



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105229064 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 06

-
- (21) 申请号 201480026916. 2 *A61J 1/00*(2006. 01)
- (22) 申请日 2014. 03. 14 *A61K 47/00*(2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61K 9/70*(2006. 01)
13/844, 775 2013. 03. 15 US *B65D 75/00*(2006. 01)
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日
2015. 11. 11
- (86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/028476 2014. 03. 14
- (87) PCT国际申请的公布数据
W02014/144178 EN 2014. 09. 18
- (71) 申请人 莫诺索尔克斯有限公司
地址 美国新泽西州
- (72) 发明人 伯福德·阿莉·博格
格雷格·斯洛明斯基
- (74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 顾晋伟 高世豪
- (51) Int. Cl.
C08J 5/18(2006. 01)

权利要求书3页 说明书17页 附图4页

(54) 发明名称
膜的应力破裂的减少

(57) 摘要

用于储存膜条带同时在储存期间减少或消除应力破裂的方法和包装件,包括使用具有由呈现多种物理特性的聚合物材料制成的内表面的包装件并且所述包装件包括经退火的膜和袋。

1. 一种用于储存膜的袋,包括:
至少一个第一层和至少一个第二层的层合体;和
包括膜的腔,所述膜经退火以减少所述膜的应力破裂,所述膜包括至少一种聚合物和至少一种活性组分,
其中与未退火的情况相比,经退火的情况下所述膜呈现较少的应力破裂。
2. 根据权利要求1所述的袋,其中所述至少一种聚合物选自聚环氧乙烷、羟丙基甲基纤维素及其组合。
3. 根据权利要求1所述的袋,其中所述至少一个第一层或所述至少一个第二层包括低密度聚乙烯、乙烯丙烯酸及其组合。
4. 根据权利要求1所述的袋,其中从约1个月至约3年所述膜不呈现应力破裂或基本不呈现应力破裂。
5. 根据权利要求4所述的袋,其中从约1个月至约2年所述膜不呈现应力破裂或基本不呈现应力破裂。
6. 根据权利要求1所述的袋,其中所述膜还包括选自表面活性剂、增塑剂及其组合的添加剂。
7. 一种用于减少膜中应力破裂的方法,包括:
 - a) 提供包括至少一种聚合物和至少一种活性组分的膜;
 - b) 对所述膜进行退火以减少所述膜的应力破裂,其中所述膜由于所述退火而呈现减少的应力破裂。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述膜还包括选自表面活性剂、增塑剂及其组合的添加剂。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述添加剂以占所述膜的约5重量%至约30重量%的量存在。
10. 根据权利要求7所述的方法,其中从约1个月至约3年所述膜不呈现应力破裂或基本不呈现应力破裂。
11. 根据权利要求7所述的方法,其中从约1个月至约2年所述膜不呈现应力破裂或基本不呈现应力破裂。
12. 根据权利要求7所述的方法,其中通过在约40°C至约90°C的温度下对所述膜施加加热来对所述膜进行退火。
13. 根据权利要求7所述的方法,其中对所述膜加热约0.5分钟至约60分钟。
14. 一种用于在包括连续且均匀的产品的膜中减少应力破裂的方法,所述方法包括如下步骤:
 - a) 制备包括溶剂、活性组分和聚合物材料的成膜基质;
 - b) 流延所述成膜基质并对所述成膜基质进行干燥以形成干膜;和
 - c) 对所述干膜进行退火以释放通过干燥过程施加的应力。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中在40°C至90°C的温度下对所述膜进行退火。
16. 根据权利要求14所述的方法,其中以0.5分钟至60分钟的时间对所述膜进行退火。
17. 一种用于在包括连续且均匀的产品的膜中减少应力破裂的方法,所述方法包括如

下步骤：

- (a) 制备包括溶剂、活性组分和聚合物材料的成膜基质；
- (b) 流延所述成膜基质并对所述成膜基质进行干燥以形成干膜；
- (c) 将所述干膜包装在袋中以形成经包装的膜；和
- (d) 对经装袋的膜进行退火以释放通过干燥过程施加的应力。

18. 根据权利要求 17 所述的方法，其中在 40℃ 至 90℃ 的温度下对所述经包装的膜进行退火。

19. 根据权利要求 17 所述的方法，其中以 0.5 分钟至 60 分钟的时间对所述经包装的膜进行退火。

20. 根据权利要求 14 所述的方法，其中通过将所述膜从基板移除、对所述膜进行退火和将所述膜重绕在基板上对所述膜进行退火。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，其中在 40℃ 至 90℃ 的温度下对所述膜进行退火。

22. 根据权利要求 20 所述的方法，其中以 0.5 分钟至 60 分钟的时间对所述膜进行退火。

23. 一种应力破裂得以减少的连续且均匀的膜产品，其中所述膜产品通过包括以下步骤的方法形成：

- (a) 流延包括溶剂、活性组分和聚合物材料的成膜基质；
- (b) 对所述成膜基质进行干燥以形成干膜；和
- (c) 对所述干膜进行退火以释放通过干燥过程施加的应力从而形成减少了应力破裂的膜。

24. 根据权利要求 23 所述的膜，其中在 40℃ 至 90℃ 的温度下对所述膜进行退火。

25. 根据权利要求 23 所述的膜，其中以 0.5 分钟至 60 分钟的时间对所述膜进行退火。

26. 一种应力破裂得以减少的连续且均匀的膜产品，其中所述膜产品通过包括以下步骤的方法形成：

- (a) 流延包括溶剂、活性组分和聚合物材料的成膜基质；
- (b) 对所述成膜基质进行干燥以形成干膜；
- (c) 将所述干膜包装在袋中以形成经包装的膜；和
- (d) 对经装袋的膜进行退火以释放通过干燥过程施加的应力从而形成减少了应力破裂的膜。

27. 根据权利要求 26 所述的膜，其中在 40℃ 至 90℃ 的温度下对所述经包装的膜进行退火。

28. 根据权利要求 26 所述的膜，其中以 0.5 分钟至 60 分钟的时间对所述经包装的膜进行退火。

29. 根据权利要求 23 所述的膜，其中通过以下步骤对所述膜进行退火：将所述膜从基板移除、对所述膜进行退火和将所述膜重绕在基板上。

30. 根据权利要求 29 所述的膜，其中在 40℃ 至 90℃ 的温度下对所述膜进行退火。

31. 根据权利要求 29 所述的膜，其中以 0.5 分钟至 60 分钟的时间对所述膜进行退火。

32. 根据权利要求 23 所述的膜，其中所述膜在包装件中 3 周之后完整无裂纹。

33. 根据权利要求 23 所述的膜，其中所述膜在包装件中 2 个月之后完整无裂纹。

34. 根据权利要求 23 所述的膜,其中所述膜在包装件中 6 个月之后完整无裂纹。
35. 根据权利要求 23 所述的膜,其中所述膜在包装件中 12 个月之后完整无裂纹。
36. 根据权利要求 23 所述的膜,其中所述膜在包装件中 2 年之后完整无裂纹。
37. 根据权利要求 23 所述的膜,其中所述膜在包装件中 3 年之后完整无裂纹。
38. 根据权利要求 29 所述的膜,其中所述膜在包装件中 3 周之后完整无裂纹。
39. 根据权利要求 29 所述的膜,其中所述膜在包装件中 2 个月之后完整无裂纹。
40. 根据权利要求 29 所述的膜,其中所述膜在包装件中 6 个月之后完整无裂纹。
41. 根据权利要求 29 所述的膜,其中所述膜在包装件中 12 个月之后完整无裂纹。
42. 根据权利要求 29 所述的膜,其中所述膜在包装件中 2 年之后完整无裂纹。
43. 根据权利要求 29 所述的膜,其中所述膜在包装件中 3 年之后完整无裂纹。

膜的应力破裂的减少

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2013 年 3 月 15 日提交的美国专利申请第 13/844,775 号的权益,其内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于储存膜条带同时减少或消除储存期间的应力破裂的方法和包装件。

背景技术

[0004] 在成品中发现而在 15 分钟过程检查或 AQL 测试中没有观测到聚合物基膜条带中的应力破裂的偶发事件一直是关于一些聚合物基膜产品的问题。在膜产品中应力破裂一般在制造和包装之后的 2 周至 4 周开始出现。基于大量所呈现的破裂的数据分析已经得出结论:所述问题可能是由在制造过程中将应力赋予条带引起的。

[0005] 制造期间赋予膜的应力的一种来源是在干燥过程中。在干燥期间,湿膜产品被施加或涂覆在基板上,然后在所述基板上进行干燥。在一些干燥过程中,特别是包括高溶剂含量的那些,湿膜溶液的最高达 70% 体积在干燥过程中被去除。这种收缩将应力赋予附着至基板的膜,在基板上流延所述膜并对其进行干燥。应力的另一来源涉及切割过程。在最初的干燥和收缩之后,通常将膜产品切割成单独的卷或条带。在经历切开操作的曲折路径时,所述膜经受一定量的弯折操作。

[0006] 最终,在制造和包装单独的膜条带期间,该过程通过围绕辊的多次旋转、将膜从基板剥离、和通过用于将膜产品移动通过转换 / 包装机器的牵引轮赋予额外的应力。当条带被单独地包装在具有高表面能的材料中时,所述膜粘贴至所述包装材料并且不允许移动来释放应力。因此,所述应力在之后的时间通过应力破裂被释放。

发明内容

[0007] 在一个实施方案中,本发明提供了用于通过降低包装材料的表面能来减少或基本减少膜产品(例如,包含活性组分的可食用的膜产品)中聚合物的应力破裂的方法。

[0008] 在一个实施方案中,本发明提供了用于通过在将膜储存在袋或包装件中之前对膜进行退火来减少或基本减少膜产品(例如,包含活性组分(如药物活性组分)的可食用的膜产品)中聚合物的应力破裂的方法。

[0009] 在一个实施方案中,本发明提供了用于通过对包含膜的袋或包装件进行退火来减少或基本减少膜产品(例如,包含活性组分(如药物活性组分)的可食用的膜)中聚合物的应力破裂的方法。

[0010] 在一个实施方案中,本发明提供了用于通过降低包装材料的表面能和通过在将膜储存在袋或包装件中之前对膜进行退火两者来减少或基本减少膜产品(例如,包含活性组分(如药物活性组分)的可食用的膜)中聚合物的应力破裂的方法。

[0011] 在一个实施方案中,本发明通过降低包装材料的表面能和通过对储存膜产品的袋或包装件进行退火两者来减少或基本减少膜产品(例如,包含活性组分(如药物活性组分)的可食用的膜)中聚合物的应力破裂。

[0012] 在一个实施方案中,提供了一种用于储存包括活性组分(如药物活性组分)的膜产品的包装件,包括:(a)具有内表面和外表面的顶层;和(b)具有内表面和外表面的底层,顶层和/或底层包含聚合物材料,顶层的内表面和/或底层的内表面具有减小的对膜产品(例如膜)的粘附力;其中,顶层的内表面被部分地密封于底层的内表面,其中在顶层与底层之间形成袋,并且其中膜产品(例如膜)被储存在袋中。不希望受任何理论约束,顶层的内表面和/或底层的内表面具有减少的对膜条带的粘附力,因为具有(i)由水接触角测试测量的约100度或更大的表面能;和/或(ii)如通过剥离力测试测量的小于约0.25lbf的表面粘附水平,所述剥离力测试使用以2英寸/分钟的速度牵引并且平均经过0.75英寸至1.75英寸的距离的1英寸宽的包装带和负载框;和/或(iii)如通过在100平方微米的样品尺寸见方的水平下通过原子力显微镜测量小于800nm的表面RMS粗糙度。

[0013] 在一个实施方案中,提供了一种用于储存包含药物活性组分的膜产品的包装件,所述包装件包括:(a)具有内表面和外表面的顶层;和(b)具有内表面和外表面的底层,底层的内表面包含至少一种聚合物材料,所述聚合物材料具有选自以下中的至少一种物理特性:(i)如由水接触角测试测量的约100度或更大的表面能;(ii)如通过剥离力测试测量的小于约0.25lbf的表面粘附水平,所述剥离力测试使用以2英寸/分钟的速度牵引并且平均经过0.75英寸至1.75英寸的距离的1英寸宽的包装带和负载框;和(iii)如通过在100平方微米的样品尺寸的水平下通过原子力显微镜测量小于800nm的表面RMS粗糙度均方根(RMS);其中,顶层的内表面被部分地密封于底层的内表面,在顶层与底层之间形成袋。

[0014] 在一个实施方案中,提供了一种用于减少或防止在膜产品中的应力破裂的方法,所述方法包括:提供一种用于储存包含药物活性组分的膜产品的包装件,所述包装件包括:(a)具有内表面和外表面的顶层;和(b)具有内表面和外表面的底层,将顶层的内表面至少部分地密封于底层的内表面以在顶层的内表面与底层的内表面之间形成袋,其中底层的内表面包括具有选自以下中的至少一种物理特性的至少一种聚合物材料:(i)由水接触角测试测量的约100度或更大的表面能;和/或(ii)如通过剥离力测试测量的小于约0.25lbf的表面粘附水平,所述剥离力测试使用以2英寸/分钟的速度牵引并且平均经过0.75英寸至1.75英寸的距离的1英寸宽的包装带和负载框;和/或(iii)如通过在100平方微米的样品尺寸的水平下通过原子力显微镜测量小于800nm的表面RMS粗糙度。

[0015] 在一个实施方案中,提供了一种用于减少包括连续且均匀的产品的膜中的应力破裂的方法,所述方法包括以下步骤:

[0016] (a) 制备包括溶剂、活性组分和聚合物材料的成膜基质;

[0017] (b) 通过流延成膜基质并且对成膜基质进行干燥来形成干膜;

[0018] (c) 对干膜进行退火以释放通过干燥过程施加的应力。

[0019] 在一个实施方案中,提供了一种用于减少膜(例如,包括连续且均匀的产品的膜)中应力破裂的方法,所述方法包括以下步骤:

[0020] (a) 制备包括溶剂、活性组分和聚合物材料的成膜基质;

[0021] (b) 通过流延成膜基质并且对成膜基质进行干燥来形成干膜；

[0022] (c) 将干膜包装在袋中；

[0023] (d) 对经装袋的膜进行退火以释放通过干燥过程施加的应力。

[0024] 在一个实施方案中，提供了一种减少了应力破裂的膜产品（例如，应力破裂得以减少的连续且均匀的膜产品），其中通过以下步骤形成所述膜产品，所述步骤包括：流延包括溶剂、活性组分和聚合物材料的成膜基质，对成膜基质进行干燥以形成干膜；以及对干膜进行退火以释放通过干燥过程施加的应力。与膜未被退火的情况相比，在膜被退火的情况下，膜产品具有减少的应力破裂。

[0025] 在一个实施方案中，提供了一种减少了应力破裂的膜产品（例如，减少了应力破裂的连续且均匀的膜产品），其中通过以下步骤形成所述膜产品，所述步骤包括：流延成膜基质并且对成膜基质进行干燥以形成干膜；将干膜包装在袋中；以及对经装袋的膜进行退火以释放通过干燥过程施加的应力。与膜未被退火的情况相比，在膜被退火的情况下，经装袋的膜具有减少的应力破裂。

[0026] 在一个实施方案中，提供了一种用于储存包括活性组分（如药物活性组分）的膜产品的袋，所述袋包括至少一个第一层和至少一个第二层的层合体，其中所述至少一个第一层具有内表面和外表面；其中所述第二层位于所述第一层之上；其中所述袋包括包含膜（诸如可食用的膜）的腔，所述膜包括位于其中的至少一种聚合物并且包括位于其中的至少一种活性组分例如药物活性组分，并且其中所述袋是层合的。所述袋可以由包括合适的聚合物材料的任意合适的材料制成。通过对膜进行加热来对膜进行退火以防止和/或减少包含在膜中的应力破裂。此后，膜可以被放置并且储存在根据本发明的袋或包装件中。

[0027] 在一个实施方案中，提供了一种用于储存包括活性组分（如药物活性组分）的膜产品的袋，所述袋包括至少一个第一层和至少一个第二层的层合体，其中至少一个第一层具有内表面和外表面；其中第二层位于第一层之上；其中所述袋包括腔，所述腔包含已经退火的膜，例如，已退火的可食用的膜，其包括至少一种聚合物，还包括位于其中的至少一种活性组分，例如药物活性组分，其中所述袋是层合的。所述袋可以由任意合适的材料（包括合适的聚合物材料）制成。

[0028] 在一个实施方案中，提供了一种用于减少膜产品中应力破裂的方法，所述方法包括：(a) 提供包括至少一个第一层和至少一个第二层的层合体的密封袋，其中至少一个第一层具有内表面和外表面；其中至少一个第二层具有内表面和外表面；其中第二层位于第一层之上；并且其中所述袋包括腔，所述腔包含可食用膜，其包括至少一种聚合物和位于其中的活性组分例如药物活性组分，和 (b) 通过向所述袋施加热来对所述袋进行退火以防止和/或减少膜中的应力破裂。

附图说明

[0029] 图 1 示出了比较箔膜剥离测试的结果。

[0030] 图 2 示出了多种膜的 AFM 表面 RMS 粗糙度测试的结果。

[0031] 图 3 示出了在多个时间处膜的应力破裂的比率。

[0032] 图 4 示出了在六十天周期之后膜的应力破裂的比率。

[0033] 图 5 示出了用于形成本发明的包装件或袋的层。

[0034] 图 6 为本发明的包装件的截面图。

[0035] 图 7 为在退火之前的“新的”(1 周龄)膜条带(在图 7 的顶部示出)和“老的”(3 周龄)膜条带(在图 7 的底部示出)的 2D 双折射图。

[0036] 图 8 为在退火之后的“新的”(1 周龄)膜条带(在图 8 的顶部示出)和“老的”(3 周龄)膜条带(在图 8 的底部示出)的 2D 双折射图。

具体实施方式

[0037] 如本文所使用的,术语“退火”意指改变材料以释放内应力等的热处理。

[0038] 如本文所使用的,术语“应力破裂”意指发生在聚合物中的现象,其中材料通过较弱的范德华力和较强的共价键结合在一起。当足够的局部应力克服了范德华力时,形成间隙从而产生应力裂纹。这些应力裂纹可以以仅在显微镜下可见并且取决于聚合物中的应力的微小裂纹开始,可以随着时间将聚合物膜分成 2 片或更多片。如果聚合物膜被无约束的放置,则当膜被允许收缩时应力将释放。然而,当膜被与表面的粘附力限制时,膜不能收缩并且将随后破裂。应力还可以通过退火释放,退火使得聚合物中的应力能够释放并且因此防止应力破裂。

[0039] 如本文所使用的,术语“药物”、“药剂”、“药”和“活性组分”可以交替使用,并且指代对症状的防止或处理有用的物质或组成。所述术语可以包括药物、营养制剂、美容剂、生物制剂、生物有效物质等。

[0040] 应该理解的是,术语“膜”和“膜条带”包括任意厚度的递送系统,包括任意形状(包括矩形、正方形或其他期望的形状)的膜和膜条带、片、圆片、薄片等。膜可以呈连续卷的膜的形式或者其尺寸可以被确定为具有期望的长度和宽度。本文所描述的膜可以具有适于预期用途的任意期望的厚度和尺寸。例如,可以将本发明的膜的尺寸确定为使得其可以被放置在用户的口腔中。另外的膜的尺寸可以被确定为适于施加至用户皮肤,即局部使用。例如,一些膜可以具有约 0.1 密耳至约 10 密耳的相对薄的厚度,而另一些膜可以具有约 10 密耳至约 30 密耳的稍微厚的厚度。尤其对于那些打算用于局部使用的一些膜,厚度可以更大,即大于约 30 密耳。另外,术语“膜”包括单层组成以及多层组成,例如层合膜、膜上涂层等。通过对膜的处理,干膜形式的组成保持组分的均匀分布。膜可以包括两个膜之间的药剂袋或区。本发明的膜可以具有适于提供期望水平的活性组分的任意期望的尺寸,在一些实施方案中,膜具有约 10mm 至约 50mm 的长度和约 10mm 至约 50mm 的宽度,可以具有任意期望的形状,包括正方形和矩形。

[0041] 如本文所使用的术语“敷料”旨在包括多层膜产品,其中与第二层(或“活性组分”层)相比,第一层(或“背衬层”)为具有较慢的分解率的膜产品。本文中所描述的敷料一般地包括彼此附着或层合的第一层和第二层,其中与第一层相比,第二层具有较小的长度和/或宽度,使得在第二层的外面可以看见第一层的表面的至少一部分。

[0042] 可以通过任意期望的处理方式(包括流延和干燥方法以及挤出方法)形成膜条带。膜条带可以为单层膜或多层膜。形成和干燥膜的方法的一些实例可见于美国专利第 7,425,292 号、第 7,666,337 号以及第 7,357,891 号,所述专利中的每一个的内容通过引用整体并入。任意数量的活性组分或药物制剂可以被包含在本文所讨论的膜中。活性组分可以被设置在本文所形成的膜产品的任意层中或者他们可以被放置在膜产品的一个或更多

个表面上。

[0043] 通过本发明形成的膜可以适于在用户的身体的至少一个区域（例如，粘膜区域或者在用户的体内的区域（例如，在内部器官的表面上））施用。在本发明的一些实施方案中，膜旨在用于口服施用。在另外的实施方案中，膜旨在用于局部施用。如本文所使用的，术语“局部药剂”意指包括应用于特定的表面区域的活性组分药剂。例如，在一个实施方案中，局部药剂被应用于皮肤的区域。在另外的实施方案中，局部药剂还可以应用于身体的粘膜区域，例如身体的口部区域（例如，口腔、舌下、舌头）、阴道区域、眼睛区域和肛门区域。在又一实施方案中，例如在外科手术期间，局部药剂被应用于用户的内部器官或者其他身体表面，其中在外科手术完成之后药剂被去除或者留在体内。在其他实施方案中，局部药剂被应用于硬表面，例如需要处理的特定表面区域。在另外的实施方案中，本发明的膜是可吸收的，并且旨在放置在用户的口中并且在所述膜分解时吞咽。

[0044] 药剂可以分散在整个膜中，或者其可以被设置在膜的一个或更多个表面上。每种方式下，期望的是遍及整个膜每单位面积药剂的量基本一致。“单位面积”旨在包括合适的单位面积例如一个典型剂量单元的面积。期望的是，本发明的膜包括遍及给定膜的体积的一致组分分布。即，通过本发明形成的各个膜产品（包括大致相等尺寸的单独剂量）彼此之间应具有大致相同的含量组成。这样的一致性包括每单位体积的膜的基本一致的药剂，不管药剂在膜的基质的内部还是涂覆、层合或稳定在其一个或更多个表面上。当这样的膜被切割成单独的单元时，可以极其精确地知道单元中药剂的量。对于本文中所形成的膜，本领域普通技术人员应该理解的是，最终的膜不需要 100% 精确地一致。所需要的是膜“基本一致”，即，微小量的非均匀性被理解为是可接受的。“基本一致”可以包括例如在从膜的一个区域至另一区域在含量上为约 90% 一致的膜，或者在从膜的一个区域至另一区域在含量上为约 95% 一致的膜，以及更期望的是在从膜的一个区域至另一区域在含量上为约 99% 一致的膜。换言之，“基本一致”可以意指各个膜产品相对于彼此变化应该不超过约 10%。在一些实施方案中，“基本一致”可以意指各个膜产品相对于彼此变化应该不超过约 5%。

[0045] 在膜形成之后，可以从膜产品切割具有相似尺寸（包括长度、宽度和深度）的多个膜条带。期望每个膜条带在含量上特别是在活性组分含量上彼此基本一致。当形成膜时，用户根据膜中活性组分的期望水平设定目标活性组分含量。目标含量指的是目标水平的 100%。例如，期望的膜条带期望地可以具有每单位剂量 1mg 的活性组分，并且因而 1mg 可以为“目标含量”。从膜产品切割的每个基本相似尺寸的膜条带应该在目标含量的约 10% 内。更期望的是，从膜产品切割的每个基本相似尺寸的膜条带应该在目标含量的约 8% 内，或者在目标含量的 6% 内，或者在目标含量的 4% 内。对于每单元剂量 1.0mg 的目标含量，基本一致的膜可以具有从约 0.90mg 至约 1.10mg 每单元剂量。当将活性组分引入膜时，通过膜的均匀分布确定每单位面积的活性组分的量。例如，当膜被切割成单独的剂型时，可以极其精确地知道在该剂型中活性组分的量。因为在给定区域中的活性组分的量与在膜的另一部分中相同尺寸的区域中活性组分的量基本相同，所以这是可实现的。当活性组分为药剂（即药）的情况下，剂量的精确度是特别有利的。

[0046] 可以引入到本发明的膜中的活性组分不限于药物和美容活性组分，包括药、药剂、蛋白质、抗原或变应原（例如，豚草花粉）、孢子、微生物、种子、漱口剂成分、香精、香料、酶、

防腐剂、甜味剂、着色剂、调味剂、维生素及其组合。

[0047] 在本发明的剂型中可以包括多种药剂、生物活性物质和药物组合物。有用的药的实例包括 ACE 抑制剂、抗心绞痛药、抗心律失常药、平喘药、抗胆固醇病药、镇痛剂、麻醉剂、抗惊厥剂、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗腹泻制剂、解毒剂、抗组胺药物、抗高血压药、抗炎剂、抗脂剂、抗燥剂、抗呕吐药、抗中风剂、抗甲状腺制剂、抗癌药、抗病毒剂、痤疮药、生物碱、氨基酸制剂、镇咳药、抗尿酸血症药、抗病毒药、合成代谢制剂、系统的和非系统的抗感染剂、抗肿瘤药、抗帕金森剂、抗风湿剂、食欲刺激剂、生物反应调节剂、血液调节剂、骨质代谢调节剂、心血管剂、中枢神经系统刺激剂、胆碱酯酶抑制剂、避孕药、减充血剂、膳食补充剂、多巴胺受体激动剂、子宫内膜异位症管理剂、酶、勃起功能障碍治疗剂、致育剂 (fertility agents)、胃肠剂、顺势疗法药物、激素、高血钙和低血钙管理剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、偏头痛制剂、晕动病治疗剂、肌肉松弛药、肥胖管理剂、骨质疏松症制剂、催产药、副交感神经阻断药、拟副交感神经药、前列腺素、精神治疗剂、呼吸系统药物、镇静剂、戒烟助剂、交感神经阻滞药、战栗制剂、泌尿系统药物、血管舒张药、泻药、抗酸剂、离子交换树脂、退烧药、食欲抑制剂、祛痰药、抗焦虑剂、抗溃疡剂、抗炎物质、冠状动脉舒张剂、脑血管扩张剂、周围血管扩张药、精神活性药物 (psycho-tropics)、兴奋剂、抗高血压药、血管收缩药、偏头痛治疗剂、抗生素、镇定剂、抗精神病药、抗癌药、抗凝血剂、抗血栓药、安眠药、止吐药、抗呕吐药、抗惊厥药、神经肌肉药、高血糖剂和低血糖剂、甲状腺剂和抗甲状腺剂、利尿剂、抗痉挛药、子宫松弛剂 (terine relaxant)、抗肥胖药、促红细胞生成药、平喘药、咳嗽抑制剂、化痰药、DNA 和基因改变药及其组合。

[0048] 所构思的用于本发明的医药活性组分的实例包括抗酸剂、 H_2 -拮抗剂和镇痛药。例如,可单用碳酸钙成分或与氢氧化镁和 / 或氢氧化铝结合来制备抗酸剂。此外,抗酸剂可以与 H_2 -拮抗剂组合使用。

[0049] 镇痛药包括阿片和阿片衍生物,例如羟考酮(可作为 **Oxycontin®** 获得)、布洛芬、阿司匹林、对乙酰氨基酚及其组合,可以任选地包含咖啡因。

[0050] 在本发明中所使用的其他优选活性组分的其他优选药物包括:抗腹泻剂例如易蒙停 (immodium AD)、抗组胺药物、镇咳药、解充血药、维生素和呼吸清新剂。在本发明的膜组合物中可以包含单独使用或组合使用的用于感冒、疼痛、发热、咳嗽、充血、流涕和过敏的普通药物,例如对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、右美沙芬、盐酸伪麻黄碱和苯海拉明。

[0051] 另外所构思的用于本文的是抗焦虑药,例如阿普唑仑(可以 **Xanax®** 获得);抗精神病药例如氯氮平(可作为 **Clozaril®** 获得)和氟哌啶醇(可作为 **Haldol®** 获得);非类固醇抗炎药 (NSAID's) 例如双氯芬酸(可作为 **Voltaren®** 获得)和依托度酸(可作为 **Lodine®** 获得);抗组织胺药例如氯雷他定(可作为 **Claritin®** 获得)、阿斯咪唑(可作为 **Hismanal®** 获得)、萘丁美酮(可作为 **Relafen®** 获得)和氯马斯汀(可作为 **Tavist®** 获得);止吐药例如盐酸格拉司琼(可作为 **Kytril®** 获得)和大麻隆(可作为 **Cesamet®** 获得);支气管扩张剂例如 **Bentolin®**、硫酸沙丁胺醇(可作为 **Proventil®** 获得);抗抑郁药例如盐酸氟西汀(可作为 **Prozac®** 获得)、盐酸舍曲林(可作为 **Zoloft®** 获得)和盐酸帕罗西汀(可作为 **Paxil®** 获得);抗偏头痛药例如

Imigra®; ACE-抑制剂例如依那普利拉(可作为**Vasotec®**获得)、卡托普利(可作为**Capoten®**获得)和赖诺普利(可作为**Zestril®**获得);抗阿尔茨海默氏剂例如尼麦角林;以及CAH-拮抗剂例如硝苯地平(可作为**Procardia®**和**Adalat®**获得)和盐酸维拉帕米(可作为**Calan®**获得)。

[0052] 勃起功能障碍治疗剂包括但不限于用于促进血液向阴茎流动和用于影响自主神经活性(例如,增强副交感神经(胆碱能)和降低交感神经(肾上腺能)活性)的药。有用的非限制性药包括西地那非(例如,**Viagra®**)、他达拉非(例如,**Cialis®**)、伐他那非、阿扑吗啡(例如,**Uprima®**)、育亨宾盐酸盐(例如,**Aphrodyne®**)和前列地尔(例如,**Caverject®**)。

[0053] 所构思的用于在本发明中使用的流行的H₂-拮抗剂包括西咪替丁、盐酸雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁、乙溴替丁、咪芬替丁、罗沙替丁、必沙替丁和罗沙替丁。

[0054] 活性抗酸剂成分包括但不限于以下成分:氢氧化铝、二羟基氨基乙酸铝、氨基乙酸、磷酸铝、双羟基铝碳酸钠、碳酸氢盐、铝酸铋、碳酸铋,碱式碳酸铋、碱式没食子酸铋、碱式硝酸铋、碱式水杨酸铋、碳酸钙、磷酸钙、柠檬酸根离子(酸或盐)、氨基乙酸、水合硫酸铝镁、镁加铝、硅酸镁铝、碳酸镁、甘氨酸镁、氢氧化镁、氧化镁、三硅酸镁、奶固形物、磷酸二氢钙铝或磷酸氢钙铝、磷酸三钙、碳酸氢钾、酒石酸钠、碳酸氢钠、硅酸镁铝、酒石酸和盐。在本发明中所使用的药物活性组分可以包括但不限于变应原或抗原,例如来自草、树或豚草的植物花粉;动物皮屑,其是从猫和其他毛皮动物的皮肤和头发中脱落的小鳞片;昆虫,例如室内尘螨、蜜蜂和黄蜂;以及药物,例如青霉素。

[0055] 还可以向膜中加入抗氧化剂以防止活性组分的降解,特别是在活性组分是光敏材料的情况下。

[0056] 美容活性剂可以包括呼吸清新化合物(例如薄荷醇)、其他香精或香料、特别是那些用于口腔卫生的化合物以及用于牙齿和口腔清洁的活性组分(如季铵碱)。可以利用风味增强剂像酒石酸、柠檬酸、香草醛或类似物来增强口味的效果。

[0057] 在制备膜的过程中还可以使用颜色添加剂。这样的颜色的添加剂包括食物色素、药物和美容色素(FD&C)、药物和美容色素(D&C),或者外用药物和美容色素(外用D&C)。这些色素他们的对应的色淀是染料以及某些天然的和衍生的着色剂。色淀是吸附在氢氧化铝上的染料。着色剂的其他实例包括已知的偶氮染料、有机或无机颜料或天然来源的着色剂。无机颜料是优选的,例如氧化物或铁或钛,所加入的这些氧化物的浓度在占有所有组分的重量的约0.001%至约10%的范围内,并且优选地在约0.5%至约3%的范围内。可从天然的和合成的调味液体中选择香料。这样的试剂的说明性列表包括挥发油、合成调味油、调味芳香剂、油、液体、油树脂或来自植物(叶、花、果实、茎及其组合)的提取物。实例的非限制性代表性的列表包括薄荷油;可可;柑橘(例如,柠檬、橙、葡萄、酸橙和柚子)油;以及包括苹果、梨、桃、葡萄、草莓、覆盆子、樱桃、李子、菠萝、杏的水果香精或其他水果调味剂。

[0058] 可以添加含有调味剂的膜以提供热的或冷的风味饮料或汤。这些调味剂包括但不限于茶和汤调味剂如牛肉和鸡肉。

[0059] 其他有用的调味剂包括醛类和酯类,例如苯甲醛(樱桃、杏仁);柠檬醛,即 α -柠

檬醛（柠檬、酸橙）；橙花醛，即 β -柠檬醛（柠檬、酸橙）；癸醛（橙、柠檬）；C-8 醛（柑橘类水果）；C-9 醛（柑橘类水果）；C-12 醛（柑橘类水果）；甲基苯基醛（樱桃、杏仁）；2,6-二甲基辛醇（绿色水果）和 2-十二碳烯醛（柑橘、橘子）及其组合等。

[0060] 本发明的膜产品能够容纳大范围量的活性成分。所述膜能够提供精确的剂量（由膜的尺寸和在原来的聚合物/水组合中的活性组分的浓度决定），而与所需剂量是高还是非常低无关。因此，根据引入到膜中的活性组分或药物组成的类型，活性组分的量可以高达约 300mg，优选至多约 150mg 或低至微克范围，或其间的任意量。

[0061] 在本发明中所使用的甜味剂可以从以下非限制性列表中选择：葡萄糖（玉米糖浆）、右旋糖、转化糖、果糖及其组合；糖精及其各种盐，例如钠盐；二肽甜味剂，例如阿斯巴甜；二氢查耳酮化合物，甘草甜；甜叶菊（甜菊苷）；蔗糖的氯衍生物，例如三氯半乳糖；糖醇例如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇等等。还可以考虑的是氢化淀粉水解产物和合成甜味剂 3,6-二氢-6-甲基-1-1-1,2,3-三噻嗪-4-酮-2,2-二氧化物，特别是钾盐（安赛蜜）以及钠盐和钙盐，以及天然强化甜味剂，例如罗汉果。还可以使用其他甜味剂。

[0062] 本发明的膜产品和方法非常适合用于高效力低剂量药。这是通过膜的高度一致性实现的。因此，低剂量药，特别是活性组分的更有效的外消旋混合物是期望的。所述聚合物可以是水溶性的、水可溶胀的、不溶于水的或者可以是一种或更多种水溶性的、水可溶胀的或水不溶性的聚合物的组合。聚合物可以包括纤维素或纤维素衍生物。有用的水溶性聚合物的具体实例包括但不限于：聚环氧乙烷（PEO）、支链淀粉、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟乙基纤维素（HPC）、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、藻酸钠、聚乙二醇、黄原胶、黄蓍胶、瓜尔胶、金合欢胶、阿拉伯树胶、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧基乙烯基共聚物、淀粉、明胶及其组合。有用的水不溶性聚合物的具体实例包括但不限于：乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯及其组合。

[0063] 如本文所使用的短语“水溶性聚合物”及其变体指的是其至少部分溶于水，并且期望完全或显著地溶于水或者吸收水的聚合物。吸收水的聚合物通常被称为水溶胀性聚合物。对本发明有用的材料可以是在室温和其他温度（例如，超过室温的温度）下是水溶性的或水可溶胀的。此外，该材料在压力小于大气压力下可以是水溶性的或水溶胀性的。期望的是，水溶性聚合物是具有至少 20 重量百分比水分吸收量的水溶性或水可溶胀的聚合物。具有水的吸收量为 25 或更大的重量百分比的水溶胀性聚合物也是有用的。期望本发明的由这样的水溶性聚合物形成的膜或剂型是足够地水溶性的以在与体液接触时可溶解。

[0064] 对引入到本发明的膜中有用的其他聚合物包括可生物降解的聚合物、共聚物、嵌段聚合物及其组合。在已知的有用的聚合物或聚合物类中符合上述标准的是：聚（乙醇酸）（PGA）、聚（乳酸）（PLA）、聚二氧六环酮、聚草酸酯、聚（ α -酯）、聚酞、聚乙酸酯、聚己内酯、聚（原酸酯）、聚氨基酸、聚氨基碳酸酯、聚氨酯、聚碳酸酯、聚酰胺、聚（氰基丙烯酸烷基酯）及其混合物和共聚物。另外的有用聚合物包括 L-乳酸和 D-乳酸的立体聚合物、双（对羧基苯氧基）丙烷酸和癸二酸的共聚物、癸二酸共聚物、己内酯的共聚物、聚（乳酸）/聚（乙醇酸）/聚乙二醇共聚物、聚氨酯和聚（乳酸）的共聚物、聚氨酯和聚（乳酸）的共聚物、 α -氨基酸的共聚物、 α -氨基酸和己酸的共聚物、 α -苄基谷氨酸和聚乙二醇的共聚物、琥珀酸酯和聚（二醇）的共聚物、聚磷腈、聚羟基烷酸酯及其混合物。考虑二元和三元

系统。

[0065] 其他具体的有用的聚合物包括以 Medisorb 和 Bidel 商标销售的那些。Medisorb 材料由特拉华州威尔明顿的杜邦公司在市场销售,并且一般被标识为含有“丙酸的 2- 羟基 - 聚合物和羟基乙酸的羟基 - 聚合物”的“丙交酯 / 乙交酯共聚物”。四种这样的聚合物包括丙交酯 / 乙交酯 100L,被认为是 100% 的丙交酯,熔程为 338° F 至 347° F (170°C 至 175°C);丙交酯 / 乙交酯 100L,被认为是 100% 的乙交酯,熔程为 437° F 至 455° F (225° 至 235°C);丙交酯 / 乙交酯 85/15,被认为是 85% 丙交酯和 15% 的乙交酯,熔程为 338° F-347° F (170°C 至 175°C);和丙交酯 / 乙交酯 50/50,被认为是 50% 的丙交酯和 50% 的乙交酯,熔程为 338° F-347° F (170°C 至 175°C)。

[0066] Bidel 材料代表一类具有不同化学性质的多种聚酐。

[0067] 尽管可以使用多种不同的聚合物,但期望对聚合物进行选择以使混合物在干燥之前具有期望的粘性。例如,如果活性组分或其他组分在所选择的溶剂中不溶,则期望将提供较大粘性的聚合物以帮助保持一致性。另一方面,如果组分溶于该溶剂,则优选可以提供具有较小粘性的聚合物。

[0068] 聚合物在影响膜粘性上具有重要作用。粘性是液体的一种特性,其控制活性组分在乳液、胶体或悬浮液中的稳定性。通常基质的粘性为从约 400cps 至约 100000cps,优选地从约 800cps 至约 60000cps,并且最优选地是从约 1000cps 至约 40000cps。期望的是成膜基质的粘性在干燥过程开始后迅速增加。

[0069] 可以根据基质中的其他成分基于所选择的活性组分来调节粘性。例如,如果组分不溶于所选择的溶剂,则可以选择合适的粘性以防止组分沉淀,沉淀对所得的膜的一致性会有不利的影响。可以以不同的方法调节粘性。为了增加膜基质的粘性,可选择具有较高分子量的聚合物或者加入交联剂,例如钙盐、钠盐和钾盐。还可以通过调节温度或添加增加粘性的组分来调节粘性。增加粘性或稳定乳液 / 悬浮液的组分包括高分子量的聚合物和多糖以及树胶,其中包括但不限于藻酸盐、角叉菜胶、羟丙基甲基纤维素、刺槐豆胶、瓜尔胶、黄原胶、葡聚糖、阿拉伯树胶、结冷胶及其组合。

[0070] 还已经观察到,当单独使用时通常需要增塑剂以获得柔性膜的某些聚合物,在没有增塑剂的情况下也可以组合,并且也实现了柔性膜。例如,当组合使用 HPMC 和 HPC 时,提供用于制造和储存的具有适当塑性和弹性的柔性的强膜。不需要加入增塑剂或多元醇来实现柔性。

[0071] 此外,在单独使用聚环氧乙烷 (PEO) 或将聚环氧乙烷 (PEO) 与亲水性纤维素类聚合物组合使用的情况下,实现了柔性的强膜。不需要添加增塑剂或多元醇来实现柔性。用于与 PEO 组合的合适的纤维素聚合物的非限制性实例包括 HPC 和 HPMC。PEO 和 HPC 基本上没有凝胶化温度,而 HPMC 具有 58°C 至 64°C 的凝胶化温度 (可从 Dow Chemical 公司获得的 Methocel EF)。而且,即使在基本不含有机溶剂的情况下这些膜也具有足够的柔性,可以去除有机溶剂而不损害膜的性质。因此,如果没有溶剂存在,则在膜中没有增塑剂。PEO 基膜还呈现好的抗撕裂性,很少或没有卷曲,并且当聚合物组分中包含适当水平的 PEO 时,PEO 基膜还呈现快的溶解速率。

[0072] 为了实现期望的膜特性,可以改变聚合物成分中 PEO 的水平和 / 或分子量。修改 PEO 含量会影响特性例如抗撕裂性、溶解速率和粘附趋势。因此,用于控制膜特性的一种方

法是改变 PEO 含量。例如,在一些实施方案中快速溶解的膜是期望的。通过修改聚合物组分的含量,可以实现所期望的溶解特性。

[0073] 根据本发明,期望在聚合物组分中 PEO 在约 20 重量%至 100 重量%的范围内。在一些实施方案中,期望 PEO 的量在约 1mg 至约 200mg 的范围内。亲水性纤维素聚合物在约 0 重量%至约 80 重量%的范围内,或者与 PEO 的比例为至多约 4:1,并且期望为约 1:1 的比例。

[0074] 在一些实施方案中,期望改变 PEO 水平以促进某些膜性能。为了获得具有高抗撕裂性和快的溶解速率的膜,期望在聚合物组分中 PEO 的水平为约 50%或更高。为了实现防止粘连,即,防止膜附着于上颚,期望 PEO 水平为约 20%至 75%。然而,在一些实施方案中,可能期望附着于上颚,如用于向动物或儿童施药。在这样的情况下,可以使用较高水平的 PEO。更具体地,根据预期的用途可以控制膜的结构完整性和溶解性,使得膜可以附着至粘膜并且容易地被去除,或者更牢固地并且难以去除地附着。

[0075] 还可以改变 PEO 的分子量。可以期望高分子量(例如,约 400 万)的 PEO 以增加膜的粘膜粘性。更期望的是,PEO 的分子量的范围可为约 100000 至 900000,更期望的为约 100000 至 600000,最期望的为约 100000 至 300000。在一些实施方案中,可能期望的是在聚合物成分中将高分子量(600000 至 900000)的 PEO 与低分子量(100000 至 300000)的 PEO 组合。

[0076] 例如,可以通过将少量的高分子量的 PEO 与较大量的较低分子量的 PEO 组合来实现某些膜特性,例如快的溶解速率和高抗撕裂性。期望的是,在 PEO 共混聚合物组分中,这样的组合物包含约 60%或更高水平的低分子量的 PEO。

[0077] 为了平衡防止粘连、快的溶解速率和良好的抗撕裂性的特性,期望的膜组合物可以包含约 50%至 75%的低分子量的 PEO,任选地与少量的较高分子量的 PEO 组合,聚合物组分的其余部分包含亲水性纤维素聚合物(HPC 或 HPMC)。

[0078] 期望的是,本发明的膜包含聚环氧乙烷(PEO)、羟丙基甲基纤维素或其组合。

[0079] 本发明的包装件和袋的层可以包括任意合适的包装材料。期望的是,低密度聚乙烯(LDPE)和/或乙烯丙烯酸可以是包装材料中的产品接触层。一旦形成膜条带并将其切成合适的期望尺寸,就对膜条带进行包装。膜条带的包装有助于将膜条带保持在受控的环境中,以保持膜条带和活性组分的含量的完整性。期望的是,单独的包装件容纳一个单一的膜条带并且被密封,使得膜条带不暴露于外部环境。通常,膜条带包装件由箔、聚合物材料或者箔和聚合物材料的组合物制成。在一些实施方案中,包装件由至少一个层合箔制成,其中所述箔与聚合物材料层合。所述包装件能够被用户通过一种或多种已知的方法(包括例如,撕裂槽口、穿孔或通过使用工具(例如,剪刀或其他刀片))打开。

[0080] 图 6 中示出了适于本发明的代表性包装件。图 5 中示出了在制造包装件中所使用的包括外表面 20A 和底表面 20B 的顶层 20 以及包括外表面 30A 和底层 30A 的底层 30。如图 6 所示,包装 10 包括顶层 20 和底层 30。顶层 20 包括暴露于外部环境的外表面 20A 以及与包装件 10 的内袋 40 接触的内表面 20B。底层 30 还包括暴露于外部环境的外表面 30A 以及与包装件的内袋 40 接触的内表面 30B。膜条带 50 包含在包装件 10 的内袋 40 内。包装件 10 可以沿任意方向定向,但为了便于说明,图 6 示出了顶表面 20 之下的底层 30,使得膜条带 50 位于底层 30 的内表面 30A 上。应当理解的是,在一些实施方案中,膜条带 50 可

以与顶层 20 的内表面 20A 至少部分地接触。因为膜条带 50 与包装件 10 的内表面 20A、30A 接触或者可以与包装件 10 的内表面 20A、30A 接触,所以包装件 10 的内表面 20A、30A 应该由相对于膜条带 50 呈惰性的一种或多种材料制成。形成包装件 10 的内表面 20A、30A 的材料应不能与膜条带 50 反应从而以材料的方式影响膜条带 50。

[0081] 在将膜条带切割成合适的期望尺寸之后,将其放置在包装件 10 的内表面 30A 上,然后围绕膜条带 50 封闭并且密封包装件 10。膜条带 50 可以在包装件 10 中保留延长的时间段,并且可以在包装件 10 内保持几天、几周、几个月、甚至几年。在一些实施方案中,包装件 10 适于容纳膜条带 50 至少 1 周,或至少 1 个月,或至少 6 个月,或至少 1 年而不对膜条带 50 造成有害的损坏。在一些实施方案中,膜条带 50 在包装件 10 中合适地保留约 1 个月至约 2 年而没有有害的损坏。在一些实施方案中,膜条带 50 在包装件 10 中合适地保留约 1 个月至约 2 年而没有有害的损坏。

[0082] 在一些实施方案中,在制造阶段期间,可以在包装件的内表面上直接地形成膜。在这样的实施方案中,以比包装件的尺寸小的期望尺寸形成膜条带。

[0083] 当用户想要使用膜条带时,用户打开包装件并取出膜条带。重要的是,膜条带不粘附至或附着至包装件的内表面,以使得能够容易地移出膜条带。然而,除了容易移出膜条带之外,本发明人已经发现包装件的内表面应由耐受在膜条带中形成应力破裂的材料制成。当膜条带由易受应力破裂影响的一种或者多种聚合物材料制成时尤其如此。如下面将要讨论的,包装件的内表面期望由具有低表面能的一种或多种材料制成。另外,内表面可以相对于容纳在包装件中的膜条带具有较低的表面粘性。另外,或者在可替换的实施方案中,内表面可以具有较低的均方根表面粗糙度,如在 100 平方微米的样品尺寸规模下测量的。下面讨论这些特性中的每一个特性。

[0084] 当在膜产品中使用某些聚合物时,膜的应力破裂特别明显。这样的聚合物包括那些实质上是高度结晶的或者可以变得高度结晶的聚合物。引起应力破裂的一种特别显著的聚合物是聚环氧乙烷 (PEO)。然而,聚合物材料(例如 PEO)提供给膜产品许多优点,因而在形成膜的过程中期望使用 PEO 和类似材料,或者单独使用或者与其他聚合物组分组合使用。例如,PEO 可以与纤维素材料(例如, HPC 或 HPMC)组合使用。遗憾地是,已经发现当用户想要使用膜时,PEO 由于往往造成应力破裂而引起许多问题。因此,在制备和包装膜条带期间应该采取某些措施。一项这样的措施是使用包括由将减小应力破裂的可能性的一种或多种材料制成的内表面的包装材料。期望的材料包括具有以下特征中至少之一的那些材料,所述特征包括:包装件的内表面由具有低表面能的一种或多种材料制成;对被容纳在包装件中的膜条带,内表面具有低的表面粘性;以及内表面具有较低的均方根表面粗糙度,如在 100 平方微米的样品尺寸规模下测量的。

[0085] 本发明人已经注意到,包括作为膜中的唯一的聚合物材料或者作为膜中聚合物材料之一的 PEO 的膜可能经受应力破裂。即使在许多不同的包装材料上这样的膜也已经经受应力破裂。应力破裂是不希望的,因为应力破裂具有不吸引人的外观,从而使膜条带的用户怀疑其完整性和有效性。本发明人已经注意到,包括 PEO 作为聚合物组分的膜往往附着至多种包装材料,从而导致当包装件被打开时观察到更多的应力破裂。验证膜中显著的应力破裂的一种这样的包装材料是具有由乙烯丙烯酸制成的内表面的材料。由这样的包装材料制备的膜中多达 63%验证了应力破裂。

[0086] 然而, 本发明人已经发现, 可以形成包括作为聚合物成分的实质上是高度结晶的或者可以变得高度结晶的聚合物的膜, 而当储存在由具有较低的表面能、具有较低的表面粘性或具有较低的表面粗糙度的材料制成的包装材料上时没有应力破裂。可以通过水接触角测试测量产品的表面能。期望的表面能为约 100 度或者更大, 如通过水接触角测试所测量。

[0087] 可以利用负载框和包装带通过剥离力测试测量表面粘性。利用这样的测试, 所期望的表面具有小于约 0.25lbf 并且更期望的小于约 0.20lbf 的平均剥离力。最终, 可以通过原子力显微镜在 100 平方微米的样品尺寸水平下测量表面的 RMS 粗糙度。在 100 平方微米的样品尺寸水平下, 包装材料的期望的表面的 RMS 粗糙度应小于约 800nm, 并且期望地小于约 700nm。

[0088] 具有较低表面能的一种这样的包装材料包括由低密度聚乙烯 (LDPE) 制成的材料。当包装件的内表面是由包括 LDPE 的材料制成时, 发现膜条带具有减少的或消除的应力破裂。这样的内表面具有如通过水接触角测试的约 100 度或者更大的表面能, 如通过剥离力测试所测量的约 0.25lbf 或更小的表面粘性, 以及通过原子力显微镜在 100 平方微米的样品尺寸水平下所测量的约为 800nm 或更小的表面 RMS 粗糙度。

[0089] 期望的是, 在约 25°C 至约 30°C 的温度下储存约三个月后, 在本发明的包装件中所储存的膜条带中小于 10% 呈现应力破裂。

[0090] 利用原子力显微镜 (AFM) 测量表面粗糙度。完成 AFM 扫描, 其中对每个膜扫描三次 (一次 100 μm^2 、一次 25 μm^2 和一次 5 μm^2)。随着扫描尺寸的降低, 图像的横向分辨率增加, 使得小的扫描尺寸辨认出较小的特征。

[0091] 通过利用微吸管在膜上施加 5 微升的纯净水滴来执行水接触角测试。采集每个液滴的图像并利用图像处理来获得每个液滴的表面的形状, 并且对该数据进行处理以计算接触角。

[0092] 利用施加至样品膜的包装带执行剥离测试。测试样品 1 英寸宽。通过由 MTS 系统公司制造的 MTS 负载框 (拉伸测试仪) 的夹子夹紧带和基板膜的端。测试以 2 英寸每分钟的速度进行。随着试样端被牵引, 负载上升直到样品被撕下并且逐渐剥离。一旦剥离开始, 根据包装带与基板膜之间的局部接合力, 负载是可变化的。在中等的开口长度之后数据变得更加稳定, 并且在 0.75 英寸至 1.75 英寸的开口距离对测试数据进行求平均。

[0093] 在一些实施方案中, 添加剂可以任选地包含在本发明的薄膜中, 以帮助改善膜结构中的内部应力。这样的添加剂可以包括例如, 表面活性剂、增塑剂以及维生素 E、TPGS 及其组合。这样的添加剂可以以任意合适的量存在。这样的添加剂的合适量包括膜的例如约 1 重量% 至约 50 重量% 或更高。在一些实施方案中, 增塑剂可以以膜的约 5 重量% 至约 30 重量% 的量存在。在一些实施方案中, 增塑剂可以以膜的约 2 重量% 至约 30 重量% 的量存在。在一些实施方案中, 增塑剂可以以膜的约 5 重量% 的量存在。

[0094] 通过在形成包装阶段采取了某些措施, 本发明还降低了应力破裂的趋势和可能性。

[0095] 在一些实施方案中, 可以对膜进行退火以在膜被储存在包装件或袋之前减少或基本减少膜中的应力破裂。在一些实施方案中, 在 40°C 至 90°C 的温度下对膜进行退火。在一些实施方案中, 以 0.5 分钟至 60 分钟的时间对膜进行退火。

[0096] 在一些实施方案中, 通过从基板移除膜、对所述膜进行退火并且将所述膜重绕在基板上对所述膜进行退火。在一些实施方案中, 在 40°C 至 90°C 的温度下对膜进行退火。在一些实施方案中, 以 0.5 分钟至 60 分钟的时间对膜进行退火。在一些实施方案中, 在包装件中 3 周之后膜是完整无裂纹的。

[0097] 在一些实施方案中, 在包装件中 2 个月之后膜是完整无裂纹的。在一些实施方案中, 在包装件中 6 个月之后膜是完整无裂纹的。在一些实施方案中, 在包装件中 12 个月之后膜是完整无裂纹的。在一些实施方案中, 在包装件中 2 年之后膜是完整无裂纹的。在一些实施方案中, 在包装件中 3 年之后膜是完整无裂纹的。在一些实施方案中, 在包装件中 3 周之后膜是完整无裂纹的。在一些实施方案中, 在包装件中 2 个月之后膜是完整无裂纹的。在一些实施方案中, 在包装件中 6 个月之后膜是完整无裂纹的。在一些实施方案中, 在包装件中 12 个月之后膜是完整无裂纹的。在一些实施方案中, 在包装件中 2 年之后膜是完整无裂纹的。在一些实施方案中, 在包装件中 3 年之后膜是完整无裂纹的。

[0098] 在一些实施方案中, 可以对包括膜产品 (例如, 聚合物薄膜) 的包装件或袋进行退火以防止和 / 或减少膜中的应力破裂。在一些实施方案中, 通过将产品的密封袋放在退火炉中对包含产品的包装件或袋进行退火。可以对包装件或袋热退火任意的合适的时间长度, 包括约 0.5 分钟至约 120 分钟。可以在任意合适的温度 (包括约 40°C 至约 90°C) 下对包装件或袋进行退火。在一些实施方案中, 在 40°C 至 90°C 的温度下对所包装件的膜进行退火。

[0099] 期望地是, 在 70°C 下对本发明的包装件或袋进行退火 25 分钟。在一些实施方案中, 以约 0.5 分钟至约 60 分钟的时间对所包装件的膜进行退火。在一些实施方案中, 以约 0.5 分钟至约 60 分钟的时间对所包装件的膜进行退火。

[0100] 实施例

[0101] 实施例 1- 两种材料之间的比较测试

[0102] 利用负载框和包装带对两种材料进行了关于剥离力的测试。第一材料 (“材料 A”) 是具有由乙烯丙烯酸制成的表面的包装产品, 并且第二材料 (“材料 B”) 是具有由 LDPE 制成的表面的包装产品。图 1 示出了关于这两种材料的箔膜剥离测试结果。

[0103] 测试样品 1 英寸宽。通过 MTS 负载框的夹子夹紧带和基板膜的端。测试以 2 英寸每分钟的速度进行。随着试样端被牵引, 负载上升直到样品被撕下并且逐渐剥离。一旦剥离开始, 根据包装带与基板膜之间的局部接合力, 负载是可变化的。在中等的开口长度之后数据变得更加稳定, 并且在 0.75 英寸至 1.75 英寸的开口距离对测试数据进行求平均。

[0104] 然后, 在两种材料的表面上进行水接触角测试。通过利用微吸管在产品上施加 5 微升的液滴执行水接触角测试。采集每个液滴的图像并且利用图像处理来获得每个液滴的表面的形状, 并且对该数据进行处理以计算接触角。

[0105] 膜接触角结果表明, 具有由 LDPE 制成的表面的材料 B 表现出最高的接触角, 因此具有所测试的材料的最低的表面能。材料 A (具有由乙烯丙烯酸制成的表面) 的较高的表面能导致较好的润湿和对于其他材料 (例如, 膜条带) 粘至表面的较大的趋势。这再次与所观测到的膜条带往往粘至材料 A 的结果一致。在以下表 1 中示出了结果。

[0106] 表 1 膜接触角结果

[0107]

| 样品 | 接触角 (度) | | | | | |
|------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 材料 A | 95.6 | 95.4 | 88.9 | 89.2 | 88 | 89.3 |
| 材料 B | 100.7 | 104.7 | 106.8 | 109.5 | 109.2 | 106.3 |

[0108] 在两个膜上完成原子力显微镜 (AFM) 扫描以更深入地了解每个材料的物理结构。完成每个膜的三次扫描, 一次 $100 \mu\text{m}^2$ 、一次 $25 \mu\text{m}^2$ 和一次 $5 \mu\text{m}^2$ 。随着扫描尺寸的降低, 图像的横向分辨率增加, 使得小的扫描尺寸辨认出较小的特征。图 2 示出了膜的 AFM 表面 RMS 粗糙度。

[0109] 结果表明在 100 平方微米的相同的尺寸规模下材料 A 显示出最高的表面粗糙度, 比材料 B 粗糙高约 30%。这与材料 A 具有较高的表面能和至其他材料的较好的粘性的结果一致。然后随着剥离力测试、接触角测量和通过 AFM 的表面 RMS 粗糙度测量可以总结出数据, 这些数据均表明材料 A 包装材料具有较高的表面的粘性 (剥离力)、较高的表面能 (较低的接触角) 和在 100 平方微米样品尺寸规模的较高的表面 RMS 粗糙度。

[0110] 这些结果与所观测到的当打开检查时经常发现膜条带粘附至材料 A 的结果一致。认为, 这种粘附至材料 A 的趋势与在材料 A 包装中膜条带产生裂纹的趋势直接相关。所述结果还与所观测的膜条带很少被发现粘附至材料 B 并且当被包装在这种材料中时条带经历较少的应力破裂的结果一致。因为材料 B 具有较低的表面能和粗糙度, 所以当条带被包装进这种材料中时, 条带不倾向于粘附或随后裂开。

[0111] 实施例 2 - 比较测试

[0112] 制造均包含 PEO 作为聚合物组分的两批膜产品, 并将其包装在两个独立的包装材料中。第一包装材料包括由乙烯丙烯酸制成的内表面并且第二包装材料包括由 LDPE 制成的内表面。20 周后, 对这些批次进行关于应力破裂条带的检查。

[0113] 二十周之后, 第一批包装在乙烯丙烯酸包装件中的膜产品示出了 30.4% 的应力破裂, 第一批包装在 LDPE 包装件中的膜产品示出了 4.2% 的应力破裂。另外, 二十周之后, 第二批包装在乙烯丙烯酸包装件中的膜产品示出了 46.4% 的应力破裂, 第一批包装在 LDPE 包装件中的膜产品示出了 0% 的应力破裂。

[0114] 实施例 3-LDPE 包装材料的使用

[0115] 将其中每一批均包含 PEO 作为聚合物成分的五批膜材料包装在包含由 LDPE 制成的内表面的包装材料中并且以 36 个月稳定方案放置。在 25°C 或 30°C 下储存所述样品。在 36 个月结束的时候, 对样品进行关于应力破裂的检测。在以下表 2 中呈现了结果。

[0116] 表 2 不同温度条件下储存 36 个月之后的应力破裂

[0117]

| 批号 | 样品数 | 储存温度 ($^\circ\text{C}$) | 具有应力破裂的百分比 |
|----|-----|---------------------------|------------|
| 1 | 25 | 25 | 0% |
| 2 | 25 | 25 | 0% |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 3 | 25 | 25 | 0% |
| 4 | 25 | 25 | 0% |
| 5 | 25 | 25 | 0% |
| 1 | 25 | 30 | 0% |
| 2 | 25 | 30 | 0% |
| 3 | 25 | 30 | 0% |
| 4 | 25 | 30 | 0% |
| 5 | 25 | 30 | 0% |

[0118] 实施例 4-LDPE 包装材料的使用

[0119] 制造九批三种不同强度的膜（每一个均含有 PEO）并且将其包装在具有由 LDPE 制成的内表面的包装材料中。5 个月之后对膜进行关于应力破裂的检查。在以下表 3 中示出了结果。

[0120] 表 3 实验批次中应力破裂的发生率

[0121]

| 批次 | 具有裂纹的百分比 |
|----|----------|
| 1 | 0% |
| 2 | 0% |
| 3 | 0% |
| 4 | 0% |
| 5 | 0% |
| 6 | 0.67% |
| 7 | 0.20% |
| 8 | 0% |
| 9 | 0% |

[0122] 实施例 5 - 比较测试

[0123] 将十二批膜（每一个均包含 PEO 作为聚合物成分）包装在具有由乙烯丙烯酸制成的内表面的包装材料中，并且将三十三批包装在具有由 LDPE 制成的包装材料中。3 周之后对膜进行关于应力破裂的检查。然后利用 2 侧检验比较两组膜。在表 4 中示出了结果。

0.005 的 p 值表明数据集属于不同组膜的高概率。

[0124] 表 4 关于总体的测试结果

[0125]

| 包装材料 | | 缺陷率 |
|-------|-----|-------|
| 乙烯丙烯酸 | 平均值 | 8.38% |
| | SD | 6.3% |
| LDPE | 平均值 | 2.01% |
| | SD | 1.4% |
| P | | 0.005 |

[0126] 实施例 6 - 比较测试

[0127] 将来自 22 批的膜（均包含 PEO 作为聚合物成分）的样品包装在包括由乙烯丙烯酸制成的内表面的包装材料中，并且将来自 32 批的膜（均包含 PEO 作为聚合物成分）的样品包装在包括由 LDPE 制成的内表面的包装材料中。包装之后在不同的时间对膜进行检查。在图 3 中示出了数据。为了在早期时候更清楚地区分应力破裂的比率，第二线（图 4）示出了 60 天之后获得的数据。

[0128] 实施例 7

[0129] 将膜条带单独地包装在箔 /PET 层合的袋中。通过将产品的密封袋放置在 70°C 的退火炉中来对一些产品进行热退火 25 分钟。然后随着时间进行对产品进行关于应力破裂的检查。对于每一周（包装后）打开 2000 个样品并且进行检查。在表 5 中示出了结果。

[0130] 表 5 在退火膜和未退火膜中应力破裂的比较

[0131]

| | 2 周 | 3 周 | 4 周 |
|-----------|-------|-------|-------|
| 批次 A, 未退火 | 0.9% | 3.3% | 4.0% |
| 批次 A, 退火 | 0.00% | 0.00% | 0.00% |
| 批次 B, 未退火 | 1.0% | 8.4% | 5.7% |
| 批次 B, 退火 | 0.25% | 0.00% | 0.00% |

[0132] 根据表 5 中的数据，显然与退火产品（呈现基本无应力破裂或极少的应力破裂）相比，未退火材料一致地具有更多的应力破裂。

[0133] 实施例 8

[0134] 利用 Hinds 近红外双折射系统利用 1310 纳米的测量波长检查包装在箔 /PET 层合袋中的新的（1 周龄）和老的（3 个月龄）的单独的膜条带。这个波长惊人地示出了各向异性和各向同性的变化而其他的双折射工具和波长部分不能看到任何双折射。如根据比较在

图 7 中所示出的退火（顶：新，底：老）之前的 2D 双折射图与在图 8 中所示出的退火（顶：新，底：老）之后的 2D 双折射图明显的是在 70°C 处温和加热 1 小时惊人的导致了应力的完全减少。黄色区域和红色区域表明较高的内部应力而蓝色表明最低的应力。根据这个实验显然地是，在退火工艺之前老的膜和新的膜呈现内部应力并且热退火降低了新的样品和老的样品两者的内部应力。

[0135] 实施例 9

[0136] 根据本发明的膜被涂覆在基板上并且根据在美国专利第 7,425,292 号、第 7,666,337 号和第 7,357,8912 号中所公开的方法进行干燥。在撕裂之前、期间和之后，将膜连续地从基板上剥离，加热至退火温度，优选地 70°C（40°C 至 90°C 的范围）持续 10 分钟（0.5 分钟至 60 分钟的范围）并且重新卷绕在基板上。然后将膜进行切割并且在标准的包装机器上将膜包装在任意类型的包装材料中。

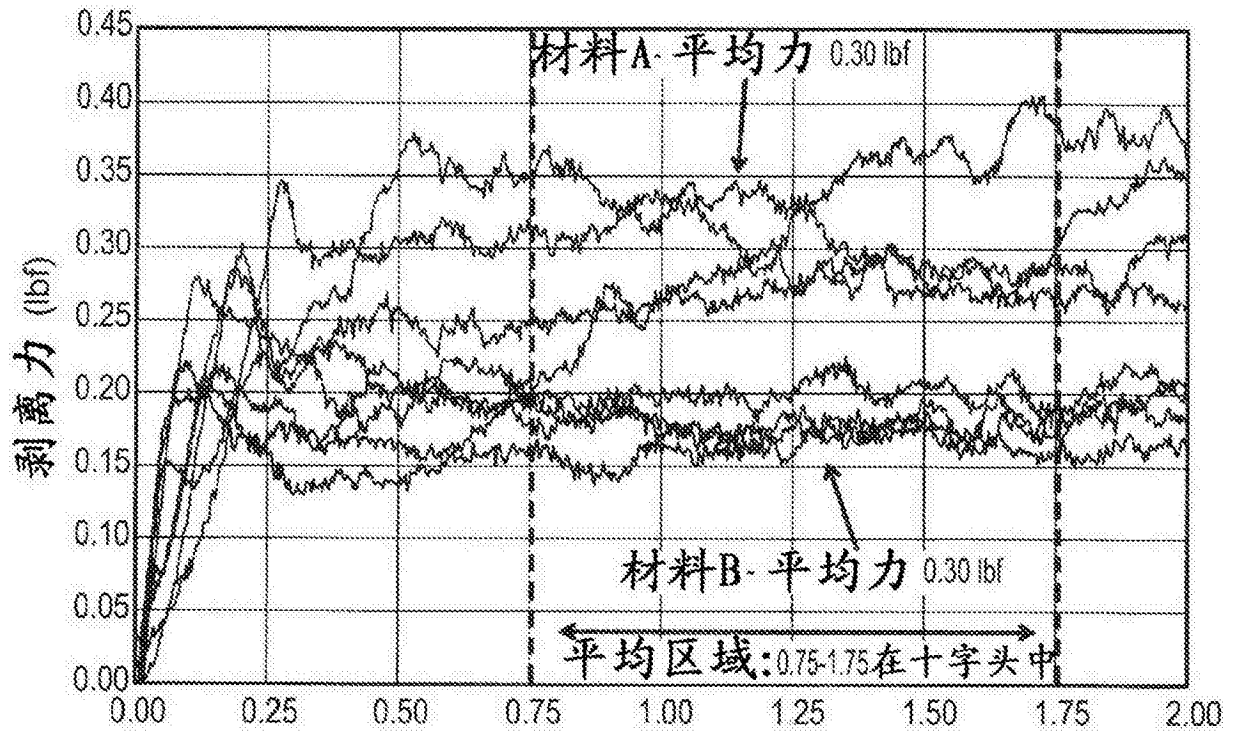


图 1

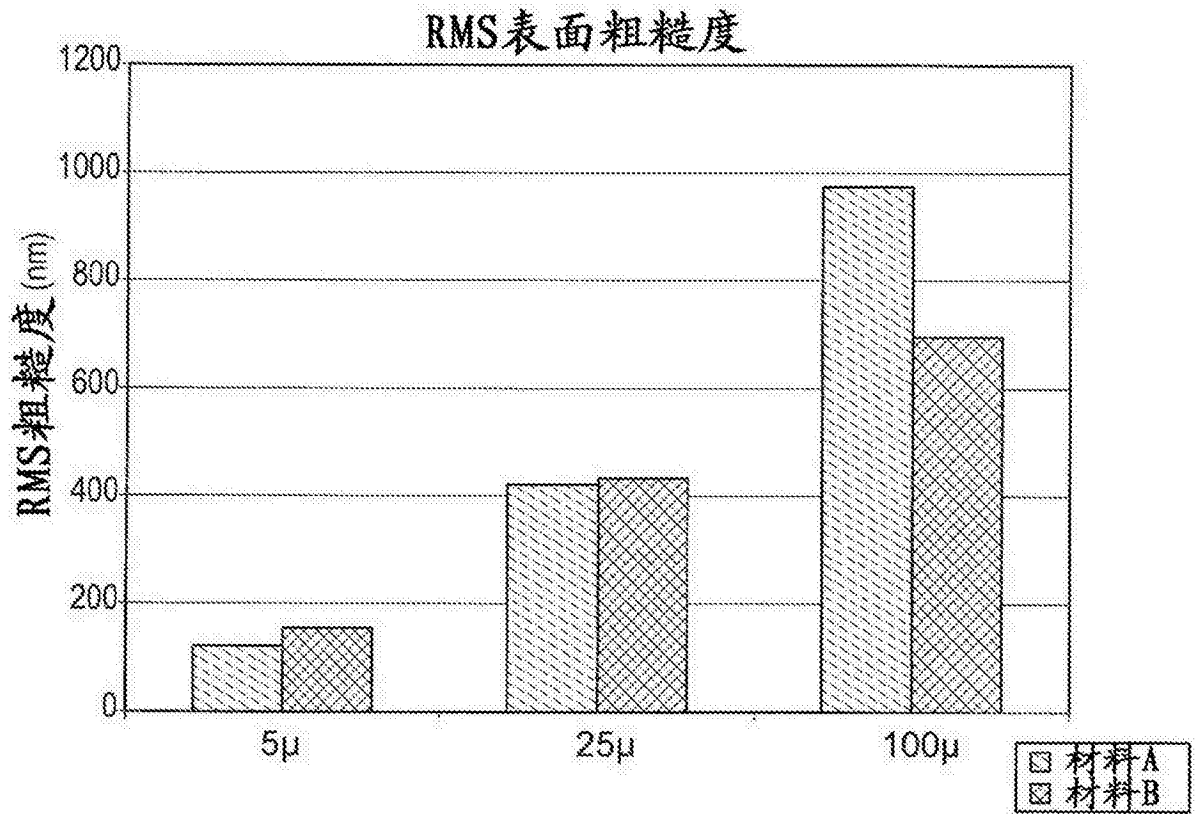


图 2

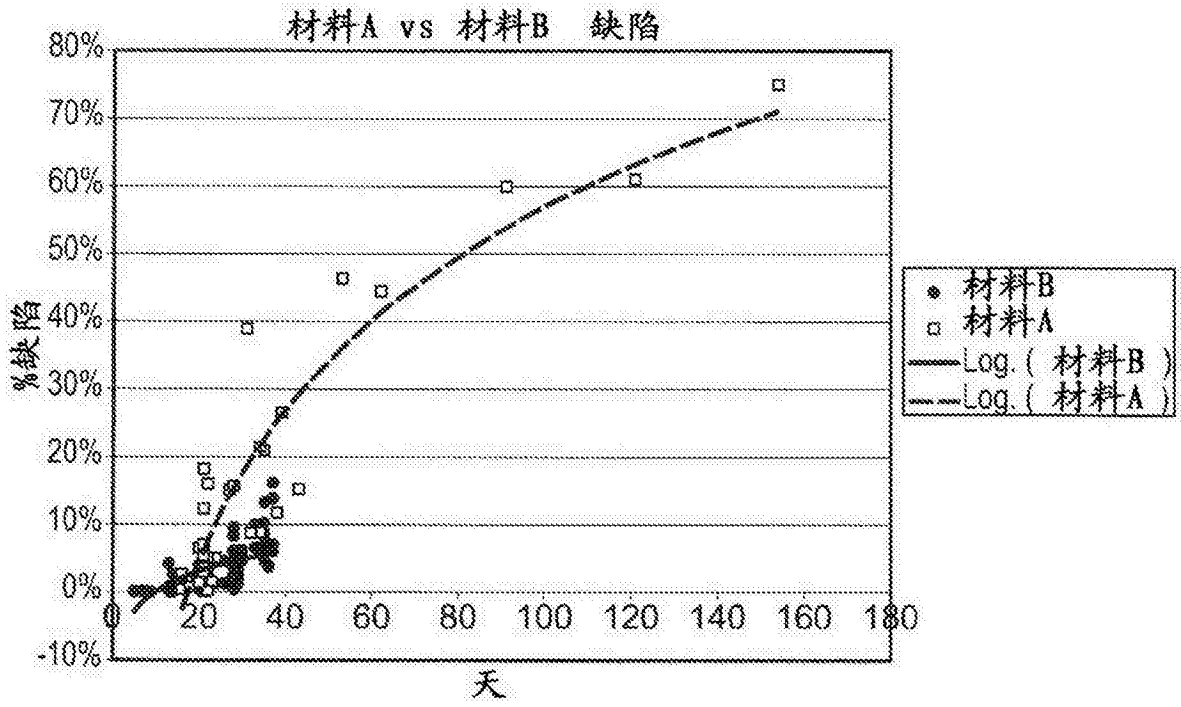


图 3

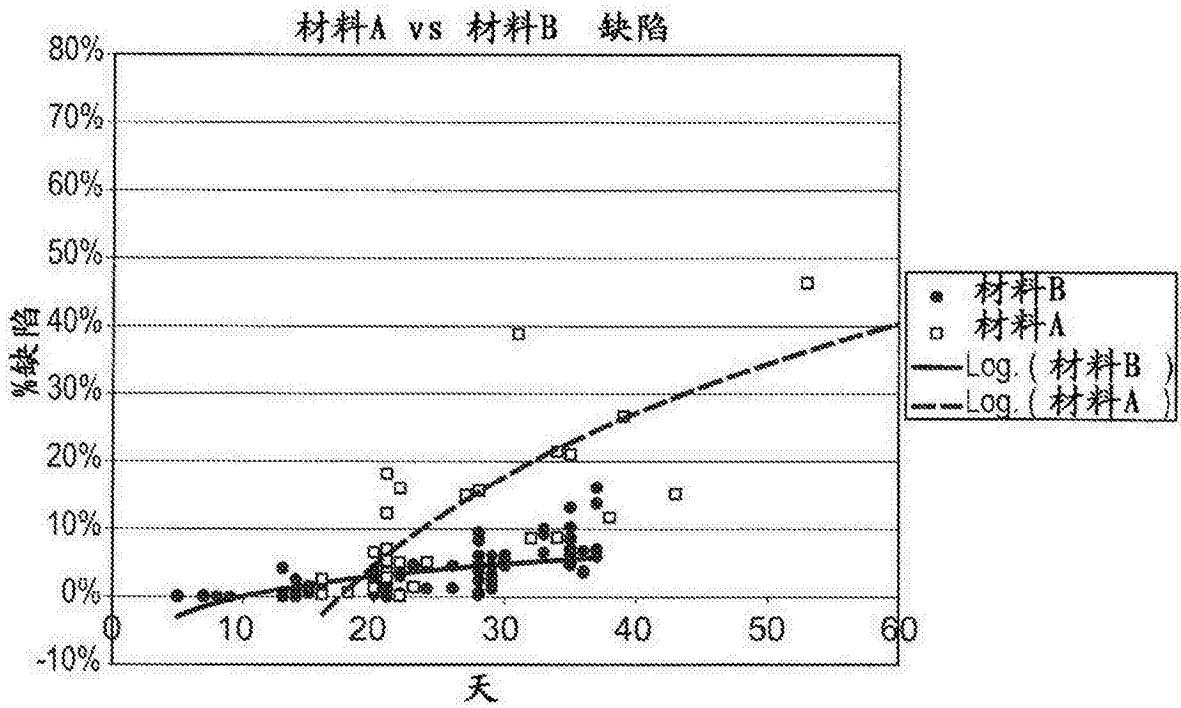


图 4

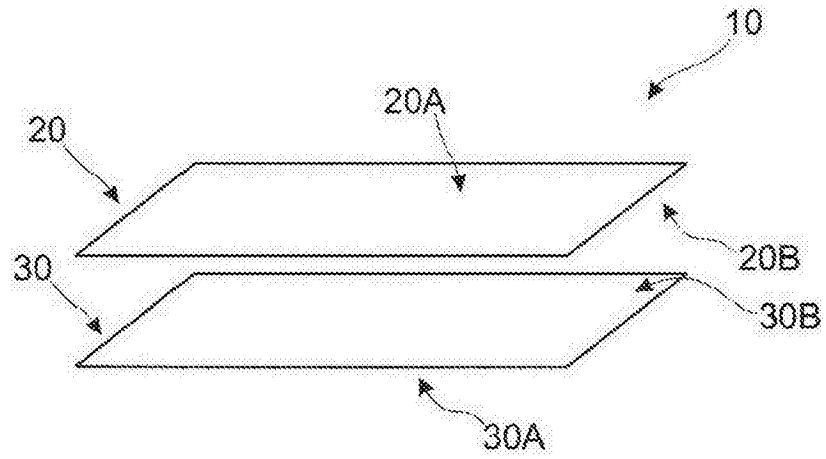


图 5

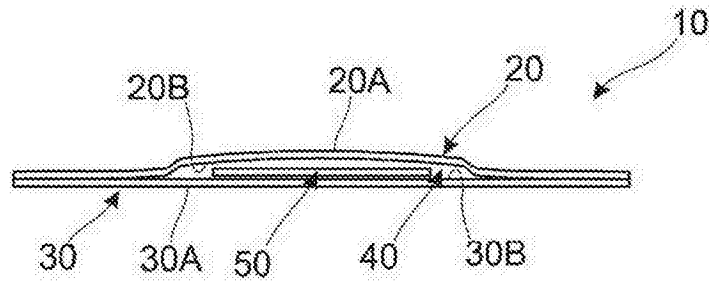


图 6

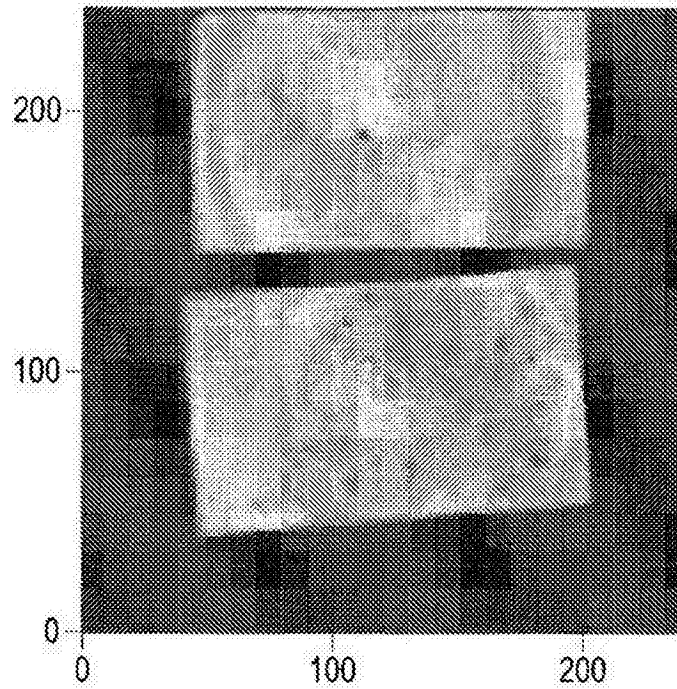


图 7

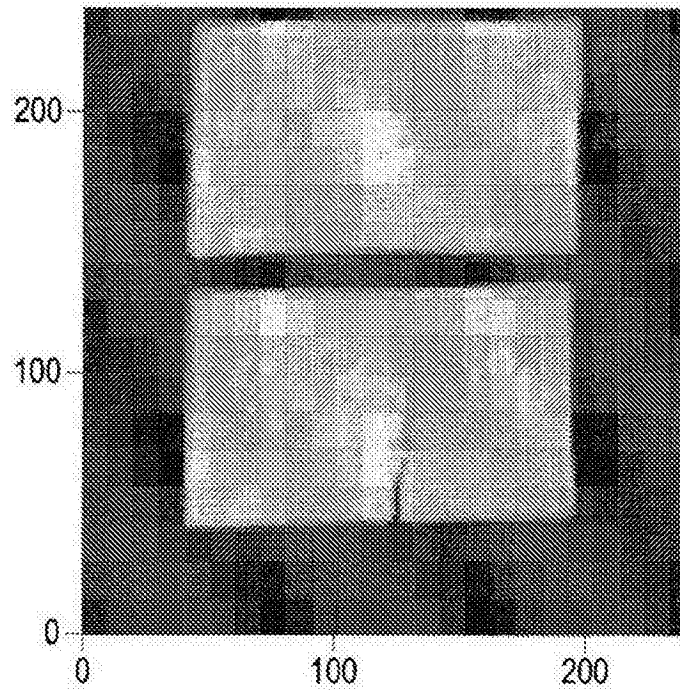


图 8