製備，其中聚三葡萄糖以另一種膜形成劑聚乙烯吡咯啉酮取代，以生成根據本發明之膜。

實施例 18

實施例 18 經製備，其中聚三葡萄糖以另一種膜形成劑蒟蒻膠部分取代，以生成根據本發明之膜。

實施例 19

實施例 19 代表含唾液刺激劑檸檬酸之膜。

實施例 20

實施例 20 為用於上述之殺菌效力研究之膜組合物。

實施例 1-20 之配方經簡要於表 2。此些實施例之量經示以真實量(克)或重量%。此些配方創造溶液/膠，其經澆鑄及乾燥成膜。終乾膜中之各組份之真實量依乾燥期間除去之相對水分之量而定。

表 2

組份	實施例 1 重量%	2 重量(克)	3 重量(克)	4 重量(克)	5 重量(克)	6 重量(克)	7 重量(克)	8 重量(克)	9 重量(克)
黃原膠，食品級	0.1070	3.85	3.85	3.85	3.85	3.85	11.60	12.60	11.60
黃原膠(1%溶液)									
刺槐豆膠(濃液)	0.2150						23.40	25.40	23.40
刺槐豆膠(1%溶液)		7.70	7.70	7.70	7.70	7.70			
聚乙炔基吡咯啉酮									
阿司膠									
阿司膠	1.0730						116.60	126.10	116.60
阿司膠(5%溶液)		7.70	7.70	7.70	7.70	7.70			
阿司膠							500.00		500.00
聚三葡糖(25%溶液)	51.5780						5604.00	6513.00	5949.00
百里酚 NF	0.4070	74	74	74	74	74	40.70	40.70	40.70
初級甲酯 NF	0.4210	0.146			0.146	0.146	58.50	58.50	58.50
初級甲酯 NF	0.5850	0.151			0.151	0.151	42.10	42.10	42.10
初級甲酯 USP	5.8830	2.23			2.11	2.11	588.00	588.00	588.00
薄荷香味	8.3640	2			3.0	3.0	836.00	836.00	836.00
檸檬酸									
檸檬酸 USP/EP	1.1150	0.275			0.41	0.14	112.00	112.00	112.00
純化水	22.32	2	10.22	12.22	8.0	8.0	2230.00	2230.00	2230.00
糖精鈉 USP 粒狀物	6.6910	1.8	1.4	1.4	2.0	2.4	609.00	609.00	609.00
糖精鈉									
阿司膠水									
阿司膠									
阿司膠		0.05			0.05	0.05	13.90	13.90	13.90
麥芽糖醇									
山梨醇(結晶)							64.30	64.30	64.30
山梨醇 7C % 溶液		4	4.0				136.00	136.00	136.00
甘油		2		2.0			112.00	112.00	112.00
聚山梨醇酯 80 NF/EP	0.5580	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	112.00	112.00	112.00
Atlas 3000	0.5580	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2			
高定 C 澱粉									
食用色素黃色 3 號							0.84		77.0
食用色素黃色 10 號	0.0084	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3		0.84	0.84

表 2 續

組份	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	重量(克)	重量(克)	重量(克)	重量(克)	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%
黃原膠，食品級	0.0385	0.0385	0.0385	0.0385	0.0342	0.0342	0.0342	0.04	0.04	0.34	0.0342
黃原膠(1%溶液)											
刺槐豆膠，濃滑的	0.077	0.077	0.077	0.077	0.0684	0.0684	0.0684	0.07	0.07	0.68	0.0684
刺槐豆膠(1%溶液)											
聚乙炔基吡咯啉酮								16.5			
丙醇膠									5.0		
鹿角膠	0.385	0.385	0.385	0.385	0.342	0.342	0.342	0.34	0.34	.34	0.342
鹿角膠(5%溶液)											
阿維司											
聚三葡萄糖	18.5	18.5	18.5	18.5	16.43	16.43	16.43		11.0	16.34	16.43
聚三葡萄糖(25%溶液)											
百里酚 NF	0.146	0.146	0.146	0.146	0.130	0.13	0.13	0.13	0.13	0.129	0.13
柳酸甲酯 NF	0.21	0.21	0.21	0.21	0.186	0.186	0.186	0.186	0.186	0.185	0.18
蔗糖	0.21	0.21	0.21	0.21	0.186	0.186	0.186	0.186	0.186	0.185	0.18
薄荷醇 USP	2.11	1.95	2.36	2.36	2.096	2.520	2.096	2.096	2.096	2.084	2.096
薄荷香味	3.0	3.0	3.0	3.0	2.664	2.344	2.664	2.664	2.664	2.649	2.0
檸檬酸											2.5
葡萄糖酸鈣	0.4	0.4	0.4	0.4	0.355	0.355	0.355	0.35	0.35	0.353	0.355
純化水	84.25	84.25	84.25	84.25	74.81	74.63	74.81	75	75	74.39	72.2168
糖精鈉 USP											
糖精鈉											
阿司巴特 K	0.5	0.5	0.5	0.5	0.444	0.444	0.444	0.45	0.45	.04420	0.444
阿斯巴甜	1.30	1.60	1.30	1.60	1.421	1.421	1.421	1.4	1.4	1.413	1.421
清涼劑	0.10	0.10	0.10	0.10	0.089	0.089	0.089	0.089	0.089	0.088	0.89
聚三糖醇							2.80				
山梨醇(結晶)											
山梨醇 70 % 溶液										0.199	
甘油										0.418	
聚山梨醇酯 80 NF/EP	0.4	0.4	0.4	0.4	0.355	0.355	0.355	0.355	0.355	0.353	0.355
Almos 300					0.355	.0355	0.355				
Atlas 3000	0.4	0.4	0.4	0.4							
高定 C 澱粉											
食用色素綠色 3 號											
食用色素黃色 10 號	0.003	0.003	0.003	0.003	0.0026	0.0026	0.0026	0.0026	0.0026		

以下之實施例為根據本發明第 2 個具體實施例之膜，其中快速溶解膜含醫藥劑。列於表 3 之實施例 21A-21E 為含醫藥劑之快速溶解口腔膜配方。表 3 之量為毫克單位。

表 3

實施例號	21A	21B	21C	21D	21E
右甲氧甲嗎啡喃 HBr	7.500				
苯基麻黃素 HCl		10.0000	10.0000		
氯苯尼胺馬來酸鹽			4.0000		
洛帕鹽胺 HCl				2.0000	
尼古丁					2.0000
黃原膠	0.0818	0.0818	0.0818	0.0818	0.0818
刺槐豆膠	0.0954	0.0954	0.0954	0.0954	0.0954
鹿角膠	0.4088	0.4088	0.4088	0.4088	0.4088
聚三葡萄糖	21.8036	21.8036	21.8036	21.8036	21.8036
苯甲酸鈉	0.0954	0.0954	0.0954	0.0954	0.0954
阿西硫胺甲鹽	0.6814	0.6814	0.6814	0.6814	0.6814
阿斯巴甜 NF	1.9078	1.9078	1.9078	1.9078	1.9078
純化水	*	*	*	*	*
清涼劑	0.1363	0.1363	0.1363	0.1363	0.1363
薄荷醇	2.7255	2.7255	2.7255	2.7255	2.7255
聚山梨酸酯 80NF	0.4770	0.4770	0.4770	0.4770	0.4770
Atmos 300	0.4770	0.4770	0.4770	0.4770	0.4770
丙二醇	4.0882	4.0882	4.0882	4.0882	4.0882
橄欖油	0.6814	0.6814	0.6814	0.6814	0.6814
二氧化鈦	0.3407	0.3407	0.3407	0.3407	0.3407
總劑重量	41.5000	44.0000	48.0000	36.0000	36.0000

*在乾燥後假定水自膜完全蒸發下計算

表 4 簡要根據本發明之附加膜。表 4 之量為乾燥前之重量 %。

表 4

實施例	22A	22B	22C	22D	22E	22F	22G	22H	22I
黃原膠	.03	.03	.06	.03	.03	.03	.06	.06	.06
刺槐豆膠	.07	.07	.07	.07	.07	.07	.07	.07	.07
鹿角膠	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
聚三葡萄糖	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
苯甲酸鈉	0.1	0.1	0.1	.07	.07	.07	.07	.07	0.7
阿西硫胺鉀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
阿斯巴甜	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
水	qs100	qs100	qs100	qs100	qs100	qs100	qs100	qs100	qs100
清涼劑	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
薄荷醇	2.0	2.0	2.0	1.3	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
聚山梨酸酯 80	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
Atmos 300	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
丙二醇	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	3.0	3.0	3.0
聚乙二醇 1450	-	3.10	-	-	-	-	-	-	-
橄欖油	-	-	-	1-2	2.0	2.0	.5-2	-	.5
聚氧 N-10	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0
二氧化鈦	-	0.25	0.25	0.25	0.25	-	0.25	-	0.25

實施例 22A 經用以製備含以下之膜：a)7.5 毫克右甲氧甲嗎啡喃氫溴鹽，b)2.5 毫克三普里啉，c)4.0 毫克氯苯尼胺馬來酸鹽，及 d)12.5 毫克二苯氫胺氫氣鹽。

實施例 22B 經用以製備含 10 毫克右甲氧甲嗎啡喃氫溴鹽之膜。

實施例 22C 經用以製備含 10 毫克右甲氧甲嗎啡喃氫溴鹽之膜。

實施例 22D 經用以製備含以下之膜：a)10 毫克苯基麻黃素氫氣鹽，b)10 毫克苯基麻黃素氫氣鹽和 4 毫克氯苯尼胺馬來酸鹽，及 c)10 毫克右甲氧甲嗎啡喃氫溴鹽。

實施例 22E 經用以製備含 7.5 毫克右甲氧甲嗎啡喃氫溴鹽之膜。

實施 22F 經用以製備含 20 毫克塗佈右甲氧甲嗎啡喃氫溴鹽之膜，以提供 7.5 毫克劑量。

實施例 22G 經用以製備含以下之膜。a)7.5 毫克右甲氧甲嗎啡喃氫溴鹽，b)10 毫克苯基麻黃素氫氣鹽，及 c)10 毫克苯基麻黃素氫氣鹽和 4 毫克氯苯尼胺馬來酸鹽。

實施例 22H 經用以製備含 15 毫克右甲氧甲嗎啡喃氫溴鹽之膜。

實施例 22I 經用以製備含 15 毫克右甲氧甲嗎啡喃氫溴鹽之膜。

製備含醫藥物膜之方法

實施例 22A 經製備，使用以下程序。

- 1.加入苯甲酸鈉和甜味劑至水中。
 - 2.混合刺槐豆膠、黃原膠和鹿角膠在一起。
 - 3.加入膠混合物至步驟 1 之混合液，及混合直至溶解。
 - 4.混合活性組份與水或丙二醇。在需要時加熱。
 - 5.加入剩餘之組份至步驟 4 之混合液，或混合剩餘之組份於分開之混合物中。
 - 6.加入步驟 4 和步驟 5 之混合物至步驟 3 之混合液中。
- 澆鑄及乾燥以製成膜，及切成達成想要劑量之尺寸。

實施例 22B-22E 經製備，使用以下程序。

- 1.加苯甲酸鈉至熱至 50°C 之水中。混合以溶解。
- 2.分開加入 Peg 1450、二氧化鈦和活性組份至步驟 1 之

混合液中，在各加入時混合。

3.混合刺槐豆膠、黃原膠和鹿角膠在一起。

4.加入膠至步驟 2 之混合液中，及混合直至溶解。

5.加入剩餘之組份在一起，而在需要時加熱。

6.加入步驟 4 和 5 之混合液在一起。澆鑄及乾燥以製成膜，及切成達成想要劑量之尺寸。

實施例 22F-22I 以如實施例 20B-20E 之相同方式製備，除了活性劑在膜澆鑄前立即分散。

雖然本發明經詳述及參閱其特定實施例，但對熟諳此技藝者明顯地，不同變化和修飾可在此製成，而不偏離其精神與範疇。

伍、中文發明摘要：

揭示在生理上可接受之膜，包括食用膜。該等膜包括水溶性膜形成聚合物如聚三葡萄糖。經揭示之食用膜包括聚三葡萄糖及在抗菌上有效量之精油百里酚、柳酸甲酯、桉腦和薄荷醇。食用膜係有效在殺死斑生成菌，其導致牙斑、牙齦炎及口臭。膜亦可含在醫藥上有效之劑。製備該等膜之方法亦經揭示。

陸、英文發明摘要：

Physiologically acceptable films, including edible films, are disclosed. The films include a water soluble film-forming polymer such as pullulan. Edible films are disclosed that include pullulan and antimicrobially effective amounts of the essential oils thymol, methyl salicylate, eucalyptol and menthol. The edible films are effective at killing the plaque-producing germs that cause dental plaque, gingivitis and bad breath. The film can also contain pharmaceutically active agents. Methods for producing the films are also disclosed.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

圖式

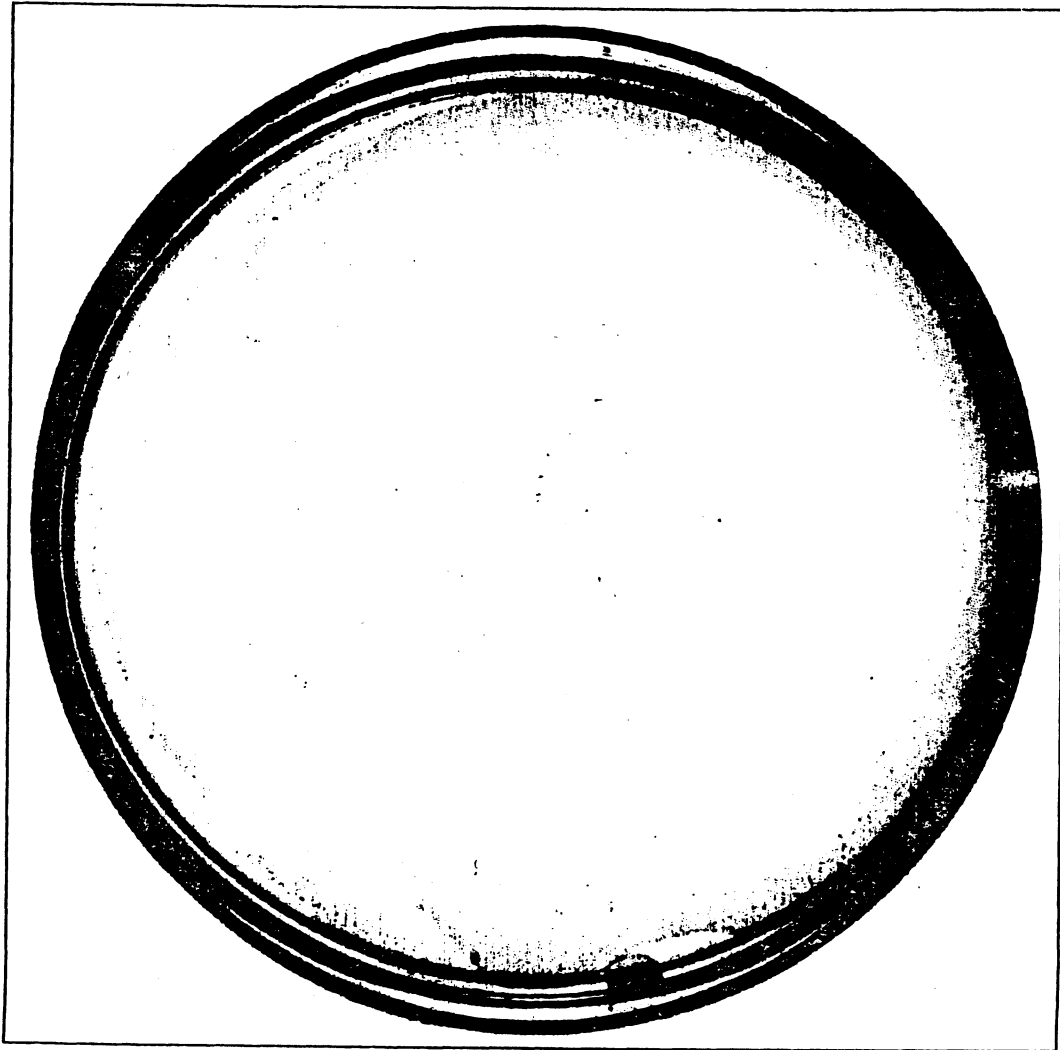


圖 1

圖式

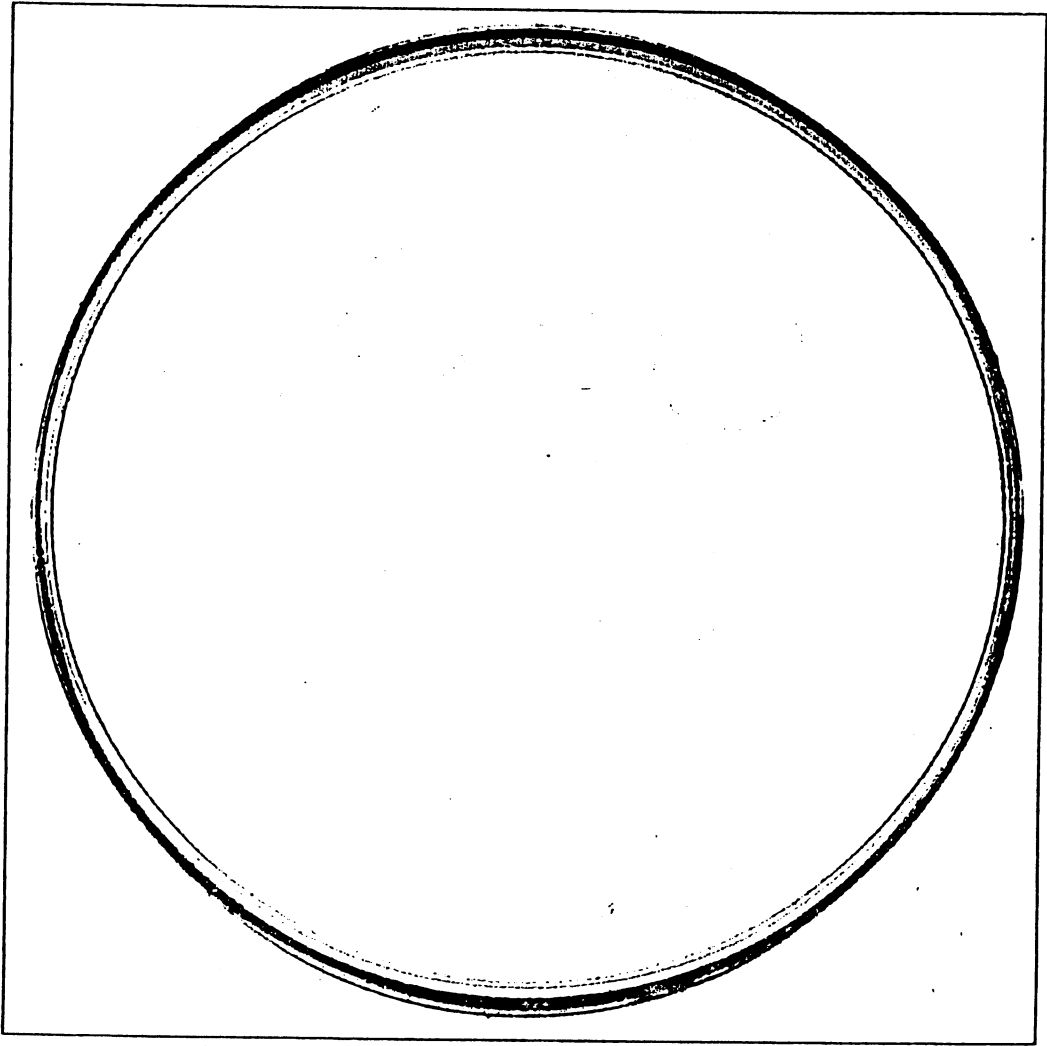
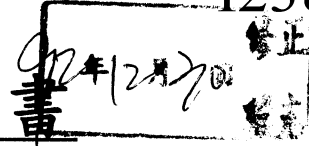


圖 2



I238067

發明專利說明書



中文說明書替換本(92年12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)

※ 申請案號：088116383

※ 申請日期：

※IPC 分類：

壹、發明名稱：(中文/英文)

快速溶解口服消耗性膜

FAST DISSOLVING ORALLY CONSUMABLE FILMS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商華納蘭茂公司

WARNER-LAMBERT COMPANY

代表人：(中文/英文)

羅斯·阿姆斯壯

ROSE ARMSTRONG

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐及塞州摩理士白蘭市

國籍：(中文/英文)

美國

煩請委員指示，本案修正後是否變更費項目及金額

拾、申請專利範圍：

1. 一種黏附至及溶於消費者口中之消耗性膜，其中該膜包括一單層水溶性固體，該固體包含聚三葡萄糖及一至少二種選自下列群組之精油之抗菌有效組合：
(i)約 0.01 至約 4 重量%之百里酚，(ii)約 0.01 至約 4 重量%之柳酸甲酯，(iii)約 0.01 至約 4 重量%之桉腦，及(iv)約 0.01 至約 15 重量%之薄荷醇，其中至少百里酚及薄荷醇存在於該膜中。
2. 如申請專利範圍第 1 項之消耗性膜，包括至少三種該等精油。
3. 如申請專利範圍第 1 項之消耗性膜，包括百里酚、柳酸甲酯、桉腦和薄荷醇。
4. 如申請專利範圍第 1 項之消耗性膜，另包括葡萄糖酸之鹽。
5. 如申請專利範圍第 4 項之消耗性膜，另包括葡萄糖酸銅。
6. 如申請專利範圍第 1 項之消耗性膜，包括：
約 40 至約 80 重量%聚三葡萄糖；
約 0.01 至約 4 重量%百里酚；
約 0.01 至約 4 重量%柳酸甲酯；
約 0.01 至約 4 重量%桉腦；及
約 0.01 至約 15 重量%薄荷醇。
7. 如申請專利範圍第 6 項之消耗性膜，另包括：
約 0.01 至約 5 重量%至少一種穩定劑；
約 0.001 至約 0.1 重量%至少一種著色劑；

- 約 0.1 至約 8 重量%水；
 - 約 0.1 至約 15 重量%至少一種甜味劑；
 - 約 0.1 至約 15 重量%至少一種香味劑；
 - 約 0.1 至約 4 重量%至少一種清涼劑；及
 - 約 0.1 至約 5 重量%至少一種界面活性劑。
8. 如申請專利範圍第 7 項之消耗性膜，其中該至少一種穩定劑係選自黃蓍膠、刺槐豆膠和鹿角膠之群組，及該至少一種甜味劑係選自糖精、阿斯巴甜和阿西硫胺 K 之群組。
 9. 如申請專利範圍第 1 項之消耗性膜，其中該膜實質地自身不相黏著。
 10. 如申請專利範圍第 1 項之消耗性膜，其中該膜不含甘油及山梨醇。
 11. 如申請專利範圍第 1 項之消耗性膜，其中該膜不含保濕劑。
 12. 如申請專利範圍第 1 項之消耗性膜，其中該精油包括膜之至少約 10 重量%。
 13. 如申請專利範圍第 12 項之消耗性膜，其中精油包括膜之至少約 15 重量%。
 14. 如申請專利範圍第 1 項之消耗性膜，另包括量為約 3 重量%至約 8 重量%之水。
 15. 一種遞送及增強有效量抗菌劑滯留於口腔之消耗性膜，包括一具單層之快速溶解之水溶性固體膜，該單層包括聚三葡萄糖及一抗菌劑，該抗菌劑包括薄荷醇及百

里酚及視需要至少一種柳酸甲酯及桉腦，其中該聚三葡萄糖增強抗菌劑在口腔內之滯留。

16. 如申請專利範圍第 15 項之消耗性膜，其中該殺菌劑包括薄荷醇、柳酸甲酯、桉腦及百里酚。
17. 如申請專利範圍第 15 項之消耗性膜，其中該膜中聚三葡萄糖之量為自約 40 重量%至約 80 重量%。
18. 如申請專利範圍第 15 項之消耗性膜，其中該膜中抗菌劑之量為自約 5 重量%至約 12 重量%。
19. 如申請專利範圍第 16 項之消耗性膜，其中該膜中抗菌劑之量為自約 5 重量%至約 12 重量%。
20. 一種遞送及增強有效量抗菌劑滯留於口腔之消耗性膜，其可黏附至及溶於消費者口中，其中該膜為單層膜，其包含約 40 至 80%聚三葡萄糖，約 0.01 至約 4 重量%之百里酚，約 0.01 至約 4 重量%之柳酸甲酯，約 0.01 至約 4 重量%之桉腦，及約 0.01 至約 15 重量%之薄荷醇。