

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C08J 5/18 (2006.01)

C08L 5/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00810517.0

[45] 授权公告日 2006年4月19日

[11] 授权公告号 CN 1252154C

[22] 申请日 2000.7.18 [21] 申请号 00810517.0

[30] 优先权

[32] 1999. 7. 22 [33] EP [31] 99401849.7

[32] 2000. 5. 16 [33] EP [31] 00401333.0

[86] 国际申请 PCT/EP2000/006843 2000.7.18

[87] 国际公布 WO2001/007507 英 2001.2.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.17

[71] 专利权人 沃纳-兰伯特公司

地址 美国新泽西州莫里斯平原塔伯路  
201号

[72] 发明人 R·斯科特 D·卡德 何雄伟

审查员 贺芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 郭广迅

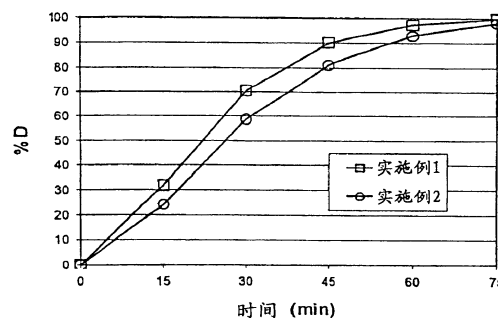
权利要求书4页 说明书11页 附图1页

[54] 发明名称

支链淀粉膜组合物

[57] 摘要

本发明涉及基于支链淀粉和固化体系的组合物，它用于药物、兽医、食品、化妆品或其它产品如包裹食品、肉冻或果冻用的膜，优选用于预定剂量配制剂如软或硬胶囊。该组合物优选进一步含有表面活性剂。通过使用本发明组合物的水溶液，在与普通的明胶胶囊同样的工艺条件范围内，由普通浸渍模塑方法生产硬支链淀粉胶囊。



1. 一种包括支链淀粉、固化体系、阳离子和一种或多种表面活性剂的成膜组合物。
2. 根据权利要求1的成膜组合物，其中阳离子选自 $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Li^+$ 、  
5  $NH_4^+$ 、 $Ca^{++}$ 和 $Mg^{++}$ 。
3. 根据权利要求1的成膜组合物，其中固化体系进一步包括至少一种螯合剂。
4. 根据权利要求3的成膜组合物，其中所述至少一种螯合剂选自  
10 乙二胺四乙酸，乙酸，硼酸，柠檬酸，葡糖酸，乳酸，磷酸，酒石酸，  
或它们的盐，偏磷酸盐，二羟基乙基甘氨酸，卵磷脂或 $\beta$ 环糊精。
5. 根据权利要求1-4中任何一项的成膜组合物，其中固化体系的含量是0.01wt% - 5wt%。
6. 根据权利要求1-4中任何一项的成膜组合物，其中固化体系包括水胶体。
- 15 7. 根据权利要求6的成膜组合物，其中固化体系的水胶体选自多糖。
8. 根据权利要求6的成膜组合物，其中固化体系的水胶体选自细胞外多糖。
9. 根据权利要求1-4中的成膜组合物，其中支链淀粉的含量是  
20 85wt% - 95wt%，和其中水的含量是5wt% - 15wt%。
10. 根据权利要求1-4中任何一项的成膜组合物，其中阳离子的含量低于5wt%。
11. 根据权利要求10中的成膜组合物，其中阳离子的含量为0.01wt% - 3wt%。
- 25 12. 根据权利要求10中的成膜组合物，其中阳离子的含量为0.5wt% - 2wt%。
13. 根据权利要求3或4的成膜组合物，其中螯合剂的含量低于5wt%。
14. 根据权利要求13的成膜组合物，其中螯合剂的含量为0.01wt%  
30 - 3wt%。
15. 根据权利要求13的成膜组合物，其中螯合剂的含量为0.5wt% - 2wt%。

16. 根据权利要求6的成膜组合物，其中固化体系的水胶体选自藻酸盐，琼脂树胶，瓜尔豆胶，刺槐豆胶，角叉菜胶，他拉胶，阿拉伯树胶，茄替胶，非洲栋树胶，黄耆胶，刺梧桐树胶，果胶，阿聚糖，黄原胶，洁冷胶，淀粉，魔芋葡苷聚糖，半乳甘露聚糖或海萝聚糖。
- 5 17. 根据权利要求6的成膜组合物，其中固化体系的水胶体选自黄原胶，艾西糖胶，洁冷胶，威兰胶，鼠李胶，红藻胶，琥珀酰聚糖，香紫苏聚糖，裂裨菌胶，罗望子胶，凝胶多糖或葡聚糖。
18. 根据权利要求6的成膜组合物，其中固化体系的水胶体选自洁冷胶或 $\kappa$ -角叉菜胶。
- 10 19. 根据权利要求1的成膜组合物，其进一步含有增塑剂或/和调味剂。
20. 根据权利要求1的成膜组合物，其进一步含有大约0%到10%的着色剂，基于组合物的重量。
21. 根据权利要求20的成膜组合物，其中所述着色剂或着色剂混合物选自偶氮类，喹诺酞酮类，三苯甲烷类，吡吨类或靛类染料，铁的氧化物或氢氧化物，二氧化钛或天然染料。
- 15 22. 根据权利要求21的成膜组合物，其中所述着色剂或着色剂的混合物选自专利蓝V，酸性亮绿BS，红2G，偶氮玉红，丽春红4R，苋菜红，D+C红33，D+C红22，D+C红26，D+C红28，D+C黄10，黄2G，FD+C黄5，FD+C黄6，FD+C红3，FD+C红40，FD+C蓝1，FD+C蓝2，FD+C绿3或亮黑BN。
- 20 23. 根据权利要求21的成膜组合物，其中所述着色剂或着色剂混合物选自炭黑，氧化铁黑，氧化铁红，氧化铁黄，二氧化钛，核黄素，胡萝卜素，花色素苷，姜黄，胭脂虫提取物，叶绿素，斑蝥黄，焦糖或甜菜苷。
- 25 24. 根据权利要求1的成膜组合物，其中所述表面活性剂选自十二烷基硫酸钠，二辛基磺基琥珀酸钠，氯化苄烷铵，苯索氯铵，溴棕三甲铵，脂肪酸糖酯，甘油单油酸酯，聚氧化乙烯山梨聚糖脂肪酸酯，聚乙烯醇，二甲基聚硅氧烷，脱水山梨糖醇酯类或卵磷脂。
- 30 25. 根据权利要求24的成膜组合物，其中表面活性剂的含量是0.01 - 3wt%，相对于支链淀粉的量。
26. 从根据权利要求1 - 25中任何一项的成膜组合物生产的用于农

用化学品、种籽、草本植物、副食品、染料、药物或调味剂的单位剂量形式的容器。

27. 根据权利要求26的容器，它是胶囊。

28. 根据权利要求27的容器，它是药物胶囊。

5 29. 根据权利要求26的容器，其中容器包括涂层。

30. 根据权利要求29的容器，其中所述涂层选自乙酸邻苯二甲酸纤维素，聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯，甲基丙烯酸明胶，羟丙甲纤维素酞酸酯，羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，羟烷基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，羟丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯或它们的混合物。

10 31. 根据权利要求29的容器，其中涂层包括表面活性剂。

32. 根据权利要求31的容器，其中所述涂层是在0.5到100微米范围内。

15 33. 根据权利要求31或32的容器，其中表面活性剂选自十二烷基硫酸钠，二辛基磺基琥珀酸钠，氯化苄烷铵，苯索氯铵，溴棕三甲铵，脂肪酸糖酯，甘油单油酸酯，聚氧化乙烯山梨聚糖脂肪酸酯，聚乙烯醇，二甲基聚硅氧烷，脱水山梨糖醇酯类或卵磷脂。

34. 根据权利要求26的容器，其中填充在容器内的产物可在低温下释放出来。

20 35. 根据权利要求34的容器，其中填充在容器内的产物可在室温下释放出来。

36. 包封在根据权利要求1-25中一项的成膜组合物中的胶囊片剂。

37. 包括可形成胶囊的两个半边的容器，其中该容器用根据权利要求1-25的组合物的一层或多层密封。

25 38. 根据权利要求37的容器，其中所述胶囊两半边利用液体熔合法密封。

39. 根据权利要求37或38的容器，其中所述胶囊是根据权利要求26到29中任一项的容器。

30 40. 根据权利要求37的容器，其中填充在容器内的产物可在低温下释放出来。

41. 根据权利要求40的容器，其中填充在容器内的产物可在室温下释放出来。

42. 用于制造胶囊的根据权利要求1-25中任何一项的成膜组合物的水溶液。

43. 根据权利要求42的水溶液，其包括相当于所述水溶液重量10-60wt%的支链淀粉。

5 44. 根据权利要求43的水溶液，其包括相当于所述水溶液重量15-40wt%的支链淀粉。

45. 根据权利要求42的水溶液，其包括相当于该水溶液重量0.01-5wt%。

10 46. 根据权利要求45的水溶液，其包括相当于该水溶液重量0.03-1.0wt%的固化剂。

47. 根据权利要求42的水溶液，其进一步包括其量低于3wt%，按水溶液的重量计。

48. 根据权利要求44的水溶液，其进一步包括其量为0.01-1wt%的阳离子，按水溶液的重量计。

15 49. 根据权利要求42的水溶液，其进一步包括其量低于3wt%的螯合剂，按水溶液的重量计。

50. 根据权利要求49的水溶液，其进一步包括其量为0.01-1wt%的螯合剂，按水溶液的重量计。

20 51. 根据权利要求42至50中任何一项的水溶液用于以浸渍模塑方法制造硬胶囊的用途。

52. 用普通硬明胶胶囊加工参数和设备以浸渍模塑方法从根据权利要求42-50中任何一项的支链淀粉水溶液中制备硬胶囊。

## 支链淀粉膜组合物

5 本发明涉及支链淀粉组合物，它用于药物、兽医、食品、化妆品或其它产品如包裹食品、肉冻或果冻用的膜，优选用于预定剂量配制剂如软或硬胶囊。

10 普通的硬胶囊是通过浸渍模塑方法用明胶制备的。该浸渍模塑方法是以热明胶溶液借助冷却的凝固能力为基础的。对于药物胶囊的工业制造，因为它的凝胶化、成膜和表面活性性质而使得明胶是最优选的。通过浸渍模塑方法制造硬胶囊的方法完全利用了它的凝胶化和成膜能力。典型的浸渍模塑方法包括以下步骤：将模具销栓浸入热明胶溶液中，从明胶溶液中取出销栓，通过冷却让粘附于销栓上的明胶溶液固化，干燥和从销栓上取下所形成的壳体。在浸涂之后溶液在模具销栓上的固化是获得胶囊壳体的均匀厚度的关键步骤。

15 在全自动工业硬明胶胶囊机上，该方法在于将模具销栓浸入热明胶溶液中，从溶液中取出销栓，将销栓从下到上翻转过来，干燥粘附于销栓的明胶溶液(凝胶)，取下胶囊壳体和最终裁切和预接合封盖和胶囊体。在浸涂之后明胶溶液在浸涂销栓上的瞬间固化定形是该方法中的关键步骤。否则，该明胶溶液会流下，导致极低的顶厚度，无法  
20 获得高质量的胶囊。

已经有人尝试用不同于明胶的材料制造胶囊，用得更多的是改性纤维素。成功的工业实例是由羟丙基甲基纤维素(HPMC)制成的胶囊。

支链淀粉是通过在淀粉糖浆上培育某些酵母，在细胞外生产的天然、粘性多糖。它具有良好的成膜性能和特别低的透氧性。它的出现  
25 首次报道于1938年。Hayashibara公司于1976年开始了商业性生产。

曾有许多专利关于支链淀粉在模塑制品，可食性包装薄膜和涂料中的应用。

US 4,623,394描述了一种模制品，它显示出在有水条件下的可控崩解性能。该模制品的组成主要由支链淀粉和杂甘露聚糖(heteromannan)的混  
30 合物组成，杂甘露聚糖的量(基于干物质)是支链淀粉的1-100%。

JP 5-65222-A描述了软胶囊，其能够使包封在其中的容易氧化的物质得到稳定化，显示出容易的溶解性，并能够承受冲切(punching)

生产方法。该软胶囊是通过将胶囊膜底物如明胶、琼脂或角叉菜胶与支链淀粉掺混来获得的。

US-3, 784, 390-A, 对应于FR 2, 147, 112和GB1, 374, 199, 公开了支链淀粉与直链淀粉、聚乙烯醇和明胶中的至少一种的某些混合物, 能够通过升高温度下的压模法或挤出法, 或通过从它的水溶液蒸发水形成成形体如膜或涂层来成形。为了保持支链淀粉的有价值性能在重要的范围内, 该混合物不应含有120%以上的直链淀粉, 100%以上的聚乙烯醇和/或150%以上的明胶, 基于混合物中支链淀粉的重量。

US 4, 562, 020, 公开了生产自持型葡聚糖膜的连续方法, 它包括将葡聚糖水溶液流延到电晕放电处理过的连续耐热塑料带的表面上, 在加热的同时干燥在带表面上的葡聚糖溶液, 然后松脱下所获得的自持型葡聚糖膜。合适的葡聚糖是主要由重复麦芽三糖单元组成的那些, 如支链淀粉或elsinan。

JP-60084215-A2公开了对固体试剂具有改进的粘合性能的供固体药物用的涂膜组合物。该膜通过在支链淀粉中引入涂膜基础材料如甲基纤维素而获得。

JP-2000205-A2公开了用于软胶囊的含香料的涂料。该涂料是通过在支链淀粉溶液中添加多元醇来获得的, 该溶液含有油性香料和表面活性剂如具有高HLB的糖酯。

US 2, 949, 397描述了制造矿物填充纸的方法, 它包括用选自甘露糖-glactans和葡糖-glactans的取代甘露聚糖形式的植物粘液的胶体水分散体涂敷精细分散的矿物填料颗粒的步骤。

US 3, 871, 892描述了通过在合适的溶剂和/或催化剂存在下, 支链淀粉与脂肪族或芳族脂肪酸或它们的衍生物反应来制备支链淀粉酯类的方法。该支链淀粉酯类能够通过升高温度下通过压模法, 或挤出法或通过从它们的溶液中蒸发溶剂形成成形体如膜或涂层来成形。

US 3, 873, 333公开了通过将支链淀粉酯和/或醚以相当于溶剂的5% - 40%的量, 均匀地溶解或分散在水中或在水和丙酮的混合物中所制备的粘合剂或浆料。

US 3, 932, 192描述了含有支链淀粉和颜料的纸张涂饰材料。

US 4, 257, 816公开了藻胶、TKP和瓜尔豆胶的新型共混物, 它可

用于需要增稠、悬浮、乳化、稳定化、成膜和凝胶形成的工业树胶应用中，尤其造纸工业中。

US 3,997,703公开了多层模制塑料，它具有包括支链淀粉的至少一层和选自烯烃和/或乙烯基化合物的均聚物和共聚物、聚酯、聚酰胺、纤维素、聚乙烯醇、盐酸橡胶、纸和铝箔组成的层中的至少一

5 层。  
GB 1,533,301描述了通过在支链淀粉中添加水溶性二醛多糖改进支链淀粉的耐水性的方法。

GB 1559 644还描述了改进支链淀粉制品的耐水性的方法。改进的制品是通过包括以下步骤的方法制造的：让(a)支链淀粉或它的水溶性衍生物和(b)多糖醛酸苷或它的水溶性盐的混合物或成形组合物与二价或多价金属离子的水溶液和/或醇溶液接触。

虽然在这些专利中提及或作为权利要求了这些胶囊，但是它们的组合物不具有足够的固化能力或一点也没有。因此，这些组合物无法实现工业规模的硬胶囊生产，并且还没有描述利用普通的浸渍模塑方法生产支链淀粉硬胶囊的尝试。

普通的支链淀粉硬胶囊的另一问题是它们的差的表面滑动性能，导致预接合胶囊的高打开力和高闭合力。实际上，这些是在自动高速胶囊填充设备上良好填充性能的两个关键参数。在填充过程中，该填充设备以极高的节奏打开、填充和再封闭胶囊。高的打开或闭合力能够导致诸如未开口、冲切胶囊尾端等之类的缺陷，因此需要频繁停机。

因此本发明的目的是提供一种克服现有技术组合物的缺陷的改进的支链淀粉组合物。这一目的是根据以下来实现的：成膜组合物，单位剂量的容器，胶囊片剂(caplet)，胶囊，水溶液，该水溶液用于以浸渍模塑方法制造硬胶囊的用途，和从根据独立权利要求的支链淀粉水溶液制造硬胶囊的方法。

本发明的其它理想特征，方面和细节可以从从属权利要求、说明书中的叙述和附图中清楚地体现出来。该权利要求被理解为概括性地定义本发明的第一非限制性途径。

30 本发明提供了包括支链淀粉和固化体系的成膜组合物。

令人惊奇地，我们发现，通过添加非常少量的固化体系，优选包

括用作胶凝剂的水胶体，最优选多糖，在冷却时能够赋予支链淀粉溶液适当的固化能力，因此硬支链淀粉胶囊的生产能够用普通的浸渍模塑方法来进行。

5 在优选的实施方案中，该成膜组合物优选进一步含有含阳离子的盐，它包括至少一种阳离子。任选地，成膜组合物可进一步包括至少一种螯合剂。优选地，成膜组合物中螯合剂的含量低于5wt%，优选0.01wt% - 3wt%，更优选0.5wt% - 2wt%。

在本发明的一个方面，该膜组合物用于通过常常在普通硬明胶胶囊的生产中使用的普通浸渍模塑方法来制造硬胶囊。

10 在本发明的附加方面，提供了用于制造胶囊的包括本发明的成膜组合物水溶液。该固化体系可使该溶液在浸涂的销栓上固化，因此确保了均匀的胶囊壳体厚度。该固化体系优选是由胶凝剂如所述水胶体或多糖，和任选的盐和螯合剂组成。

15 在组合物中含阳离子的盐可用于增强胶凝剂的固化能力。优选，该盐包括阳离子如 $K^+$ 、 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $NH_4^+$ 、 $Ca^{2+}$ 或 $Mg^{2+}$ 等。在支链淀粉水溶液中，阳离子的量优选低于3%，尤其0.01 - 1wt%，在溶液中优选的盐浓度低于2%。

20 在本发明的另一方面中，提供组合物，它用于药物、兽医、食品、化妆品或其它产品如包裹食品、肉冻或果冻用的膜，优选用于预定剂量配制剂如软或硬胶囊，和其中支链淀粉组合物在水溶液中具有足够的固化能力。

25 在本发明的一个特别方面，提供了从本发明的成膜组合物生产的用于农用化学品、种子、草本植物、副食品、染料、药物或调味剂的单位剂量形式的容器。优选，此类容器是胶囊，尤其是药物胶囊。胶囊的胶囊半边优选用本发明的成膜组合物的一层或多层密封。该胶囊半边优选利用液体熔合法来密封。本发明的胶囊优选会在低温下、优选在室温下释放这些胶囊所填充的产物。也就是说，在本发明中，包括可形成胶囊的两个半边的容器，优选用本发明的成膜组合物的一层或多层密封，优选地，其中所述胶囊两半边利用液体熔合法密封。

30 在本发明的再一方面，提供了以本发明的成膜组合物包封的胶囊片剂。

与明胶或HPMC相比，能够提及的支链淀粉优点如下：

- 非动物来源
  - 没有化学改性，完全天然
  - 利用发酵过程控制的高产品质量一致性。
  - 膜的高均匀性和透明度
- 5     • 极低的透氧性。它的胶囊特别可用于填充对氧敏感的产品如鱼油和植物油。

- 相对低的水含量，低于明胶。
- 在贮存过程中各种性能如机械性能和溶解性质的高稳定性。

10     在支链淀粉溶液中添加固化体系(优选基于多糖)使得具有特定的和所需要的凝胶化性能，适于由普通的浸渍方法生产硬支链淀粉胶囊。为了生产此类胶囊，极其重要的是，在浸涂之后，防止保留在模具销栓上的成膜支链淀粉溶液从销栓上流下。否则，所获得的膜不具有所要求的均匀厚度。

15     因此本发明使得能够用与生产普通硬明胶胶囊所用的相同的设备，在相同范围的工艺条件下，生产硬支链淀粉胶囊。此外，从本发明的组合物生产的胶囊具有同样的尺寸规格，和允许使用现有的填充设备，和不需要任何特定的和新的设备用于填充过程。

20     在本发明的成膜组合物中，支链淀粉的含量是85wt% - 95wt%，和其中水的含量是5wt% - 15wt%，阳离子的含量低于5wt%，优选0.01wt% - 3wt%，更优选0.5wt% - 2wt%。

   在本发明的优选实施方案中，支链淀粉在浸涂水溶液中的浓度是在10 - 60%，优选10 - 50%，更优选15 - 40%，和最优选10 - 40%(按重量计)范围内。

25     虽然各种分子量的支链淀粉是可用的，但是在上述浓度和在浸涂温度(40 - 70℃)下具有100 cps - 2000 cps粘度的支链淀粉是优选的。

   没有脱盐的支链淀粉(日本食品级)是可用的，但是，由于具有改进的机械性能，脱盐的支链淀粉(日本药物赋形剂等级)是优选的。

30     在本发明的优选实施方案中，固化体系包括水胶体或水胶体的混合物。

   产生协同性质的用于本发明的合适水胶体或它们的混合物可以选自：天然海藻，天然种籽胶，天然植物渗出物，天然水果提出物，生

物合成胶，明胶，生物合成的处理过的淀粉或纤维素材料，优选的是多糖。

在本发明的一个优选实施方案中，该多糖选自藻酸盐，琼脂树胶，  
5 瓜尔豆胶，刺槐豆胶(角豆树胶)，角叉菜胶，他拉胶(tara gum)，  
阿拉伯树胶，茄替胶，非洲栋(Khaya grandifolia)树胶，黄耆胶，  
刺梧桐树胶，果胶，阿聚糖(阿拉伯聚糖)，黄原胶，洁冷胶(gellan)，  
淀粉，魔芋葡昔聚糖(Konjac mannan)，半乳甘露聚糖，海萝聚糖，  
和其它细胞外多糖。优选的是细胞外多糖。

用于本发明中的优选的细胞外多糖选自黄原胶，艾西糖胶  
10 (acetan)，洁冷胶，威兰胶(welan)，鼠李胶(rhamsan)，红藻胶  
(furcelleran)，琥珀酰聚糖，香紫苏聚糖(scleroglycan)，裂裨菌  
胶(schizophyllan)；罗望子胶，凝胶多糖(curdlan)和葡聚糖。

在本发明的进一步优选的实施方案中，固化体系的水胶体是 $\kappa$ -角  
叉菜胶或洁冷胶，或结合物，如黄原胶与刺槐豆胶或黄原胶与konjac  
15 甘露聚糖。

在上述固化体系中，有阳离子的 $\kappa$ -角叉菜胶和有阳离子的洁冷胶  
的体系是特别优选的。它们在低浓度下产生高胶凝强度，并且与支链  
淀粉有良好的相容性。

在本发明的支链淀粉水溶液中，固化剂的量优选是在0.01 - 5wt%  
20 和尤其优选0.03 - 1.0wt%的范围内。

在本发明的再一优选的实施方案中，螯合剂选自乙二胺四乙酸，  
乙酸，硼酸，柠檬酸，乙二胺四乙酸，葡糖酸，乳酸，磷酸，酒石酸，  
或它们的盐，偏磷酸盐，二羟基乙基甘氨酸，卵磷脂或 $\beta$ 环糊精和它  
25 们的混合物。尤其优选的是乙二胺四乙酸或它的盐或柠檬酸或它的  
盐。

在本发明的另一优选实施方案中，螯合剂的量优选低于3%，尤其  
为0.01 - 1%(按重量计)，基于浸渍水溶液。

对于洁冷胶用作胶凝剂的情况，该组合物优选含有螯合剂以改进  
该胶囊溶解度。优选的螯合剂是乙二胺四乙酸或它的盐和柠檬酸和它  
30 们的盐。该量优选低于该溶液组合物的1%。

在又一个优选的实施方案中，本发明的支链淀粉组合物可另外包  
括0% - 10%(基于膜的重量)的药学或食品领域中可接受的着色剂。该

着色剂可以选自偶氮类，喹诺酞酮类 (quinophthalone)，三苯甲烷类，吡吨类或靛类染料，铁氧化物或氢氧化物，二氧化钛或天然染料或它们的混合物。例子是专利蓝V，酸性亮绿BS，红色2G，偶氮玉红，丽春红4R，苋菜红，D+C红33，D+C红22，D+C红26，D+C红28，D+C黄5 10，黄2G，FD+C黄5，FD+C黄6，FD+C红3，FD+C红40，FD+C蓝1，FD+C蓝2，FD+C绿3，亮黑BN，炭黑，氧化铁黑，氧化铁红，氧化铁黄，二氧化钛，核黄素，胡萝卜素，花色素苷，姜黄，胭脂虫提取物，叶绿素 (chlorophyllin)，斑蝥黄，焦糖或甜菜苷。

在再一优选的实施方案中，本发明的支链淀粉组合物另外含有至少一种药理学或食品领域中可接受的增塑剂或调味剂。

在本发明的另一优选实施方案中，该支链淀粉容器(如胶囊体)可以涂有合适的涂层剂，如乙酸邻苯二甲酸纤维素，聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯，甲基丙烯酸明胶，羟丙甲基纤维素酞酸酯(hypromellose phthalate)，羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，羟烷基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，羟丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯或它们的混合物，以提供例如肠溶性质。

在本发明的一个优选实施方案中，该成膜组合物进一步包括一种或多种表面活性剂。

在该组合物中的表面活性剂以这样一种方式改进了胶囊表面性质，该方式使得该胶囊在普通的自动高速胶囊填充设备上运转良好。

我们已经惊奇地发现，通过添加少量具有药物或食品质量的所选择表面活性剂，我们能够大大改进支链淀粉膜表面滑动性质，因此可以使胶囊打开力和封闭力处在填充设备所要求的范围内。

所以，本发明提供含有支链淀粉、固化体系和表面活性剂的具有改进的表面性质的用于硬支链淀粉胶囊的组合物，以及用于制造胶囊的该成膜组合物的水溶液。优选地，所述水溶液包括相当于所述水溶液重量10-60wt%，优选15-40wt%的支链淀粉。优选地，所述水溶液包括相当于该水溶液重量0.01-5wt%、优选0.03-1.0wt%的固化剂。本发明的水溶液优选进一步包括含量低于3wt%，优选0.01-1wt%的阳离子，按水溶液的重量计。本发明的水溶液优选进一步包括其量低于3wt%，优选0.01-1wt%的螯合剂，按水溶液的重量计。

所述的水溶液优选用于以浸渍模塑方法制造硬胶囊的用途。用普通

硬明胶胶囊加工参数和设备以浸渍模塑方法从所述的支链淀粉水溶液中制备硬胶囊。

使用这些优选的水溶液，我们能够通过普通的浸渍模塑方法(正如硬明胶胶囊一样)生产具有良好的填充性能的硬支链淀粉胶囊。

- 5 未改性的支链淀粉胶囊膜的另一可认识到的缺点是手触碰时的粘合性质或粘性。当胶囊膜在手中握持30秒或30秒以上时，支链淀粉的快速再润湿性质导致可感觉到的粘性。

另一缺点是在吞咽胶囊膜时很明显，因为该膜粘附于舌、托芭(上口腔)、喉或食道并且与传统的明胶膜胶囊相比是不利的。

- 10 病人顺从性是传统的硬明胶胶囊的主要优点并且受到几个市场研究结果的支持，该研究列举“吞咽的容易性”为病人偏爱该胶囊内服剂形式的一个重要因素。

- 15 为了解决支链淀粉胶囊膜的这一认识到的缺点，令人惊奇地已经发现，在支链淀粉胶囊膜中含有表面活性剂可提供一种可接受的暂时拒水性表面，以便处置或吞咽该胶囊。另外，所选择的表面活性剂可

以作为0.5 - 100微米范围内的透明涂层在外部施涂。所选择的表面活性剂在37℃下是水可溶的。

该组合物中的支链淀粉是硬胶囊制造用的基础材料。在包括表面活性剂的水溶液中，它的优选浓度是10 - 40%。

- 5 与表面活性剂一起使用的优选胶凝剂是在溶液中浓度为0.05-3%的κ-角叉菜胶和洁冷胶。

组合物中的表面活性剂旨在改进胶囊表面滑动性能，因此改进在填充设备上的胶囊填充性能。该表面活性剂可以是阳离子，阴离子，非离子或两性表面活性剂，并且优选选自药物和食品质量的表面活性剂，如十二烷基硫酸钠(SLS)，二辛基磺基琥珀酸钠(DSS)，氯化苄烷铵，苯索氯铵，溴棕三甲铵(三甲基十四烷基铵盐溴化物)，脂肪酸糖酯，甘油单油酸酯，聚氧化乙烯山梨聚糖脂肪酸酯，聚乙烯醇，二甲基聚硅氧烷，脱水山梨糖醇酯类或卵磷脂。它的量(基于支链淀粉)优选是0.01% - 3%。

- 15 参考下面的实施例和附图可以更好地理解本发明的上述和其它特征，其中：

图1显示了曲线图，它列出了填充对乙酰氨基酚的本发明胶囊在37℃的去离子水中的溶解试验结果(USP XXIII溶解)。

20 下面的非限制性实施例和试验说明了支链淀粉胶囊生产和性质。此外，实施例说明了硬胶囊的制造，表面滑动改进和胶囊填充改进。

#### 实施例1:

25 将1.0 kg的支链淀粉(PI-20，日本药物赋形剂等级)粉末与10g的κ-角叉菜胶混合。在室温和搅拌下，向4.0kg的去离子水中添加20g的乙酸钾(在溶液中为0.2wt%)，随后添加以上混合物(在溶液中有20%的支链淀粉和0.2%的角叉菜胶)。该粉末添加和搅拌速度应该是非常高的，为的是避免形成结块，它需要很长时间去溶解。该溶液在搅拌下加热至70℃以便完全溶解该角叉菜胶和支链淀粉。有可能直接在70℃下溶解该组分，但是支链淀粉结块的趋势是较高的。

30 如此制备的支链淀粉溶液在缓慢搅拌下消泡，然后倾倒在普通硬明胶胶囊生产设备的试验装置的浸渍盘中。在保持该浸涂支链淀粉溶液在60℃的同时，用与普通的硬明胶胶囊同样的尺寸规格，根据普通

的方法生产出0号尺寸的天然透明的硬支链淀粉胶囊。

#### 实施例2:

将1.0kg的支链淀粉(PI-20)粉末与6g的洁冷胶混合。在室温和搅拌下，向4.0kg的去离子水中添加20g的乙酸钾(在溶液中为0.4wt%)  
5 和2g的乙二胺四乙酸二钠盐(在溶液中为0.04%)，随后添加以上混合物(在溶液中有20%的支链淀粉和0.12%的洁冷胶)。在搅拌下将该溶液加热至75℃以便完全溶解洁冷胶和支链淀粉。

如此制备的支链淀粉溶液在缓慢搅拌下消泡，然后倾倒在普通硬明胶胶囊生产设备的试验装置的浸渍盘中。在保持该浸涂支链淀粉溶液在60℃的同时，用与普通的硬明胶胶囊同样的尺寸规格，根据普通  
10 的方法生产出0号尺寸的天然透明的硬胶囊。

#### 崩解试验结果:

表1: 崩解试验结果(根据USP XXIII 1995 -<701>崩解):

胶囊	实施例 1	实施例 2
胶囊排空时间	3.0 min	2.0 min
总崩解时间	10.0 min	11.8 min

15

填充对乙酰氨基酚的胶囊在37℃的去离子水中的溶解试验结果(USP XXIII溶解)表示在图1中。

#### 实施例3: 支链淀粉膜滑动性改进

在室温和搅拌下，在400g的软化水中分散0.05g的SLS(500ppm/支链淀粉)，1g的κ-角叉菜胶(0.2%)，1.25g的乙酸钾(0.25%)和100  
20 g的支链淀粉(20%)。该混合物在搅拌下被加热至70℃以达到完全溶解，然后减慢搅拌速度以消泡。该溶液然后用于在4mm厚度的玻璃板上流延在室温下干燥之后形成大约100微米厚度的支链淀粉膜。

该支链淀粉膜滑动性能是通过在倾斜平面上的试验来评价的(明胶生产者常用的方法)。该方法可测定引起一个涂膜的玻璃板在另一个之上(让膜面对面)滑动的玻璃板的最小倾角。因此，滑动角越小，膜滑动性能越好。  
25

用表2中列出的表面活性剂含量重复以上实施例。

在表2中，我们总结了对于不同的表面活性剂和用量而言的滑动

性能。

表 2: 支链淀粉滑动性能 (°)

表面活性剂	无	500ppm	1000ppm	5000ppm
SLS	29	9	5	6
水解的去油卵磷脂		9	9	7
聚山梨酸酯20		12	12	
聚山梨酸酯80		10	9	
脱水山梨糖醇月桂酸酯		10	8	
脱水山梨糖醇油酸酯		9	7	

5 实施例4: 支链淀粉胶囊的生产和性能

在室温和搅拌下, 在142升的软化水中分散20g水解去油的卵磷脂 (500ppm/支链淀粉), 363g的κ-角叉菜胶(0.2%)和40kg支链淀粉 (22%)。该混合物在搅拌下被加热至70℃以使它完全溶解。将预先溶  
10 于一些水中的455g乙酸钾加入该溶液中。通过高速剪切将用800g的 TiO<sub>2</sub>, 3升热水和3升如此制备的支链淀粉溶液制得的淤浆加入到该溶  
液中, 以生产白色不透明的胶囊。在消泡以后, 该溶液最后稳定在  
60℃。

制备第二个等同的制剂。两个制剂用于为普通的硬明胶胶囊生产  
15 机进料, 然后按照与硬明胶胶囊类似的方式生产出白色不透明的硬支  
链淀粉胶囊。

作为参考, 按照与以上同样的方式生产在配方中没有表面活性剂  
的透明支链淀粉硬胶囊。

通过添加表面活性剂对硬支链淀粉胶囊的改进可由表3中列出的  
数据来说明, 并通过在填充设备KGF400上的填充试验来证实。

20

表3

胶囊	预封合胶囊的打开力	闭合力
实施例2的胶囊	12 g	6.0 N
参考胶囊	36 g	7.6 N

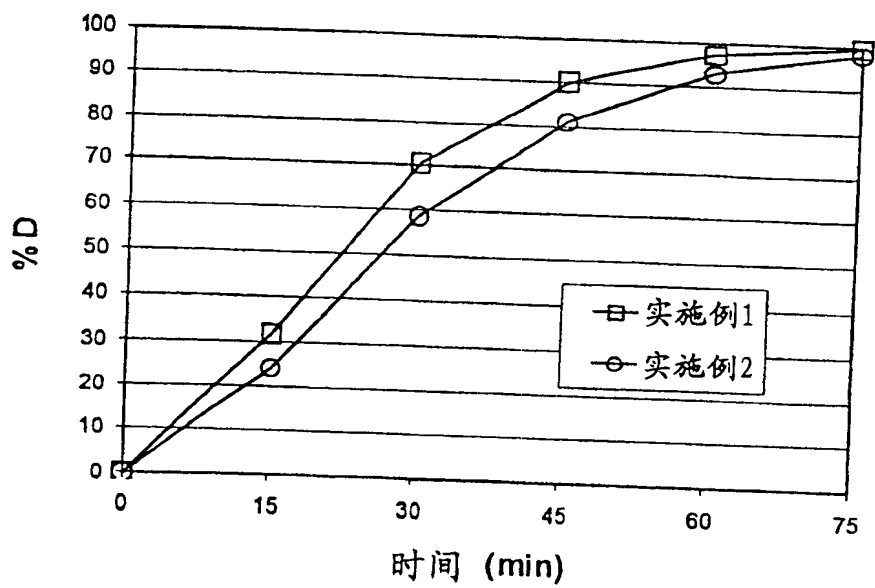


图 1