



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114206607 A

(43) 申请公布日 2022.03.18

(21) 申请号 202080045799.X

(22) 申请日 2020.07.10

(30) 优先权数据

PA202070248 2020.04.22 DK

19185793.7 2019.07.11 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/DK2020/050212 2020.07.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/004594 EN 2021.01.14

(71) 申请人 达纳帕克软包装有限公司

地址 丹麦斯劳厄尔瑟

(72) 发明人 托本·福克特曼 彼得·约翰森

拉尔斯·克里斯滕森

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 李健

(51) Int.Cl.

B32B 15/082 (2006.01)

B32B 27/30 (2006.01)

B32B 27/36 (2006.01)

B32B 27/34 (2006.01)

B32B 15/20 (2006.01)

B32B 27/16 (2006.01)

B32B 15/085 (2006.01)

B32B 15/088 (2006.01)

B32B 15/09 (2006.01)

B32B 15/12 (2006.01)

B32B 27/32 (2006.01)

B32B 7/12 (2006.01)

B32B 27/08 (2006.01)

B32B 27/28 (2006.01)

权利要求书2页 说明书20页

(54) 发明名称

层合方法及层合产品

(57) 摘要

本发明涉及一种新型的层合膜,其中接触层粘合层合于基层,比如金属箔,或者其中包含接触层和至少一个连结层的共挤出层粘附于基层;本发明还涉及该层合膜用于包裹API的用途,该API比如是尼古丁、芬太尼、利多卡因和利凡斯的明,其中该接触层包含COC、PA、EVOH、CBC、PVDF、COP、HDPE或EMAA。

1. 一种用于提供层合膜的方法,所述方法包括以下步骤:
 - i) 提供基层,该基层耐水和/或耐氧;
 - ii) 提供接触层;以及
 - iii) 将该基层层合于该接触层,优选通过粘合层合或者挤出层合来进行;其中该接触层包含选自由以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙烯醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,该接触层是选自由以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物、聚酰胺、乙烯乙烯醇、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,该接触层是单层。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,该层合是粘合层合,并且特别是基于溶剂的粘合层合。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中,用于该粘合层合的粘合剂是基于聚氨酯和芳族或脂族胺的双组分粘合剂,优选地,该溶剂是乙酸乙酯。
6. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,该层合是挤出层合。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中,该挤出层合使用由选自乙烯与丙烯酸、乙烯与甲基丙烯酸的共聚物和包含乙烯、丙烯酸酯和第三聚合物的三元共聚物的材料制成的共聚物,该第三聚合物优选地是甲基丙烯酸缩水甘油酯,并且更优选地是马来酸酐,或者,作为替代方案,该挤出层合使用PMMA。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,该基层层合于至少第一外层,优选地,该第一外层包含聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚乙烯(PE)、纸或其组合。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,该接触层是聚酰胺,并且该聚酰胺层的背离该基层的那一侧包含无定形聚酰胺。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中,该无定形聚酰胺层和该一个或多个聚酰胺层共挤出。
11. 根据权利要求8或9所述的方法,其中,该接触层面向该基层的那一侧经电晕处理。
12. 根据权利要求9至11中任一项所述的方法,其中,该无定形PA层占该接触层的厚度的10%至40%。
13. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含COC或者由COC组成。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中,该接触层包含COC并且其中该COC含量为至少40% (w/w) 或者其中该接触层是COC和连结层的共挤物。
15. 根据权利要求13或14所述的方法,其中,所述COC层面向所述基层的那一侧经电晕处理。
16. 根据权利要求13至15中任一项所述的方法,其中,该COC层的厚度为18 μ m至22 μ m,优选20 μ m。
17. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是乙烯乙烯醇并且其中该EVOH层的厚度为25 μ m至35 μ m,优选30 μ m。

18. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是环状嵌段共聚物并且其中该层的厚度为 $20\mu\text{m}$ - $60\mu\text{m}$ 。

19. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是聚偏二氟乙烯并且其中该层的厚度为 $15\mu\text{m}$ - $50\mu\text{m}$ 。

20. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是环状烯烃聚合物并且其中该层的厚度为 $20\mu\text{m}$ - $60\mu\text{m}$ 。

21. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是高密度聚乙烯并且其中该层的厚度为 $15\mu\text{m}$ - $60\mu\text{m}$ 。

22. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是乙烯-甲基丙烯酸共聚物并且其中该层的厚度为 $15\mu\text{m}$ - $50\mu\text{m}$ 。

23. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是聚酰胺并且其中该层的厚度为 $15\mu\text{m}$ - $60\mu\text{m}$ 。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,该层合膜包封组合物,并且该层合膜被密封成袋、囊,或者用作容器的盖膜。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,该方法进一步包括将至少第一外层合于该层合膜的基底层的那一侧的步骤。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,该层合膜的厚度在 $70\mu\text{m}$ 至 $140\mu\text{m}$ 的范围内。

27. 一种层合膜,该膜至少包含基底层和接触层,该基底层耐水/耐氧,该接触层结合于该基底层,其中该接触层包含选自自由以下各项组成的组的聚合物或者由该聚合物组成:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙二醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

28. 根据权利要求27所述的层合膜,其中,该接触层粘合结合于该基底层。

29. 通过根据权利要求1至26中任一项所述的方法获得的根据权利要求27所述的层合膜。

30. 一种包装在层合膜中的侵蚀性化学物质,其中该层合膜根据权利要求27、28或29中任一项所述。

31. 一种包装在根据权利要求30所述的层合膜中的侵蚀性化学物质,其中,该侵蚀性化学物质选自自由以下各项组成的组:尼古丁、芬太尼、利多卡因和利凡斯的明。

32. 选自自由以下各项组成的组的聚合物在用于包装侵蚀性化学物质的膜的接触层中的用途:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙二醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、或高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

层合方法及层合产品

[0001] 本发明涉及一种新型的层合膜,其中接触层粘合层合于基底层,比如金属箔,或者其中包含接触层和至少一个连结层的共挤出层粘附于基底层;本发明还涉及该层合膜用于包裹API的用途,该API比如是尼古丁、芬太尼、利多卡因和利凡斯的明。

背景技术

[0002] 在制药行业,将物质(包括高侵蚀性(aggressive)物质,比如尼古丁、芬太尼、利凡斯的明和利多卡因)作为片剂包装在吸入器、贴剂等等中,这会对于密封这些物质的包装物、层合物或者膜提出特殊的要求,以确保不发生不利的降解或者吸收。

[0003] 典型地,对包装物、膜或者层合物的要求为:

[0004] -机械稳定的层合物,其不会分离或者变形

[0005] -确保包装物是儿童安全的,以提高潜在有害的化合物的安全性

[0006] -呈惰性性质,确保化学化合物不会从层合物的外部环境迁移穿过层合物而与密封的物质发生接触;以及

[0007] -被包封的API不会与其所接触的表面发生反应,或者不会迁移穿过该表面或者迁移进入该表面。

[0008] 满足极端耐化学性和惰性性质的要求中的一部分要求或者全部要求的商用聚合物是基于聚丙烯腈(polyacrylonitrile, PAN)的膜,该膜例如作为树脂以商标 **Barex®** 出售,生产商尤其为英力士公司(Ineos)。**Barex®** 被批准用于药物和食品应用并得到广泛使用;之所以使用它,是因为它与其他普通的聚合物相比对氧气、氮气和二氧化碳具有良好的阻隔性,并且因为它对不同的官能团比如烃类、酮类、醇类、碱类和酸类和/或药物如尼古丁具有优异的耐化学性。

[0009] 此外,挤出的 **Barex®** 树脂是热稳定的并且因此在160°C-220°C左右的温度下是可熔接的,这使其适合在柔性包装中使用。但是, **Barex®** 的售价高,这是由于它生产及随后挤出成膜的难度大,从而导致材料损耗大。此外,对于所有的目的而言, **Barex®** 的耐水和耐氧性都不令人满意。

[0010] 另外,本申请人的WO 2017/114922中描述了一些方案,该申请文件披露了具有包含连结层和接触层的共挤出层或共挤出包覆层的层合膜,所述接触层是最内层,面向侵蚀性化学药物,如利凡斯的明、尼古丁、芬太尼或利多卡因。接触层可包含聚酰胺、环状烯烃共聚物、或乙烯乙醇。连结层共挤出包覆于基底层,使得连结层与基底层和接触层接触。

[0011] WO 2015/123211中描述了另外一个方案,该申请文件披露了一种具有连结层和包含COC和PE共混物的接触层的膜,该接触层面向药物如尼古丁。该膜可通过提供共挤出层或者通过粘合层合来生产。

[0012] 但是,鉴于柔性包装的市场在增长并且需求也在增长,亟需寻求各种方案和方法来以具有成本效益的方式生产耐用性强的层合物,其中这些层合物与现有的产品相比具有相同或者改进的特性。

发明内容

[0013] 在此背景下,本发明的一个目的在于提供满足一种或者多种上述需求的方案,也即尤其是这样的方案:在仍然提供不会发生分离或者变形、刺穿,可密封并且除此以外还能抵抗机械冲击的高机械强度层合物的同时,能赋予包装物不渗透性和惰性的方案;以及提供生产这种具有相似或改进的特性的产品的替代性方法的方案。

[0014] 一种方案涉及粘合层合。粘合层合使得能够以高速度进行生产,并且能够使用种类广泛的膜,而且还使得皮薄(thin skin)。由此,粘合层合的专门化程度不像例如挤出包覆那样高。这是以更高的资本成本为代价的。此外,粘合层合提供更高的层合强度,并且粘合层合在以其他方式提供新型层合膜方面提供了对挤出包覆的良好替代。

[0015] 因此,在第一方面,这通过提供一种用于提供层合膜的方法而得到解决,所述方法包括以下步骤:

[0016] i) 提供基层,该基层耐水和/或耐氧;

[0017] ii) 提供接触层;以及

[0018] ii) 将该基层层合于该接触层,优选通过粘合层合或者挤出层合来进行;

[0019] 其中该接触层包含选自以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙烯醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0020] 合适地,接触层由一种物质组成,该物质是选自以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物、聚酰胺、乙烯乙烯醇、环状嵌段共聚物、聚偏二氟乙烯、环状烯烃聚合物、高密度聚乙烯、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物,以及其物理变体。

[0021] 接触层可以是一个或者多个层。合适地,接触层是单层。在一个具体的实施方案中,接触层是由一种物质组成的单层。

[0022] 粘合层合可以在无溶剂的情况下进行,或者可以是基于溶剂的层合,优选地,该层合是基于溶剂的。合适地,溶剂是乙酸乙酯或甲乙酮,同时其他合适的溶剂也被设想到,并且落入范围内。粘合剂是双组分粘合剂,优选基于聚氨酯和芳族或脂族胺的粘合剂。这种双组分粘合剂是本领域公知的。基于溶剂的粘合层合是优选的,因为它能使链更长并且这将导致层合物的粘接更牢固。

[0023] 合适地,基层和接触层是直接经粘合层合的,也就是说除了粘合剂层之外,它们之间没有另外的层。

[0024] 作为粘合层合的替代方案,可以使用挤出层合。挤出层合可以使用由选自乙烯与丙烯酸、乙烯与甲基丙烯酸的共聚物和包含乙烯、丙烯酸酯和第三聚合物的三元共聚物的材料制成的共聚物,该第三聚合物优选地是甲基丙烯酸缩水甘油酯,并且更优选地是马来酸酐,或者,作为替代方案,该挤出层合可以使用PMMA。

[0025] 当接触层包含或者是PVDF时,用PMMA进行挤出层合可以是特别有利的。合适的PMMA的实例是Plexiglas®HFI7。优选地,PMMA是纯的。

[0026] 合适地,基层层合于至少第一外层,优选地,该第一外层包含聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚乙烯(PE)、纸或其组合。

[0027] 典型地,接触层或者接触层的每个单层的厚度在20 μm 至60 μm 的范围内,同时也设想到低至15 μm 至20 μm 。

[0028] 在一个实施方案中,接触层是聚酰胺,并且该聚酰胺层的背离基底层的那一侧包含无定形聚酰胺。合适地,该无定形聚酰胺层和该一个或多个结晶聚酰胺层共挤出。在这个实施方案中,接触层不是单层。

[0029] 在一个其中接触层为PA的实施方案中,接触层在背离基底层的无定形PA那一侧上不经电晕处理。合适地,在层合之前,接触层面向基底层的那一侧经电晕处理。

[0030] 通过施加无定形PA和/或不接触层的背离基底层的那一侧(即接触层的密封侧)进行电晕处理,聚酰胺层变得在从140°C至160°C左右开始的较低温度下可熔接/可密封,相比之下,商用的PA(比如可以从例如巴斯夫(BASF)公司获得的PA6或PA66)要求最高达230°C的高得多的温度。

[0031] 当无定形PA层占接触层的厚度的大约10%至40%时获得良好的密封/熔接,因为这达到了获得在较低的温度下可密封、同时仍有助于生产的平稳进行的接触层的平衡。

[0032] 在其他实施方案中,接触层是包含COC或者由COC组成的单层。当该单层是一种共混物时,该共混物的COC含量占该单层的至少40% (w/w)。

[0033] 在其中接触层是COC层的一些实施方案中,接触层是经电晕处理的,尤其是接触层面向基底层的那一侧。通常,当接触层是或者包含COC时,COC层或者每个构成接触层的层具有18 μ m至22 μ m、优选20 μ m的厚度。

[0034] 在另外的实施方案中,接触层包含与连结层共挤出的COC,或者由与连结层共挤出的COC组成。

[0035] 合适地,连结层是低密度聚乙烯(LDPE),特别是当接触层是COC时。

[0036] 在另外的实施方案中,接触层是乙烯乙烯醇(EVOH)。当接触层是EVOH时,该层或者每个构成接触层的层通常具有20 μ m至50 μ m、更优选25 μ m至35 μ m、最优选30 μ m的厚度。

[0037] 在另外的实施方案中,接触层包含或者是环状嵌段共聚物,并且该层具有20 μ m-60 μ m的厚度。

[0038] 在另外的实施方案中,接触层包含或者是聚偏二氟乙烯,并且该层具有15 μ m-50 μ m的厚度。

[0039] 在另外的实施方案中,接触层包含或者是环状烯烃聚合物,并且该层具有20 μ m-60 μ m的厚度。

[0040] 在另外的实施方案中,接触层包含或者是高密度聚乙烯,并且该层具有15 μ m-60 μ m的厚度。

[0041] 在另外的实施方案中,接触层包含或者是乙烯-甲基丙烯酸共聚物,并且该层具有15 μ m-50 μ m的厚度。

[0042] 在另外的实施方案中,接触层包含或者是聚酰胺,并且该层具有15 μ m-60 μ m的厚度。

[0043] 在另外的实施方案中,接触层是环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0044] 设想到,所有的实施方案及实施方案的变型均可用于封装活性成分,优选侵蚀性成分,比如利多卡因、安非他明、奎酮、芬太尼、羟吗啡酮、四氢大麻酚、利凡斯的明、尼古丁、双氯芬酸、右布洛芬、布洛芬、D1-樟脑、右美沙芬、昂丹司琼、多奈哌齐、哌醋甲酯、肉豆蔻酸异丙酯、i-薄荷醇(i-methol)、水杨酸甲酯、苯海拉明、妥鲁特罗、丁丙诺啡、氯压定、莨菪

碱,优选芬太尼、尼古丁、利多卡因或利凡斯的明。

[0045] 因此,在进一步的变型中,该层合膜或者最终的层合膜包封组合物,并且该层合膜被密封/熔接成袋、囊,或者用作容器的盖膜。

[0046] 本发明还提供一种层合膜,该膜至少包含基底层和接触层,该基底层耐水和/或耐氧,该接触层结合于该基底层,其中该接触层包含选自由以下各项组成的组的聚合物或者由该聚合物组成:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙烯醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。该接触层可以粘合结合于该基底层。应当理解,用于将该接触层结合于该基底层的方法可以是粘合层合或者挤出层合。该膜可以根据本发明第一方面所述的方法生产。

[0047] 侵蚀性化学物质可以包装在该层合膜中。侵蚀性化学物质可以是任何合适的物质。例如,它可能选自利多卡因、安非他明、奎酮、芬太尼、羟吗啡酮、四氢大麻酚、利凡斯的明、尼古丁、双氯芬酸、右布洛芬、布洛芬、D1-樟脑、右美沙芬、昂丹司琼、多奈哌齐、哌醋甲酯、肉豆蔻酸异丙酯、*i*-薄荷醇、水杨酸甲酯、苯海拉明、妥鲁特罗、丁丙诺啡、氯压定、莨菪碱,优选芬太尼、尼古丁、利多卡因或利凡斯的明。

[0048] 本发明还提供选自由以下各项组成的组的聚合物在用于包装侵蚀性化学物质的膜的接触层中的用途:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙烯醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、或高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0049] 第二方案涉及共挤出。因而,在本发明的第二方面,提供了一种用于提供层合膜的方法,所述方法包括以下步骤:

[0050] i) 提供基底层,该基底层耐水和/或耐氧;

[0051] ii) 提供接触层;

[0052] iii) 使该基底层包覆上共挤出层,所述共挤出层包含该接触层和连结层;以及

[0053] iv) 使该共挤出层和该基底层发生粘附;

[0054] 其中该接触层包含选自由以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙烯醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0055] 合适地,该连结层具有

[0056] a) 一个层,并且该一个层的载量(loading)为至少 $3\text{g}/\text{m}^2$,或者

[0057] b) 多个层,并且该多个层中的至少一个层的载量为至少 $3\text{g}/\text{m}^2$,或者该多个层的总载量为至少 $3\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0058] 据发现,(各个)连结层的载量对密封强度有影响,本申请中给出的结果清楚地表明,该共挤出物的接触层部分的载量增加后,密封强度提高。但是,也见到,当连结层的载量变得过低时(一层为 $3\text{g}/\text{m}^2$ 左右),虽然存在超过一个连结层,并且多个连结层的总载量超过 $3\text{g}/\text{m}^2$,密封强度也突然下降。

[0059] 在一些实施方案中,接触层由一种物质组成,该物质是选自由以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物、聚酰胺、乙烯乙烯醇、环状嵌段共聚物、聚偏二氟乙烯、环状烯烃聚合物、高密度聚乙烯、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物,以及其物理变体。

[0060] 接触层可包含选自以下各项组成的组的聚合物或者由该聚合物组成：环状嵌段共聚物 (CBC)、聚偏二氟乙烯 (PVDF)、环状烯烃聚合物 (COP)、高密度聚乙烯 (HDPE)、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物 (EMAA)。

[0061] 接触层可具有至少 $5\text{g}/\text{m}^2$ 、优选至少 $10\text{g}/\text{m}^2$ 的载量。

[0062] 合适地，连结层由1、2、3、4或5层制成。

[0063] 在一些实施方案中，连结层的所有层与接触层共挤出。共挤出层可共挤出包覆于基层层。

[0064] 在一些实施方案中，连结层由一个层构成，并且该层是由选自乙烯与丙烯酸、乙烯与甲基丙烯酸的共聚物和包含乙烯、丙烯酸酯和第三聚合物的三元共聚物的材料制成的共聚物，该第三聚合物优选地是甲基丙烯酸缩水甘油酯，并且更优选地是马来酸酐。

[0065] 在一些实施方案中，连结层至少包含两个层，其中第一层包含根据以上的共聚物，并且至少第二层或者更多的层包含选自EEA、PE、EMA、EAA或其组合的材料。

[0066] 在一些实施方案中，连结层或者多个连结层中的至少一个层可包含PMMA，或者由PMMA组成。合适的PMMA的实例是Plexiglas® HFI7。当接触层包含PVDF或者由PVDF组成时，此类连结层可以是特别有利的，尤其是在挤出包覆的情形中。优选地，PMMA是纯的。

[0067] 在一些实施方案中，接触层是聚酰胺，并且该聚酰胺层的背离基层层的那一侧包含无定形聚酰胺。

[0068] 优选地，该层，例如该聚酰胺层，是无定形的。在替代性的实施方案中，该层的一部分可以是无定形的，例如10%至40% (w/w)。

[0069] 层合膜可以包封组合物，并且层合膜可以被密封成袋、囊，或者用作容器上的盖膜。

[0070] 合适地，该方法进一步包括将至少第一外层层合于该层合膜的基层层的那一侧的步骤。

[0071] 层合膜的总厚度可以在 $70\mu\text{m}$ 至 $140\mu\text{m}$ 的范围内。

[0072] 本发明还提供一种层合膜，该膜至少包含耐水和/或耐氧的基层层和共挤出层，其中该共挤出层包含连结层和接触层，其中该接触层包含选自以下各项组成的组的聚合物或者由该聚合物组成：环状烯烃共聚物 (COC)、聚酰胺 (PA)、乙烯乙烯醇 (EVOH)、环状嵌段共聚物 (CBC)、聚偏二氟乙烯 (PVDF)、环状烯烃聚合物 (COP)、高密度聚乙烯 (HDPE) 或乙烯-甲基丙烯酸共聚物 (EMAA)。该膜可以通过本发明第二方面所述的方法中获得。

[0073] 侵蚀性化学物质可以包装在该层合膜中。侵蚀性化学物质可以是任何合适的物质。例如，它可能选自利多卡因、安非他明、奎酮、芬太尼、羟吗啡酮、四氢大麻酚、利凡斯的明、尼古丁、双氯芬酸、右布洛芬、布洛芬、D1-樟脑、右美沙芬、昂丹司琼、多奈哌齐、哌醋甲酯、肉豆蔻酸异丙酯、i-薄荷醇、水杨酸甲酯、苯海拉明、妥鲁特罗、丁丙诺啡、氯压定、莨菪碱，优选芬太尼、尼古丁、利多卡因或利凡斯的明。

[0074] 本发明还提供选自以下各项组成的组的聚合物在用于包装侵蚀性化学物质的膜的接触层中的用途：环状烯烃共聚物 (COC)、聚酰胺 (PA)、乙烯乙烯醇 (EVOH)、环状嵌段共聚物 (CBC)、聚偏二氟乙烯 (PVDF)、环状烯烃聚合物 (COP)、或高密度聚乙烯 (HDPE) 或乙烯-甲基丙烯酸共聚物 (EMAA)。

[0075] 现在在下文中更加详细地描述本发明，包括各个实施方案及变型。

具体实施方式

[0076] 根据本发明的术语“膜”或者“层合膜”设想到这样的产品,其包含基层,该基层层合于(例如通过粘合层合或者挤出层合)、共挤出于或者共挤出包覆于接触层。可以另外添加外层,如PET和纸。

[0077] “包装物”在本发明的情形中意在指用于包装组合物或者化合物的最终层合膜,或者另外用根据本发明的膜密封的容器。

[0078] 术语“高侵蚀性化合物或组合物”应理解与金属、酸、碱、或官能团(比如酮、醇、烃和/或酯)反应的,和/或具有挥发性但也容易迁移穿过阻隔的化合物/组合物。

[0079] 在本发明的上下文中使用的术语“耐氧和耐水”设想到氧传递速率(OTR)和/或水蒸气传递速率(WVTR)不超过1、优选不超过0.1的材料,如下文进一步详细说明。术语WVTR还可称为湿蒸汽传递速率(MVTR)。WVTR和MVTR是等同的。

[0080] 用来描述外层的术语“机械耐磨层”应理解为适合于制造柔性包装的材料。机械耐磨层可选自但不限于比如基于聚乙烯或聚酰胺的片材、基于邻苯二甲醛的片材、或者基于聚酯的片材、或者其组合之类的材料。此外,机械耐磨的材料,即第一外层,可作为双向拉伸的膜提供,以赋予包装更高的机械强度,比如撕裂强度。术语“双向拉伸”应理解为所提供的聚合物膜在制造过程中已在纵向和横向两个方向上被拉伸过。

[0081] 术语“外部侧(exterior side)”应以其最宽泛的含义来理解。术语“外部环境”用于定义与面向要被本发明的层合物或者包装物密封的组合物或者化合物的那一侧相反的方向。这意味着术语“外部环境”不依赖于是否有额外的层包覆于、层合于或者以别的方式附接于膜。因而,该词语用于指明某个层的某个侧面向哪个方向。

[0082] 根据本发明的所有实施方案,基层层可选自但不限于金属箔、聚合物,金属箔优选铝箔,聚合物选自聚酰胺、聚偏二氯乙烯、硅或铝氧化物包覆的聚酯、和/或含氟(fluro)聚合物,比如来自例如海德鲁公司(Hydro)的市售铝箔,或者可例如从欧洲东丽膜公司(Toray Films Europe)获得的AlO_x包覆PET膜,或者可例如从Celplast公司获得的商标为Ceramis®的SiO_x包覆PET膜。

[0083] 根据本发明,耐水和/或耐氧性合适地涵盖这样的材料:根据ASTM标准D3985,在23℃和0%RH下的氧传递速率(OTR)等于或者低于1cm³/m²/24hr/bar,和/或根据ASTM标准F1249,在38℃和90%RH下的水蒸汽(或者湿蒸汽)传递速率(WVTR)等于或者低于1g/m²/24hr,优选地WVTR和OTR两者分别低于0.01g/m²/24hr或者0.01cm³/m²/24hr/bar。

[0084] 根据本发明,选择膜的基层层,以赋予层合膜和包含层合膜的包装物多种特性。基层层可赋予最终的层合物/包装物令人期望的阻隔和支撑特性。此外,基层层可为不透气体和水的基层层,更优选耐水和/或耐氧的基层层。

[0085] 在接触层具有吸湿性的实施方案中,基层层优选地由金属箔如铝制成。铝的价格具有竞争力,并且对于所有的其他和湿气都是优良的屏障。此外,与其他类金属材料一样,铝具有良好的死褶(dead-fold)特性,即它一旦摺叠就不会展开,它反射辐射热,并且赋予层合物和包装物装饰性吸引力。

[0086] 通常,基层层的厚度为5μm-15μm,优选7μm-12μm,更优选8μm-10μm,比如9μm,特别是当基层层包含铝或者由铝组成时。在基层层包含聚合物(例如PET)或者由聚合物(例如PET)组成的情形中,厚度可以更高,例如在1μm-50μm的范围内。

[0087] 根据本发明,接触层必须对最终要包装的API(比如所谓的侵蚀性物质)和赋形剂(如果存在的话)具有耐化学性/惰性。此外,接触层必须表现出对迁移穿过膜或层合物的物质具有低吸收性。对于特定的物质,允许的吸收程度通常由该物质的生产商决定,但公认值常在0至1%(w/w)的范围内。对于一些产品,最高达10%(w/w)是可接受的,典型地对于初始API含量低的产品而言。吸收通过将API在包装物中在针对特定产品设定的时间内保藏后的重量相对于该API在市售产品中的初始重量相比较来计算。典型的货架期为2年左右,比如18个月至5年。

[0088] 应当理解,反映接触层厚度的参数取决于形成层合物的方法,这是本领域惯常做法。因而,对于通过层合(例如粘合层合或者挤出层合)形成的层合物,用于反应接触层厚度的参数为 μm 。对于其中至少一个连结层和接触层共挤出的层合物,用于定义接触层和连结层的参数是载量,其单位为 g/m^2 。如果有必要,技术人员将能够从所使用的材料的载量和密度确定每个层的厚度。

[0089] 合适地,接触层包含选自以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙烯醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0090] 还预想到,接触层为上文所定义的聚合物之一与低级聚合物比如聚乙烯(PE)、聚乙烯共混物或者技术人员知道的其他聚合物相组合的共混物。当在共混物中时,接触层合适地或者优选地包含至少50%(w/w)的COC、PA、EVOH、CBC、PVDF、COP、HDPE、或EMAA。

[0091] 当膜是粘合层合时,还设想到接触层可包含两个或者更多个层,包括一个或者多个连结层。在此类实施方案中,接触层的背离基底层的那一侧可称为密封层,而接触层的面向基底层的那一侧称为为连结层。当由两个或者更多个构成接触层和/或连结层的层组成时,这些层可通过合适的方法制备,比如共挤出。

[0092] 根据本发明的所有实施方案,接触层可由选自以下的材料制成:环状烯烃共聚物、聚酰胺、乙烯乙烯醇、环状嵌段共聚物、聚偏二氟乙烯、环状烯烃聚合物、高密度聚乙烯、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)、或其混合物,比如可乐丽公司(Kuraray)出售的商业产品 EVAL® C109B, Dupont®出售的Sclar PA 3426R, Topas®出售的COC 6013M-07、COC 8007F-600、7010F-600、或9506F500,或者可从日本合成化学公司(Nippon Gohsei)获得的商标为Soarnol®的EVOH,COC膜可由安姆科公司(Amcor)或者Plastique Venthenat公司提供。其他实例包括USI公司出售的ViviOn 8210(CBC)、宙斯工业产品公司(ZeuS Industrial Products)出售的Kynar® 710(PVDF)、宙斯特种材料公司(Zeon Specialty Materials, Inc.)出售的ZEONOR® 1420R(COP)、Borealis AG公司出售的CG9620或者CG8410(HDPE)及Dupont®出售的Surlyn®(EMAA)。相同功能的其他变体在本发明的范围内。

[0093] 表1中列出了可用作根据本发明的接触层的市售聚合物的非穷尽的实例。

[0094] 表1:可用作根据本发明的接触层的市售聚合物产品的实例。

	名称	使用的缩写:	商标名称
	环状烯烃共聚物	COC	Topas [®] 8007F-600
	环状烯烃共聚物	COC	Topas [®] 9506F-500
	环状烯烃共聚物	COC	Topas [®] 7010F-600
[0095]	聚酰胺	PA	Selar [®] PA 3426R
	EVOH	EVOH	EVAL [™] EF-E #30
	环状嵌段共聚物	CBC	ViviOn [™] 8210
	聚偏二氟乙烯	PVDF	Kynar [®] 710
	环状烯烃聚合物	COP	ZEONOR [®] 1420R
	高密度聚乙烯	HDPE	Borealis [®] CG9620
[0096]	乙烯-甲基丙烯酸 酸共聚物	EMAA	Surlyn [®]

[0097] 优选地,接触层由仅一种材料组成,即接触层是环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙烯醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。合适地,接触层是单层。甚至更优选地,它是一种材料的单层。尽管提供单种组分的接触层存在挑战,但为了避免发生剥离(scalping),这可能是优先选项,因为包含PE的共混物可能会被渗透并且从而导致随时间推移出现筛子状的层。

[0098] 已发现,当接触层包含任何上述组的聚合物时,即使是具有相对较低的RED值,也可获得具有耐化学性的膜和层合物,尽管所提到的聚合物在化学上代表不同的聚合物类别。试验已显示,其中层合膜包含优选的聚合物的层合物的耐性类似于或者优于用例如商业产品 **Barex[®]** 包覆/层合的层合物的耐性。RED值或者HSP参数是技术人员知道的参数,更多细节可参见例如Hansen,C.,M.,Hansen Solubility Parameters a User's Handbook 2ndEd. [汉森溶解度参数用户手册第2版],CRC Press [CRC出版社],Boca Raton [波卡拉顿],2007。

[0099] EVOH通常用于层合物,因为EVOH具有优异的隔氧特性和撕裂强度。尽管已知EVOH的亲水性和吸湿性非常强(即具有高的WVTR),它非常适合作为根据本发明的接触层。

[0100] 还有,聚酰胺(PA)已典型地被用于层合物中,因为它具有优异的机械特性,如撕裂强度,或者作为阻隔层。如同EVOH,值得注意的是,尽管PA具有亲水性质,PA可用作接触层,以提供具有耐化学性的层合膜。

[0101] 由于PA和EVOH的亲水性质,在优选的实施方案中,可将根据本发明获得的层合膜

密实包装在湿气阻隔层中,特别是如果它要进行存储的话。根据本发明的层合膜可在制造后立即进行包装并且应当保持安全地包装,直到进一步使用,例如在包装线中。

[0102] 在一些实施方案中,接触层由至少两种聚合物的共混物制成。使用共混物可能是降低成本并且适应层合工艺的物理和化学特性的手段,例如降低或者提高熔化温度以符合连结层(如果存在的话)的各层的特性特征(profile)以及共混物的极性以便改善各层的粘附特性,从而改善最终产品的稳健性。

[0103] 在一种变型中,环状烯烃共聚物、聚酰胺、乙烯乙二醇、环状嵌段共聚物、聚偏二氯乙烯、环状烯烃聚合物、高密度聚乙烯或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)占接触层的共混物的至少50%,优选占接触层或者接触层的每个层的至少60%w/w,更优选至少80%w/w,最优选至少95%w/w。在这个变型中,接触层是单层,或者由两个或更多个层构成。

[0104] 连结层可选自:乙烯甲基丙烯酸(EMAA),乙烯丙烯酸(EAA),优选基于乙烯丙烯酸层的总重量计丙烯酸含量最少10%(W/W)的乙烯丙烯酸(EAA-高酸),乙烯、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸缩水甘油酯的三元共聚物,乙烯、丙烯酸酯和马来酸酐的三元共聚物,优选乙烯、丙烯酸丁酯和马来酸酐(t-EBAMA),丙烯酸酯和马来酸酐,优选乙烯丙烯酸丁酯、马来酸酐(t-EBAMA)、乙烯丙烯酸甲酯(EMA)、乙烯丙烯酸丁酯(EBA)、乙烯丙烯酸乙酯(EEA)、低密度聚乙烯(LDPE)、茂金属化合物、或其组合。

[0105] 合适地,根据本发明的层合物进一步包含第一外层,该第一外层合适地由选自但不限于以下的材料制成:纸、基于聚乙烯或聚酰胺的片材、基于邻苯二甲醛的片材或基于聚酯的片材、或组合,如Flexpet公司出售的商业产品F-PAP。优选的是,当使用基于聚酯的片材时,第一外层是材料的组合。

[0106] 合适地,将第一外层和层合膜层合在一起以提供包装。将第一外层层合于层合膜,经几个参数的测试可知提供了强层合物,包装物容易进行包裹和密封/熔接。

[0107] 合适地,层合膜进一步包含面向第一外层的外部侧的第二外层。优选地,第二外层是纸层。纸层通常印刷有产品的名称、颜色和/或标识及产品的制造商。另外地或者替代性地设想到,可以印刷第一外层。在其中第一外层是聚乙烯的一些实施方案中,层合膜进一步包含第二外层。

[0108] 设想到,可在各层之间施加粘合剂和/或聚合物试剂。第一外层与基底层或者第二外层之间使用的粘合剂和/或聚合物试剂,可由与用于基底层和接触层的粘合层合的粘合剂相同或者不同的材料制成。此外,施加在这些层之间的试剂可选自双组分粘合剂,其是使用选自用作根据本发明的连结层的材料的聚合物或者水基胶挤出层合,在使用纸层时尤其使用水基胶。

[0109] 更多合适的粘合剂是被批准用于包装人类利用产品的粘合剂并且是技术人员熟知的。合适的粘合剂可选自但不限于基于聚氨酯的粘合剂、基于环氧树脂的粘合剂、或基于丙烯酸酯的粘合剂,这是技术人员熟知的。

[0110] 根据本发明的采用粘合层合的所有方面和实施方案,用于粘合层合的粘合剂是本领域公知的双组分粘合剂。因而,它基于聚氨酯和环氧树脂,如聚氨酯和芳族或脂族胺。根据本发明可使用的示例性的商业聚氨酯粘合剂是可从Loctite®获得的LOCTITE LI0FOL LA 3644-21MHS/LA 6055或者可从陶氏公司(Dow)获得的Adcote™ 811A EA/MOR-FREE™ 200C共反应剂。

[0111] 当粘合层合基于溶剂进行时,溶剂合适地选自:乙酸乙酯、丙酮和甲乙酮或者技术人员公知的其他溶剂。

[0112] 在使用时,将溶剂和双组分粘合剂以特定的比例按生产商指明的惯常方式进行混合。将碱和硬化剂以粘合剂供应商推荐的比例进行混合——按固形物含量计通常为8:1至15:1,但也设想到其他的比例。

[0113] 添加溶剂以得到按DIN CUP 4方法(根据DIN 53211标准的技术人员公知的方法)测量在15秒至22秒范围内、如17秒至18秒左右的粘度。

[0114] 方便地,在本发明方法中可使用的大多数聚合物、粘合剂和其他组分是常规的并且因而可容易从不同的供应商获得,从而提供有成本效益的生产。

[0115] 该方法进一步设想到以下步骤:

[0116] a) 任选地提供第一外层和/或第二外层;

[0117] b) 提供根据本发明的层合膜;

[0118] c) 将包含化合物的组合物置于该层合膜的设有接触层的那一侧;以及

[0119] d) 将该外层和/或该层合膜密封,优选通过热密封,其方式为提供用于密封该组合物的中空内部空间,所述中空内部空间具有内部侧和外部侧,其中该膜的内部侧是该粘合层的接触层,并且该膜的外部侧是该基层和/或该第一外层和第二外层。

[0120] 设想到,在步骤c)和d)之前,将第一外层和/或第二外层层合于该层合膜,例如在一个组合的层合步骤中进行层合。

[0121] 总体而言,根据本发明的包装物的不同层施加于基层的顺序是灵活的。因而,第一外层可在粘合层合之前施加,或者反之。顺序取决于在特定的情况下哪个生产线是合适的。

[0122] 此外,根据本发明,根据该方法制备的层合膜和包装物是通过本发明获得的。

[0123] 根据本发明,根据本发明的层合膜具有各种应用。在本发明的一个实施方案中,层合膜用于包裹包含选自尼古丁、芬太尼、利多卡因和利凡斯的明的化合物的组合物,优选地该化合物配制为贴剂,如透皮贴剂。

[0124] 根据本发明,当该组合物是贴剂时,在40°C下保存至少7天后剩余的活性成分的量,与在类似的 **Barex®** 贴剂中密封的相同活性成分作为指标100相比,为最大+/-10% (w/w)。

[0125] 根据本发明,所获得的层合膜是可热密封的或者可热熔接的。可热密封的层合膜能够在热封过程中密封于自身,而不会产生任何变形。就品质保证而言,变形是不希望的,必须注意和解释任何变形,这是非常费力的工作。此外,许多国家的法规非常严格。因而,具有任何变形的膜和/或层合物不允许用于包装活性成分。因此,从生产成本效率角度,机械特性是非常重要的。类似地,重要的是层合物是密实的。

[0126] 本发明中获得的层合膜必须对其所包封的化合物是惰性的且不能透过的。因而,在本发明的实施方案中,在40°C下保存12周之后,最多10% (w/w)、优选最多5% (w/w)、甚至更优选最多1.5% (w/w)、最优选最多0.5% (w/w) 的该化合物已迁移进入层合膜。

[0127] 本发明的层合膜可合适地包封包含选自由尼古丁、利凡斯的明、芬太尼和利多卡因组成的组的活性成分的组合物或者化合物。这些活性成分已知是侵蚀性化学物质/化合物并且要求专门化的包装。

[0128] 包装物优选地应符合国际标准,如16CFR§1700.20(对于美国)和ISO 8317(2003),对应于DIN EN ISO 8317(2004)(对于欧洲)。在本发明的上下文中“包装物”意在指用于包装化学化合物的完整的层合膜,任选地包括第一外层和/或第二外层。

[0129] 以层合膜的接触层面向该化合物或者组合物的方式实现包装物的密封,使得包装物的其余部分得到接触层的保护。这样,该化合物或组合物被保持在包装物的内部并且因此将只会与层合膜的层中的接触层直接接触。

[0130] 以下是已显示良好特性的本发明特定非限制性实施方案。

[0131] 粘合层合实例:

[0132] 以COC作为接触层的特定层合膜:

[0133] 1) 纸/粘合剂/铝/粘合剂/COC

[0134] 2) PET/粘合剂/铝/粘合剂/COC

[0135] 3) 纸/粘合剂/铝/粘合剂/oPA/粘合剂/COC

[0136] 4) 纸/粘合剂3g/PET 23 μ m/粘合剂3g/铝/粘合剂/COC

[0137] 并且更具体地:

[0138] 1) 纸50gsm/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/COC 20 μ m

[0139] 2) PET 36 μ m/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/COC 20 μ m

[0140] 3) 纸40gsm/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/oPA 15 μ m/粘合剂3g/COC 20 μ m

[0141] 4) 纸40gsm/粘合剂3g/PET 23 μ m/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/COC 20 μ m

[0142] 以PA作为接触层的特定层合膜:

[0143] 1) 纸/粘合剂/铝/粘合剂/PA

[0144] 2) PET/粘合剂/铝/粘合剂/PA

[0145] 3) 纸/粘合剂/铝/粘合剂/oPA/粘合剂/PA

[0146] 4) 纸/粘合剂/PET/粘合剂/铝/粘合剂/PA。

[0147] 更具体地

[0148] 1) 纸50gsm/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/PA40 μ m

[0149] 2) PET 23 μ m/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/PA40 μ m

[0150] 3) 纸40gsm/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/oPA 15 μ m/粘合剂3g/PA 40 μ m

[0151] 4) 纸40gsm/粘合剂3g/PET 23 μ m/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/PA 40 μ m

[0152] 以EVOH作为接触层的特定层合膜:

[0153] 1) PET/PE/铝/粘合剂/EVOH

[0154] 2) 纸/粘合剂/铝/粘合剂/EVOH

[0155] 3) PET/粘合剂/铝/粘合剂/EVOH

[0156] 4) 纸/粘合剂/铝/粘合剂/oPA/粘合剂/EVOH

[0157] 5) 纸/粘合剂/PET/粘合剂/铝/粘合剂/EVOH

[0158] 并且更具体地:

[0159] 1) PET 50 μ m/PE 14g/铝9 μ m/粘合剂3g/EVOH 30 μ m

[0160] 2) 纸50gsm/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/EVOH 30 μ m

[0161] 3) PET 36 μ m/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/EVOH 30 μ m

[0162] 4) 纸40gsm/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/oPA 15 μ m/粘合剂3g/EVOH 30 μ m

[0163] 5) 纸40gsm/粘合剂3g/PET 23 μ m/粘合剂3g/铝9 μ m/粘合剂3g/EVOH 30 μ m

[0164] 实施例1: 粘合层合实施例的强度

[0165] 现将参考以下非限制性实施例对本发明作更加详细的阐述, 在这些实施例中, 对作为本发明的例示的层合膜的密封强度进行了测试。在所有实施方案中, 使用DIN 55529标准测量密封强度。

[0166] 以100% COC作为单个接触层的层合膜包含:

[0167] PET 23 μ m/粘合剂/铝9 μ m/粘合剂/COC 20 μ m, 使用基于双组分溶剂尿烷的粘合剂通过粘合层合制备。

[0168] 将该层合膜在0.5N/mm²下密封0.5秒。在120°C至190°C的温度范围内获得的密封强度为10N至15N/15mm。这个强度等于相似 **Barex®**层合物的强度, 该层合物具有20 μ m至25 μ m **Barex®**层代替COC。

[0169] 以100% 浇铸PA作为单个接触层的膜包含:

[0170] PET 23 μ m/粘合剂/铝9 μ m/粘合剂/CPA 40 μ m, 使用基于双组分溶剂尿烷的粘合剂通过粘合层合制备。

[0171] 将该层合膜在0.5N/mm²下密封0.5秒。在150°C至200°C的温度范围内获得的密封强度为25N至40N/15mm。这个强度等于具有50 μ m **Barex®**层的相似**Barex®**层合物的强度, 这意味着以PA作为接触/密封层的层合物, 即使在该接触/密封层的膜厚较低的情况下, 也得到比 **Barex®**更高的密封强度。

[0172] 以100% EVOH作为单个接触层的膜包含:

[0173] PET 50 μ m/PE 12gsm/铝9 μ m/粘合剂/EVOH 30 μ m, 使用基于双组分溶剂尿烷的粘合剂通过粘合层合制备。

[0174] 将该层合膜在0.5N/mm²下密封0.5秒。在150°C至200°C的温度范围内获得的密封强度为25N至40N/15mm。这个强度等于具有50 μ m **Barex®**层的相似**Barex®**层合物的强度。因而, 该EVOH膜尽管密封层的膜厚度较低, 也得到相同的密封强度, 这也意味着如果需要的话, 可以获得比 **Barex®**更高的密封强度。

[0175] 实施例2: RED值和CHI值

[0176] 进行测试, 以测定PVDF、HDPE和EMAA样品对于多种化学物质的RED值和CHI值。

[0177] RED计算

[0178] HSP值和相互作用半径的测定要求针对至少16种具有一系列极性和氢键特性的溶剂来评估药物的溶解性。测定HSP值、相互作用半径和RED值的方法在C.M.Hansen: "Hansen Solubility Parameters, A User's Handbook" [汉森溶解度参数, 用户手册], CRC Press [CRC出版社], 2007, Second Edition [第二版] 中有描述, 并且在EP 2 895 531有举例。

[0179] 为评估溶解性, 首先, 称取每种样品于标准试管中, 加入筛选溶剂的等分试样。然后将试管放在摇摆台上24小时, 并且目视检查样品是否已溶解/溶胀。

[0180] 在样品是可溶的情况下, 打1分; 在样品是溶胀的情况下, 打2分; 在样品是不可溶的情况下, 打3分。

[0181] 如果在汉森(Hansen)空间中将溶解性作图(3维: δD = 分散参数/ δP = 极性参数/ δH = 氢键参数), 其中1 = 可溶, 2 = 溶胀, 3 = 不可溶, 则可使用拟合算法计算溶解域

(solubility domain)。PVDF、HDPE和EMAA的相关参数总结于表2中,测试结果在表3中显示。

[0182] 表2:PVDF、HDPE和EMAA样品的 δD 值、 δP 值、 δH 值、R值、拟合值

[0183]	聚合物	δD	δP	δH	R	拟合
	PVDF-Kynar 710	15.77	10.46	13.88	5.7	0.948
	HDPE-CG9620	19.88	11.07	4.43	2.7	0.983
	EMAA-Surllyn 1652	20.74	8.1	7.85	7.8	0.931

[0184] 各样品对多种化学物质的RED值和CHI值见表3。

[0185] 表3:HDPE、PVDF和EMAA的RED值和CHI值

	HDPE- Kynar 710		PVDF- CG9620		EMAA- Surllyn 1652	
	RED	CHI	RED	CHI	RED	CHI
[0186] 利多卡因	2.86	1.39	1.90	2.73	1.05	1.56
安非他明	3.17	1.05	2.04	1.95	<i>0.96</i>	<i>0.81</i>
鞣酮	2.40	1.12	1.89	3.12	<i>0.68</i>	<i>0.76</i>
薄荷醇	3.87	2.05	1.75	1.86	1.24	1.76
芬太尼	2.26	1.19	2.24	5.20	<i>0.85</i>	1.38

	羟吗啡酮	2.58	1.07	1.84	2.42	<i>0.39</i>	0.20
	四氢大麻酚	3.94	3.58	2.25	5.20	1.22	2.88
	利凡斯的明	2.32	<i>0.95</i>	1.46	1.67	<i>0.74</i>	<i>0.80</i>
	尼古丁	2.45	<i>0.71</i>	2.02	2.16	<i>0.79</i>	<i>0.62</i>
	双氯芬酸	2.70	1.14	1.95	2.64	<i>0.34</i>	<i>0.15</i>
	右布洛芬	3.78	2.18	1.89	2.42	1.08	1.48
	布洛芬	3.78	2.18	1.89	2.42	1.08	1.48
	DI-樟脑	2.97	1.02	2.33	2.80	1.19	1.36
	右美沙芬	2.08	1.74	2.39	<i>0.76</i>	<i>0.96</i>	1.42
	昂丹司琼	<i>0.95</i>	<i>0.17</i>	2.29	4.33	<i>0.58</i>	<i>0.51</i>
[0187]	多奈哌齐	1.41	<i>0.48</i>	1.97	4.11	<i>0.54</i>	<i>0.57</i>
	哌醋甲酯	3.11	1.54	2.08	3.09	<i>0.99</i>	1.30
	肉豆蔻酸异丙酯	4.48	4.66	2.44	6.13	1.60	4.94
	l-薄荷醇	3.87	2.05	1.75	1.86	1.24	1.76
	水杨酸甲酯	2.47	<i>0.58</i>	1.25	<i>0.66</i>	<i>0.61</i>	<i>0.29</i>
	苯海拉明	3.54	2.31	2.36	4.59	1.16	2.08
	妥鲁特罗	3.42	1.71	2.12	2.93	1.19	1.72
	丁丙诺啡	3.47	3.54	1.86	4.52	<i>0.77</i>	1.44
	氯压定	1.32	<i>0.20</i>	1.94	1.94	<i>0.32</i>	<i>0.10</i>
	莨菪碱	2.70	1.36	1.66	2.28	<i>0.69</i>	<i>0.75</i>

[0188] 应当理解,RED值反映R的实验测定,而CHI代表基于该API的体积的理论测定。

[0189] RED和CHI均超过1的API据信非常适合被包装于接触层所朝向的膜中,而RED和CHI之一(通常为CHI值)低于1的API据信不太适合。RED和CHI均低于1的API据信更加不适合被包装于具有所述的接触层的膜中。

[0190] 从实验计算和理论计算两者可以看出,所测试的接触层对于作为API的接触层具有广泛的适用性(低于1的值以斜体显示)。

[0191] 实施例3:共挤出实施例的强度:

[0192] 测试了机械特性。制备了不同的层合膜,均包括外层和基层,以模拟商业产品。这些层合膜以不同施加量的共挤出物来生产,如表4中所示。

[0193] 所有的层合膜均由PET23/AL9与挤出的高密度聚乙烯(HDPE)制备,如下所示:

[0194] 连结层2: Nucrel®0609HSA(乙烯甲基丙酸)

[0195] 连结层1:PE MI15 (PE, 例如 **Borealis®** CA9150)

[0196] 接触层: **Borealis®** CG9620 (HDPE)

[0197] 表4:共挤出层样品的载量

膜编号	连结层 2 载量 (g/m ²)	连结层 1 载量 (g/m ²)	接触层 载量 (g/m ²)	总施加量 (预定) (g/m ²)	总施加量 (实际) (g/m ²)
1	1.6	1	7.4	10	8.6
2	3	3	8	14	13.9
[0198] 3	4	4	8	16	14.5
4	7	7	12	26	24
5	3	3	14	20	17.3
6	4	4	18	26	25.8
7	4	4	22	30	28.5
8	4	4	24	32	28.1
9	8	8	40	56	52.6

[0199] 可以看出,目标载量和实际载量之间存在差异。据信,在实践中,差异在于连结层的载量低于目标值。

[0200] 方法:

[0201] 测试了表4的层合膜的机械特性。具体地,测试了以下特性:

[0202] -撕裂强度

[0203] -耐穿刺性(正面)

[0204] -密封强度

[0205] -层合强度

[0206] -探索性试验

[0207] 所有试验均按照工业标准进行,但作出一些修改,如下具体说明:

[0208] 撕裂强度按ASTM D1938-14,不作修改。

[0209] 耐穿刺性按ASTM F1306,但作出以下修改:样品直径为48mm而不是34.9mm,并且刺穿工具尖端直径为3.0mm而不是3.2mm。

[0210] 密封强度按DIN 55529,不作修改。

[0211] 密封强度试验按以下条件进行:160°C,500N压力,0.5秒。

[0212] 层合强度按ASTM D903-98(2010),但作出以下修改:样品宽度为15mm而不是25mm,样品不经历23°C±1°C、50%RH±2%的条件。相反,所有样品均保持在同一位置,从而持续地保持在相同条件下。牵拉速度设定为100mm/min,而不是305mm/min。测量角度为90°而不是180°。

[0213] 探索性强度试验如下进行:以160°C,0.5秒和500N压力的参数密封四边密封袋,该袋大小为80mm x 90mm,包括5mm宽的密封区域。

[0214] 拿着该袋,用连接到压力装置的注射器穿刺。然后将该袋在一个试验中充气到0.2巴的压力(探索性试验1),在另一个试验中充气到0.25巴的压力(探索性试验2)。特定层合

物成功的标准是承受该压力30秒而不破裂。

[0215] 所作的所有试验的结果在表5中给出。

[0216]

表 5: 表 4 中所确定的样品的机械强度测试结果

编号	包覆载量 (g/m ²)	撕裂强度 (纵向) (N)	撕裂强度 (横向) (N)	正面耐刺 穿性 (N)	共挤出包覆 (coexcoating) 粘 附试验 (N/15 mm)	密封强度 #1 (N/15 mm)	探索性 试验 1	探索性 试验 2
1	8.6	1.6	1.7	41.3	撕裂	7.3	未通过	未通过
2	13.9	1.6	1.6	42.4	撕裂	11.5	通过	未通过
3	14.5	1.5	1.7	36.7	撕裂	9.9	通过	未通过
4	24	2.5	2.6	43.4	撕裂	13.6	通过	未通过
5	17.3	2.4	3.3	41.2	撕裂	12.9	未通过	未通过
6	25.8	3.7	3.2	41.5	撕裂	14.2	通过	通过
7	28.5	3.3	4.5	42.7	撕裂	18.7	通过	通过
8	28.1	4.6	5.4	39.8	撕裂	17.8	通过	通过
9	52.6	5.6	6.1	46.4	撕裂	29.3	通过	通过

[0217] 讨论

[0218] 撕裂强度水平范围在1.5N至6.1N之间。结果表明,对撕裂强度的主要影响是接触层的厚度,而不是连结层的厚度或者共挤出层的总厚度。

[0219] 当观察耐刺穿性时,样品1至9表现出36.7N至46.4N的耐刺穿性(正面)。这仅仅是增加大约22%,尽管从最低载量到最高载量,包覆重量提高达4倍之多。这表明对耐刺穿性的主要影响是基底材料。

[0220] 层合强度无法测量,因为在试图分离共挤出物时,所有的样品均撕破了。这表明在所有的情形中,共挤出物的粘附水平大于共挤出物的撕裂强度。

[0221] 对于密封强度,结果清楚地显示,在共挤出物的接触层这个部分的载量增加之后,密封强度提高。但是,还看到,当连结层的载量变得太低时(每层 $3\text{g}/\text{m}^2$ 左右),密封强度急剧下降。样品1的密封强度为 $7.3\text{N}/15\text{mm}$,样品5的密封强度为 $12.9\text{N}/15\text{mm}$,可以看出这一点。

[0222] 样品1的接触层载量为 $7.4\text{g}/\text{m}^2$,与样品2几乎相同,但是样品2具有明显更高的密封强度。样品5的接触层载量为 $14\text{g}/\text{m}^2$,但其密封强度低于接触层载量为 $12\text{g}/\text{m}^2$ 的样品4。注意到,样品5测得的总载量为 $17\text{g}/\text{m}^2$,尽管该层分布的目标量为 $20\text{g}/\text{m}^2$,这表明连结层的载量实际上低于 $3\text{g}/\text{m}^2$,这可以解释这一差异。

[0223] 在其中样品1和5未能承受内部压力的探索性试验中也证实了这一点,表明了连结层载量高于 $3\text{g}/\text{m}^2$ 对于实现期望的特性来说是重要的,至少在一些情形中是如此。

[0224] 条款

[0225] "A类"条款涉及粘合层合:

[0226] A1.一种用于提供层合膜的方法,所述方法包括以下步骤:

[0227] i) 提供基底层,该基底层耐水和/或耐氧;

[0228] ii) 提供接触层;以及

[0229] iii) 将该基底层层合于该接触层,优选通过粘合层合或者挤出层合来进行;

[0230] 其中该接触层包含选自由以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙烯醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0231] A2.根据条款A1所述的方法,其中该接触层是选自由以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物、聚酰胺、乙烯乙烯醇、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0232] A3.根据根据条款A1或A2所述的方法,其中,该接触层是单层。

[0233] A4.根据条款A1至A3中任一项所述的方法,其中,该层合是粘合层合,并且特别是基于溶剂的粘合层合。

[0234] A5.根据条款A4所述的方法,其中用于该粘合层合的粘合剂是基于聚氨酯和芳族或脂族胺的双组分粘合剂,优选地,该溶剂是乙酸乙酯。

[0235] A6.根据条款A1至A3中任一项所述的方法,其中,该层合是挤出层合。

[0236] A7.根据条款A6所述的方法,其中该挤出层合使用由选自乙烯与丙烯酸、乙烯与甲基丙烯酸的共聚物和包含乙烯、丙烯酸酯和第三聚合物的三元共聚物的材料制成的共聚物,该第三聚合物优选地是甲基丙烯酸缩水甘油酯,并且更优选地是马来酸酐,或者,作为替代方案,该挤出层合使用PMMA。

- [0237] A8.根据前述条款中任一项所述的方法,其中,该基底层层合于至少第一外层,优选地,该第一外层包含聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚乙烯(PE)、纸或其组合。
- [0238] A9.根据条款A1至A8中任一项所述的方法,其中,该接触层是聚酰胺,并且该聚酰胺层的背离该基底层的那一侧包含无定形聚酰胺。
- [0239] A10.根据条款A9所述的方法,其中,该无定形聚酰胺层和该一个或多个聚酰胺层共挤出。
- [0240] A11.根据条款A8或A9所述的方法,其中,该接触层面向该基底层的那一侧经电晕处理。
- [0241] A12.根据条款A9至A11中任一项所述的方法,其中,该无定形PA层占该接触层的厚度的10%至40%。
- [0242] A13.根据条款A1至A8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含COC或者由COC组成。
- [0243] A14.根据条款A13所述的方法,其中,该接触层包含COC并且其中该COC含量为至少40% (w/w) 或者其中该接触层是COC和连结层的共挤出物。
- [0244] A15.根据条款A13或A14所述的方法,其中,该COC层经电晕处理。
- [0245] A16.根据条款A13至A15中任一项所述的方法,其中,该COC层的厚度为18 μ m至22 μ m,优选20 μ m。
- [0246] A17.根据条款A1至A8中任一项所述的方法,其中,该接触层是乙烯乙烯醇并且其中该EVOH层的厚度为25 μ m至35 μ m,优选30 μ m。
- [0247] A18.根据条款A1至A8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是环状嵌段共聚物并且其中该层的厚度为20 μ m-60 μ m。
- [0248] A19.根据条款A1至A8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是聚偏二氟乙烯并且其中该层的厚度为15 μ m-50 μ m。
- [0249] A20.根据条款A1至A8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是环状烯烃聚合物并且其中该层的厚度为20 μ m-60 μ m。
- [0250] A21.根据条款A1至A8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是高密度聚乙烯并且其中该层的厚度为15 μ m-60 μ m。
- [0251] A22.根据条款A1至A8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是乙烯-甲基丙烯酸共聚物并且其中该层的厚度为15 μ m-50 μ m。
- [0252] A23.根据条款A1至A8中任一项所述的方法,其中,该接触层包含或者是聚酰胺并且其中该层的厚度为15 μ m-60 μ m。
- [0253] A24.根据前述条款中任一项所述的方法,其中,该层合膜包封组合物,并且该层合膜被密封成袋、囊,或者用作容器的盖膜。
- [0254] A25.根据前述条款中任一项所述的方法,其中,该方法进一步包括将至少第一外层层合于该层合膜的基底层的那一侧的步骤。
- [0255] A26.根据前述条款中任一项所述的方法,其中,该层合膜的厚度在70 μ m至140 μ m的范围内。
- [0256] A27.一种层合膜,该膜至少包含基底层和接触层,该基底层耐水和/或耐氧,该接触层结合于该基底层,其中该接触层包含选自以下各项组成的组的聚合物或者由该聚合

物组成:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙二醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0257] A28.根据条款A27所述的层合膜,其中,该接触层粘合结合于该基层层。

[0258] A29.通过根据条款A1至A26中任一项所述的方法获得的根据条款A27所述的层合膜。

[0259] A30.一种包装在层合膜中的侵蚀性化学物质,其中该层合膜根据条款A27、A28或A29中任一项所述。

[0260] A31.一种包装在根据条款A30所述的层合膜中的侵蚀性化学物质,其中,该侵蚀性化学物质选自由以下各项组成的组:尼古丁、芬太尼、利多卡因和利凡斯的明。

[0261] A32.选自由以下各项组成的组的聚合物在用于包装侵蚀性化学物质的膜的接触层中的用途:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙二醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、或高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0262] "B类"条款涉及共挤出:

[0263] B1.一种用于提供层合膜的方法,所述方法包括以下步骤:

[0264] i) 提供基层层,该基层层耐水和/或耐氧;

[0265] ii) 提供接触层;

[0266] iii) 使该基层层包覆上共挤出层,所述共挤出层包含该接触层和连结层;以及

[0267] iv) 使该共挤出层和该基层层发生粘附;

[0268] 其中该接触层包含选自由以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙二醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0269] B2.根据条款B1所述的方法,其中,该连结层具有:

[0270] b) 一个层,并且该一个层的载量为至少 $3\text{g}/\text{m}^2$,或者

[0271] b) 多个层,并且该多个层中的至少一个层的载量为至少 $3\text{g}/\text{m}^2$,或者该多个层的总载量为至少 $3\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0272] B3.根据条款B1或B2所述的方法,其中,该接触层是选自由以下各项组成的组的聚合物:环状烯烃共聚物、聚酰胺、乙烯乙二醇、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0273] B4.根据条款B1至B3中任一项所述的方法,其中,该接触层是环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)、或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0274] B5.根据条款B1至B4中任一项所述的方法,其中,该接触层的载量为至少 $5\text{g}/\text{m}^2$,优选至少 $10\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0275] B6.根据条款B1至B4中任一项所述的方法,其中,该连结层由1、2、3、4或5层制成。

[0276] B7.根据条款B6所述的方法,其中,该连结层的所有层与该接触层共挤出。

[0277] B8.根据条款B1至B7中任一项所述的方法,其中,该共挤出层共挤出包覆于该基层层。

[0278] B9. 根据前述条款中任一项所述的方法, 其中, 该连结层由一个层构成, 并且其中该层是由选自乙烯与丙烯酸、乙烯与甲基丙烯酸的共聚物和包含乙烯、丙烯酸酯和第三聚合物的三元共聚物的材料制成的共聚物, 该第三共聚物优选地是甲基丙烯酸缩水甘油酯, 更优选地是马来酸酐。

[0279] B10. 根据条款B1至B8中任一项所述的方法, 其中, 该连结层至少包含两个层, 并且其中第一层包含根据条款B8的共聚物, 并且至少第二层或者更多的层包含选自EEA、PE、EMA、EAA或其组合的材料。

[0280] B11. 根据前述条款中任一项所述的方法, 其中, 该接触层是聚酰胺, 并且该聚酰胺层的背离该基底层的那一侧包含无定形聚酰胺。

[0281] B12. 根据前述条款中任一项所述的方法, 其中, 该层合膜包封组合物, 并且该层合膜被密封成袋、囊, 或者用作容器的盖膜。

[0282] B13. 根据前述条款中任一项所述的方法, 其中, 该方法进一步包括将至少第一外层合于该层合膜的基底层的那一侧的步骤。

[0283] B14. 根据前述条款中任一项所述的方法, 其中, 该层合膜的总厚度在70 μm 至140 μm 的范围内。

[0284] B15. 一种层合膜, 该膜至少包含耐水和/或耐氧的基底层和共挤出层, 其中该共挤出层包含连结层和接触层, 其中该接触层包含选自由以下各项组成的组的聚合物或者由该聚合物组成: 环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙烯醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0285] B16. 通过根据条款B1至B14中任一项所述的方法获得的根据条款B15所述的层合膜。

[0286] B17. 一种包装在层合膜中的侵蚀性化学物质, 其中该层合膜根据条款B15或B16中任一项所述。

[0287] B18. 一种包装在根据条款B17所述的层合膜中的侵蚀性化学物质, 其中该侵蚀性化学物质选自由以下各项组成的组: 尼古丁、芬太尼、利多卡因和利凡斯的明。

[0288] B19. 选自由以下各项组成的组的聚合物在用于包装侵蚀性化学物质的膜的接触层中的用途: 环状烯烃共聚物(COC)、聚酰胺(PA)、乙烯乙烯醇(EVOH)、环状嵌段共聚物(CBC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、环状烯烃聚合物(COP)、或高密度聚乙烯(HDPE)或乙烯-甲基丙烯酸共聚物(EMAA)。

[0289] B20. 根据条款B19所述的应用, 包含: 基底层、连结层和接触层, 并且其中该接触层和连结层共挤出包覆于该基底层。