

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480017896.9

[51] Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

[43] 公开日 2006年8月2日

[11] 公开号 CN 1812773A

[22] 申请日 2004.5.28

[21] 申请号 200480017896.9

[30] 优先权

[32] 2003.5.28 [33] US [31] 60/473, 902

[86] 国际申请 PCT/US2004/017076 2004.5.28

[87] 国际公布 WO2006/031209 英 2006.3.23

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.26

[71] 申请人 莫诺索尔克斯有限公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 R·K·扬 R·C·福兹

G·L·迈尔斯 J·M·福兹

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陶家蓉

权利要求书 4 页 说明书 63 页 附图 34 页

[54] 发明名称

基于聚氧乙烯的薄膜及由其制造的药物传递系统

[57] 摘要

本发明涉及显示不含自发凝聚成均匀度不一性的膜产品以及它们的制造方法。所述膜宜能在水中崩解，可通过受控干燥方法或其它能保持该膜所需均一性的方法形成。该膜含有聚合物成分，包括可与亲水性纤维素聚合物任选混合的聚氧乙烯。理想的是，该膜还可含有药物和/或化妆品活性制剂，膜的每单位面积中活性药物和/或化妆品活性制剂的差别不超过 10%。

1. 一种速溶膜产品，其特征在于，含有：
至少一种水溶性聚合物，所述聚合物单独含有聚氧乙烯或其与亲水性纤维素聚合物的混合物，
其中所述膜产品无添加的增塑剂。
2. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述膜产品无添加的表面活性剂和多元醇。
3. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述至少一种水溶性聚合物含有至少约 20%重量的聚氧乙烯。
4. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述至少一种水溶性聚合物含有高达约 100%重量的聚氧乙烯。
5. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述至少一种水溶性聚合物含有高达约 80%重量的聚氧乙烯。
6. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述亲水性纤维素聚合物含有约 0-80%重量的羟丙基甲基纤维素。
7. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述亲水性纤维素聚合物含有约 0-80%重量的羟丙基纤维素。
8. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述水溶性聚合物中所含亲水性纤维素聚合物与聚氧乙烯的比例为约 4:1。
9. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述至少一种水溶性聚合物含有分子量约 100,000-900,000 的聚氧乙烯。
10. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述至少一种水溶性聚合物含有分子量约 100,000-4000,000 的聚氧乙烯。
11. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述至少一种水溶性聚合物含有分子量约 100,000-300,000 的聚氧乙烯与分子量约 600,000-900,000 的聚氧乙烯的混合物。
12. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述至少一种水溶性聚合物含有至少 1mg 聚氧乙烯。
13. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述至少一种水溶性聚合物含有不大于约 200mg 的聚氧乙烯。

14. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，该产品还含有活性成分，选自化妆品、药剂、生物活性制剂或它们的组合。

15. 如权利要求 14 所述的膜产品，其特征在于，所述活性成分是氯雷他定。

16. 如权利要求 14 所述的膜产品，其特征在于，所述生物活性剂选自酶、抗原和过敏原。

17. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，该产品还含有增稠剂。

18. 如权利要求 17 所述的膜产品，其特征在于，所述增稠剂是西甲硅油。

19. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，该产品还含有增溶剂。

20. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，当干燥时，所述膜能抗撕裂。

21. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，当干燥时，所述膜有柔韧性。

22. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述至少一种水溶性聚合物含有聚氧乙烯和其用量足以防止粘附于粘膜组织上的羟丙基纤维素。

23. 如权利要求 1 所述的膜产品，其特征在于，所述至少一种水溶性聚合物含有用量足以促进粘附于粘膜组织上的聚氧乙烯。

24. 一种速溶膜产品，其特征在于，该膜产品含有：

至少一种水溶性聚合物，所述聚合物单独含有聚氧乙烯或其与第二种聚合物成分的混合物，

其中所述膜产品无添加的增塑剂。

25. 一种速溶膜产品，其特征在于，该膜产品含有：

至少一种水溶性聚合物，所述聚合物含有约 20-100%重量的聚氧乙烯、约 0-80%重量的羟丙基甲基纤维素和约 0-80%重量的羟丙基纤维素；

活性成分；

sucralose；

沉淀碳酸钙；

至少一种香精；

西甲硅油；

水；和

至少一种着色剂，

其中所述膜产品无添加的增塑剂、表面活性剂和多元醇。

26. 一种膜组合物形式的可食用水溶性递送系统，其特征在于，该系统含有：

至少一种水溶性聚合物，该聚合物单独含有聚氧乙烯或与其选自羟丙基甲基纤维和羟丙基纤维素的聚合物成分的混合物，

其中所述膜产品无添加的增塑剂、表面活性剂和多元醇。

27. 如权利要求 26 所述的可食用水溶性递送系统，其特征在于，该系统还含有选自化妆品、药剂、生物活性制剂或它们的组合的活性成分。

28. 一种制造所含组分基本上均匀分布的膜的方法，其特征在于，该方法包括步骤：

(a) 将至少一种水溶性聚合物、溶剂和活性组分相混合形成所述各组分均匀分布的基质，其中所述水溶性聚合物单独含有聚氧乙烯或与其亲水性纤维素聚合物的混合物；

(b) 使所述基质形成膜；

(c) 干燥所述膜；

其中所述膜无添加的增塑剂。

29. 如权利要求 28 所述的方法，其特征在于，使所述基质形成膜的步骤还包括将所述基质在具有顶面和底面的一表面上铸造成膜。

30. 如权利要求 28 所述的方法，其特征在于，所述干燥膜的步骤还包括对所述表面的所述底面加热。

31. 一种制造所含组分基本上均匀分布的膜的方法，其特征在于，该方法包括以下步骤：

(a) 将至少一种水溶性聚合物和活性组分混合形成所述组分均匀分布的基质，其中所述水溶性聚合物单独含有聚氧乙烯或与其亲水性纤维素聚合物的混合物；

(b) 挤出所述基质形成膜；

(c) 干燥所述膜；

其中所述膜无添加的增塑剂。

32. 如权利要求 31 所述的方法，其特征在于，还包括冷却所述挤出膜的步骤。

33. 一种速溶的柔韧膜产品，其特征在于，该产品是通过以下步骤制备的：

(a) 将至少一种水溶性聚合物、溶剂和活性组分相混合形成所述组分均

匀分布的基质，其中所述水溶性聚合物单独含有聚氧乙烯或其与亲水性纤维素聚合物的混合物；

(b) 使所述基质形成膜；

(c) 干燥所述膜；

其中所述膜无添加的增塑剂。

34. 一种亲水性纤维素聚合物与聚氧乙烯比例约 4:1 的预混合物，其特征在于，当其沉积为膜并干燥时，可形成各活性组分速溶性递送系统。

35. 一种最终的膜产品，其特征在于，含有至少一种水溶性聚合物，该聚合物单独含有聚氧乙烯或其与亲水性纤维素聚合物的混合物，所述膜产品可随机分割，其中分割出的各部分在各成分组成中的差别不超过约 10%。

36. 一种最终的膜产品，其特征在于，含有至少一种水溶性聚合物，该聚合物单独含有聚氧乙烯或其与亲水性纤维素聚合物的混合物，所述膜产品可随机分割，其中分割出的各部分的各活性部分差别都不超过约 10%。

基于聚氧乙烯的薄膜及由其制造的药物传递系统

相关申请的交叉参考

本专利申请要求 2003/5/28 提交的第 60/473,902 号美国临时申请优先权，并且是 2002/10/11 提交的 PCT/US02/32575 的后续申请，后者要求 2002/2/14 提交的第 10/074,272 号美国申请的优先权，后者要求 2001/10/12 提交的第 60/328,868 号和美国临时申请的优先权，PCT/US02/32575 还要求 2002/6/7 提交的第 60/386,937 号美国临时申请的优先权；本申请还要求 2002/10/11 提交的 PCT/US02/32594，其要求 2002/9/27 提交的第 60/414,276 号美国临时申请、2002/2/14 提交的第 10/074,272 号美国申请的优先权，后者要求 2001/10/12 提交的第 60/328,868 号美国临时申请和 2002/6/7 提交的第 60/386,937 号美国临时申请的优先权；本申请还要求 2002/10/11 提交的 PCT/US02/32542，其要求 2002/4/11 提交的第 60/371,940 号美国临时申请、2002/2/14 提交的第 10/074,272 号美国申请的优先权，后者要求 2001/10/12 提交的第 60/328,868 号美国临时申请和 2002/6/7 提交的第 60/386,937 号美国临时申请的优先权。

技术领域

本发明涉及速溶膜以及它们的制造方法。该膜含有聚合物组分，其包含与纤维素聚合物任选混合的聚氧乙烯。该膜还含有均匀分布在整个膜内的活性成分。这种均匀或均一分布是通过控制一个或多个参数实现的，尤其是在成膜之前或之中排除气泡，采用了在膜形成固体结构时能降低膜中组分的凝聚或成团的干燥方法。

背景技术

活性成分，如药物或药剂，可被制成片剂形式以供精确和一致的剂量。然而，这种配制和分装药物的形式有许多缺点，包括必须加入大量辅佐剂以得到可用手拿取的大小，较大药物形式需要额外的存放空间，以及分装需要

计算片剂的数量而可能不精确。此外，许多患者，估计占人口的 28%，吞咽片剂有困难。虽然作为克服吞咽困难的一种方法，可将片剂被弄成较小的片或甚至碾碎，但对于很多片剂或药丸，这不是一种合适的解决方法。例如，将片剂或药丸碾碎或破坏以便于单独服用或与食物混合服用，也可能会破坏控释特性。

作为片剂或药丸的替代品，可用膜来携带药物、药剂等活性成分。然而，现有的膜和用它来制造药物输送系统的方法有许多不令人满意的特性，这使其无法用于实践。

Fuchs 等的届满的美国专利 No. 4, 136, 145 (“Fuchs”) 中公开了含有药物活性成分的膜。这些膜被制成片、干燥然后切割成单一剂量。Fuchs 公开的内容提到了制造均匀膜的方法，包括将水溶性聚合物、表面活性剂、香精、甜味剂、增塑剂和药物相混合。据称这些柔性膜可供口服、局部或肠内使用。Fuchs 揭示的具体用途的例子包括将该膜用于身体的粘膜区域，包括口腔、直肠、阴道、鼻和耳区域。

然而，对按照 Fuchs 所揭示方法制造的膜进行试验发现，这种膜存在颗粒凝聚或成团的问题，即自凝聚，使它们本身就不均一。这种结果可能是由于 Fuchs 的工艺参数造成的，尽管未揭示，但可能包括采用了相对较长的干燥时间，故而有利于分子间的吸引力、对流力 (convection force)、气流等造成了这种凝聚。

凝聚体的形成使得膜组分以及存在的任何活性组分随机分布。当剂量大时，膜尺寸的微小变化将导致每片膜活性成分的量出现大差异。如果这种膜含有低剂量活性成分，有可能该膜的某一部分基本上不含任何活性成分。由于膜片通常被切割成单位剂量，因此某些剂量中可能没有或含有不足量的活性成分用于推荐的治疗。切割膜中的活性分量无法实现高精度对患者有害。因此，用例如 Fuchs 的方法制造的剂型不可能满足政府或管理机构如美国联邦药品管理局 (FDA, U. S. Federal Drug Administration) 关于剂型中活性成分差别的严格标准。目前，世界上许多管理机构要求剂型中活性成分含量的变化不得超过 10%。当该要求用于膜剂型时，实际上就是对膜有均匀性的要求。

Schmide 的美国专利 No. 4, 849, 246 (“Schmidt”) 中提到了自凝聚导致膜不均匀的问题。Schmidt 特别指出，Fuchs 揭示的方法无法提供均匀的膜，

并认为产生不均匀的膜必然无法精确给药，如上所述，这对于制药领域非常重要。Schmidt 摒弃了 Fuchs 所述的单层膜可提供精确剂型的想法，而试图通过形成多层膜来解决这一问题。此外，他的方法是一种多步方法，这就使得商品化应用时的花费和复杂性，无法实际应用。

其它美国专利直接涉及常规成膜技术所固有的颗粒自凝聚和不均匀性问题。在克服不均匀性的一个尝试中，Horstmann 等的美国专利 5,629,003 和 Zerbe 等的美国专利 5,948,430 加入了其它成分，即分别为成胶剂和多元醇，以在干燥之前增加膜的粘度，力图减少此膜中组分的凝聚。这些方法的缺点在于需要其它组分，从而增加了成本和制造步骤。此外，这两种方法都采用了常规的耗时干燥方法，如用烤箱、烘道、真空干燥器或其它此类干燥设备进行高温空气浴。尽管使用粘度改进剂，但干燥时间长帮助促进了活性成分和其它辅佐剂的凝聚。这种方法还有使活性成分，即药物，或维生素 C，或其它组分较长时间接触湿气和高温的风险，使之失效甚至有害。

除了担心活性成分在长间接接触湿气时会降解之外，常规的干燥方法本身也无法提供均匀的膜。常规加工中热接触时间的长短通常称为“热历程”，应用这种加热方式对所得膜产品的形成和形状有直接影响。当需要相对较厚的很适合包含活性药物的膜时，用常规干燥方法很难实现均一性。较厚的均匀膜更加难以获得，这是因为膜表面和膜的内部在干燥过程中不会同时经历相同的外部条件。因此，观察用这种常规加工制得的相对较厚的膜显示出由于热传导和分子间作用力造成的不均匀结构，并需要水分大于 10%才能保持柔性。游离水分的量经常会随时间影响药物，导致效力降低，因而最终产品中药物不均一。

常规的干燥方法通常包括使用强制热空气，采用烤箱，烘道等。获得均匀膜的困难与膜流变学性能和成膜组合物中水蒸发过程直接有关。当聚合物水溶液表面与高温气流接触时，如当成膜组合物通过热气炉时，表面的水分会立即蒸发而在表面形成聚合物膜或皮。这就封闭了表面以下其余的水性成膜组合物，形成了一层屏障，剩余水分蒸发时它必须冲破这层屏障以形成干燥膜。由于膜外的温度继续升高，在膜表面之下形成了水蒸气压，拉伸膜表面，并最终撕开膜表面以使水蒸汽逃逸。一旦水蒸气逃逸聚合物膜表面便重新形成，该过程被重复直到膜完全干燥。观察到膜表面重复破坏和重新形成的结果是一种“波纹效应”，这导致了不均匀，因此形成了不均匀的膜。根

据聚合物，表面将屡次紧密封闭，这使得剩余水难以除去，导致干燥时间非常长、温度高和能耗高。

其它因素，如混合技术，在制造适合商品化且被管理部门批准的药物膜中也具有一定作用。在混合过程或以后的制膜过程中，空气可能被夹带在组合物中，随着干燥阶段水分的蒸发，这可能在膜产品中产生空腔。空腔周围的膜常常塌陷产生不均匀的膜表面，从而导致不均匀的最终膜产品。即便气泡造成的膜内空腔不塌陷，均匀性也会受到影响。这种情况还形成不均匀的膜，膜中的空隙分布不均匀，占据了本来应该由膜组合物占据的区域。上述专利都未说明或提出解决膜中空气所造成问题的方法。

因此，需要使用最少量的物质或组分，而在整个膜区域提供基本上不会自凝聚成不一致的均匀度的膜产品的生产方法和组合物。理想的是，这种膜是通过选择聚合物来生产，或将能提供所需粘度的聚合物、成膜方法如逆向滚动涂布法、以及最好受控快速干燥法(以保持不自凝聚组分的均匀分布)相结合，而不需要加入现有专利(如上述 Horstmann 和 Zerbe 的专利)产品加工中所需的成胶剂或多元醇等。理想的是，所述膜将还可包括组合物，其制造方法可显著降低或消除膜内的空气，从而可提高最终膜产品的均匀性。

发明内容

本发明涉及含有至少一种水溶性聚合物的速溶膜产品，该水溶性聚合物或是单用聚氧乙烯，或与亲水性纤维素聚合物混合，其中该膜产品不含添加的增塑剂。

另一个速溶膜产品的实施例包括至少一种水溶性聚合物，含有约 20-100%重量的聚氧乙烯、约 0-80%重量的羟丙基甲基纤维素，和约 0-80%重量的羟丙基纤维素；活性成分；sucralose；沉淀碳酸钙；至少一种香精；聚二甲硅氧烷；水；和至少一种着色剂，其中膜产品不含添加的增塑剂、表面活性剂和多元醇。

本发明的另一个实施例涉及一种膜组合物形式的可食用水溶性传递系统，含有至少一种水溶性聚合物，是单用聚氧乙烯或其与选自羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素的聚合物的混合物，其中可食用水溶性传递系统基本上无有机溶剂、增塑剂、表面活性剂和多元醇。

本发明还涉及制造膜的方法，所述膜具有基本上均匀分布的组分，该方

法包括以下步骤：(a)将单独含有聚氧乙烯或其与一种水溶性纤维素聚合物相混合的至少一种水溶剂聚合物、溶剂、和活性成分混合，形成各组分均匀分布的基质；(b)使该基质形成膜；和(c)干燥该膜，其中该膜不含添加的增塑剂。

附图说明

图 1 显示含有本发明单位剂量膜的包装的侧视图。

图 2 显示含有本发明各个单位剂型的相邻的两个成对包装的顶视图，用可撕开的穿孔线分开。

图 3 显示叠放排列的图 2 所示相邻成对包装的侧视图。

图 4 显示用来分配包装的单位剂型的分装盒的透视图，分装盒含有叠放的包装的单位剂型。

图 5 是本发明一卷成对的单位剂量包装的示意图。

图 6 是适合用来制备预混合料、添加活性成分随后形成膜的设备的示意图。

图 7 是适合用来干燥本发明膜的设备的示意图。

图 8 表示本发明干燥方法的顺序。

图 9 是用常规干燥方法干燥的膜的照片。

图 10 是用常规干燥方法干燥的膜的照片。

图 11 是用常规干燥方法干燥的膜的照片。

图 12 是用常规干燥方法干燥的膜的照片。

图 13 是用常规干燥方法干燥的膜的照片。

图 14 是用常规干燥方法干燥的膜的照片。

图 15 是用常规干燥方法干燥的膜的照片。

图 16 是用常规干燥方法干燥的膜的照片。

图 17 是用本发明的干燥方法干燥的膜的照片。

图 18 是用本发明的干燥方法干燥的含脂肪包衣颗粒的膜的照片。

图 19 是用本发明的干燥方法干燥的含脂肪包衣颗粒的膜的照片。

图 20 是用本发明的干燥方法干燥的含脂肪包衣颗粒的膜的照片。

图 21 是用本发明的干燥方法干燥的含脂肪包衣颗粒的膜的照片。

图 22 是用本发明的干燥方法干燥的含脂肪包衣颗粒的膜的照片。

图 23 是用本发明的干燥方法干燥的含脂肪包衣颗粒的膜的照片。

图 24 是用本发明的干燥方法干燥的含脂肪包衣颗粒的膜的照片。

图 25 是用本发明的干燥方法干燥的含脂肪包衣颗粒的膜的照片。

图 26 是不在膜内的脂肪包衣颗粒 80℃加热 9 分钟的照片。

图 27 是不在膜内的脂肪包衣颗粒 80℃加热 9 分钟的照片。

图 28 是脂肪包衣颗粒处理前在室温下的照片。

图 29 是脂肪包衣颗粒处理前在室温下的照片。

图 30 是脂肪包衣颗粒处理前在室温下的照片。

图 31 是脂肪包衣颗粒处理前在室温下的照片。

图 32 是在人摄入含有牛衍生蛋白质的本发明的膜之后，人血液的微阵列图示。

图 33 是干燥过程中本发明膜内侧和外侧之间温度差异的图示。

图 34 是干燥过程中本发明膜内侧和外侧之间温度差异的图示。

图 35 是本发明的连续-连接区域干燥设备的示意图。

图 36 是本发明的分离区域干燥设备的示意图。

图 37 是用于生产本发明膜的挤出装置的示意图。

具体实施例

对于本发明来说，术语“不会自凝聚成不一致的均匀度”(non-self-aggregating uniform heterogeneity)指由一种或多种组分以及极性溶剂形成的本发明的膜能够使各组分在膜内凝聚或成团现象大大降低(即很少或没有)，这种现象是用常规干燥方法(如用烤箱、烘道、真空干燥器或其它此类干燥设备进行高温空气浴)形成的膜通常所经历的。术语“不均一性”在本发明中包括将掺入一种组分(如聚合物)，以及各组分的混合物(如聚合物或活性成分)的膜。“一致的均匀度”包括基本上不存在形成膜常用的常规混合和加热干燥方法中常见的凝聚或成团现象。

此外，本发明的膜具有基本均匀的厚度，这是用常规的干燥水性聚合物系统的干燥方法也不能提供的。缺乏均匀的厚度对于组分在整个给定的膜区域中的均匀分布有不利影响。

本发明的膜产品是将适当选择的聚合物和极性溶剂，及任选含有活性成分和该领域已知的其它填料，相混合而产生的。通过采用经选择的铸造或沉

积方法和受控的干燥方法制备，这些膜提供的各组分在膜中不会自凝聚成不一致的均匀度。受控干燥方法的例子包括但不限于，使用 Magoon 等的美国专利 No. 4, 631, 837 (“Magoon”) (被纳入本文作为参考) 中所述的设备，以及使加热空气穿过底部基材和底部加热板。另一用来得到本发明膜的干燥技术是在不控制气流的情况下进行受控辐射干燥，如红外辐射或射频辐射(即微波)。

干燥处理的目的是提供了一种干燥膜的方法，该方法可避免常规干燥方法有关的复杂问题，如所述的“波纹”效应，常规方法最初干燥膜的上表面而把湿气夹在膜里面。在常规的烤箱干燥方法中，由于夹在膜内部的湿气随后蒸发，顶面被撕开缺口发生改变然后再重新形成。本发明可避免这些复杂问题，通过先干燥膜的底面或在干燥膜内部之前防止在膜顶面上形成聚合物膜(皮)从而提供均一的膜。这可通过在基本上没有顶部气流的情况下加热膜底面来实现，或者采用受控微波来蒸发膜内的水分或其它极性溶剂，同时基本上没有顶部气流来实现。或者，可利用平衡的流体流动，如平衡的气流，来实现干燥，此时控制底部和顶部的气流以形成均一的膜。在这种情况下，流向膜顶部的气流应该不会使湿膜内的颗粒由于气流产生的力而移动。此外，流向膜底部的气流应是受控的，使膜不会由于气流产生的力而抬升。无论对在膜顶部或底部，未受控的气流可造成最终膜产品的不均一性。也可适当调节顶面周围区域的湿度水平以防止聚合物表面过早封闭或起皮。

这种干燥膜的方法有几个优点。其中包括较快的干燥时间和更均一的膜表面，以及各组分均匀分布在膜任何给定区域。此外，较快的干燥时间可迅速建立膜内粘度，这进一步促进了组分的均匀分布并降低最终膜产品中各组分的凝聚。理想的是，膜的干燥将在约 10 分钟或更短时间内进行，或者更理想的在约 5 分钟或更短时间内进行。

当注意到降低膜组成组分的凝聚时，本发明得到了一种非常均匀的膜产品。通过避免在混合过程中引入空气和消除过量的空气，选择聚合物和溶剂而得到可控制的粘度，以及以迅速的方式从底部干燥膜，而得到了这种膜。

本发明的产品和方法依赖于生产该膜的不同步骤之间的相互作用而形成了膜内组分自凝聚显著降低的膜。具体说，这些步骤包括用于形成膜的特定方法，制造组分混合物时防止夹杂气泡、控制成膜组合物的粘度，以及干燥膜的方法。更具体地，当活性组分不溶于所选极性溶剂时，为防止活性成分析出，混合物各组分的粘度较大特别有用。然而，粘度也不能太大以至于

妨碍或阻碍所选的铸造方法，最好包括逆向滚动涂布，因此能够提供厚度基本均一的膜。

除了膜或成膜组分或基质的粘度，本发明还需要考虑其它因素以得到所需的膜均一性。例如，得到稳定的悬浮液，防止非胶体应用中固体(如药物颗粒)的沉降。本发明提供的一种方法是平衡颗粒密度(ρ_p)和液相密度(ρ_l)以及增加液相的粘度(μ)。对于孤立的颗粒，Stokes 定律涉及在粘性液体中半径为(r)的刚性球体的最终沉降速度(V_0)，如下：

$$V_0 = (2gr^2)(\rho_p - \rho_l) / 9\mu$$

然而，当颗粒浓度高时，局部颗粒浓度将影响局部粘度和密度。悬浮液的粘度是固体体积分数的强函数，颗粒-颗粒和颗粒-液体的相互作用将进一步阻碍沉降速度。

Stokian 分析显示，例如，掺入第三相，即分散的空气或氮气时，促进了悬浮液的稳定性。此外，增加颗粒数目将阻碍基于固体体积分数的沉降效应。在稀释的颗粒悬浮液中，沉降速度 v 可表示为：

$$v/V_0 = 1 / (1 + \kappa\phi)$$

其中， κ = 常数， ϕ 是分散相的体积分数。更多颗粒悬浮于液相将导致速度降低。颗粒几何形状也是一个重要因素，因为颗粒尺寸将影响颗粒-颗粒流动相互作用。

类似地，悬浮液的粘度取决于分散固体的体积分数。对于非相互作用的球形颗粒的稀释悬浮液而言，悬浮液的粘度可表示为：

$$\mu/\mu_0 = 1 + 2.5\phi$$

其中， μ_0 是连续相的粘度， ϕ 是固体体积分数。在较高体积分数时，分散相的粘度可表示为：

$$\mu/\mu_0 = 1 + 2.5\phi + C_1\phi^2 + C_2\phi^3 + \dots$$

其中 C 是常数。

液相的粘度非常关键，并宜通过将液体组合物定制成具有低屈服应力值的粘弹性非牛顿流体来修饰该粘度。这等同于产生静态高粘度连续相。形成粘弹性或高度结构性流动相可对颗粒沉降提供额外的阻力。此外，可控制絮凝和凝聚以使颗粒-颗粒相互作用最小。净效应是保持均匀分散相。

在悬浮液水相中加入水胶体增加了粘度，根据水胶体的类型、浓度以及颗粒组成、几何形状、大小和体积分数，可产生粘弹性并可赋予稳定性。分

散相的颗粒大小分布需要通过选择高粘度介质中的最小实际颗粒大小(即 $500\mu\text{m}$)来控制。无论表观粘度如何,低剪切速率时存在的轻微屈服应力或弹性体也可能导致永久稳定性。可用该屈服应力值计算出临界颗粒直径。就分离的球状颗粒而言,通过给定粘度的介质沉降时建立的最大剪切应力可表示为

$$\tau_{\text{max}} = 3V\mu/2r$$

对于假塑性流体,该剪切应力公式中的粘度就是牛顿平台的 0 剪切速率粘度。

稳定的悬浮液是制造要加入铸膜机的膜预混合组合物的一个重要特征,以及需要在湿膜阶段维持这种稳定性直到充分干燥以锁住颗粒并充分使基质成为固体形式,从而可保持均一性。对于粘弹性流体系统而言,能产生长时间(如 24 小时)稳定的悬浮液的流变性必须与高速铸膜操作的要求相平衡。这种膜的一个合乎需要的特性是剪切稀释或假塑性,因此粘度将随着剪切速度的增加而降低。时间依赖性的剪切效应如触变性也是有利的。结构恢复(structural recovery)和剪切稀释行为是重要的特性,这是膜形成时膜自动流平(self-level)的能力。

对本发明组合物和膜的流变学性能要求非常严格。这是由于需要用粘弹性流体基质产生颗粒(例如 30-60 wt%)的稳定悬浮液,它在整个广泛的剪切速率范围内都具有可接受的粘度值。在混合、泵送和铸膜过程中,剪切速率范围为 $10-10^5$ /秒,这可根据经验确定,且假塑性是优选的实施方案。

在膜铸造或涂布时,对于形成具有所需均一性的膜的能力,其流变学也是一限定因素。剪切粘度、拉伸粘度、粘弹性、结构恢复将影响膜的质量。作为一个阐述性实施例,剪切稀释假塑性流体的流平(leveling)可用下式得到:

$$\alpha^{(n-1/n)} = \alpha_0^{(n-1/n)} - ((n-1)/(2n-1)) (\tau/K)^{1/n} (2\pi/\lambda)^{(3+n)/n} h^{(2n+1)/n} t$$

其中, α 是表面波幅, α_0 是初始波幅, λ 是表面粗糙度的波长,“n”和“K”都是粘度幂律指数。在这个例子中,流平性与粘度有关,n降低则升高,而K升高则降低。

理想的是,本发明的膜或成膜组合物具有非常迅速的结构恢复性能,即膜在加工过程中形成时,它不会分离或形成不连续的结构,和组成均一。这种非常迅速的结构恢复延缓了颗粒的沉淀和沉降。此外,本发明的膜或成膜

组合物宜是剪切稀释假塑性流体。从一些特性如粘度和弹性上考虑，这种流体可促进薄膜形成和均一性。

因此，组分混合物的均一性取决于许多变量。如本文所述，组分的粘度、混合技术和所得混合组合物和湿铸法造膜的流变学特性都是本发明的重要方面。此外，还需要考虑控制颗粒大小和颗粒形状。理想的是，颗粒大小为 150 微米或更小，例如 100 微米或更小。此外，这种颗粒可以是球形、基本上为球形、或非球形，例如不规则形状的颗粒或椭球体形状的颗粒。椭球体形状的颗粒或椭球体较为理想，因为与球形颗粒相比，它们往往倾向较少沉降，能保持成膜基质的均一性。

在混合阶段可采用许多技术来防止最终的膜中夹杂气泡。为得到最终产品中基本上不形成气泡的组分混合物，可采用防泡剂或表面张力降低剂。此外，宜控制混合的速度以防止空气进入混合物造成空穴。最后，还可以通过将混合物静置足够长的时间使气泡逃逸，然后干燥膜，进一步减少气泡。理想的是，本发明的方法宜先形成不含药物颗粒等活性成分或芳香油等挥发性物质的母料成膜组分。在轻轻搅拌的该母料混合物中加入活性成分后立即铸膜。因此，可让母料预混合物放置较长时间而不用担心药物或其它成分不稳定。

可通过几个步骤来制造除添加物和活性成分外还含有成膜聚合物和极性溶剂的基质。例如，可同时加入所有成分或制备预混合物。预混合物的优点是，可预先混合除活性成分外的所有成分，加入活性成分后立即形成膜。因为活性成分接触水、空气或其它极性溶剂时间长，会降解，因此尤其重要。

图 6 显示了适合制备预混合物、添加活性成分以及随后形成膜的设备 20。将含有成膜聚合物、极性溶剂以及除药物活性成分以外的其它添加物的预混合物或母料 22 加入到母料进料罐 24 中。最好在将预混合物或母料 22 的组分加入混合器中(未显示)，再加入母料进料罐 24 中。然后通过第一计量泵 26 和控制阀 28 将预定量的母料在控制之下加入第一和第二混合器 30、30' 之一或这两者。然而，本发明不限于使用两个混合器 30、30'，而适合使用任何数目的混合器。此外，本发明不限于混合器 30、30' 以任何特定顺序排列，如图 6 所示的并联排列；这些混合器的任何其它顺序或安排，如串联或并联和串联排列的组合，都适用。将所需量的药物或香精等其它成分通过每个混合器 30、30' 内的开口 32、32' 加入所需的混合器。理想的是，使预混合物

或母料 22 在混合器 30、30' 中的停留时间最少。尽管将药物完全分散在预混合物或母料 22 中是合乎需要的，但过长停留时间将导致药物，尤其是可溶性药物的浸出或溶解。因此，混合器 30、30' 通常较小，即与用来形成预混合物或母料 22 的初级混合器(未显示)相比药物停留时间较短。将药物与预混合的母料混合足够时间，以提供均匀基质后，通过第二计量泵 34、34' 将特定量的均匀基质加入盘 36 中。计量轧辊 38 决定了膜 42 的厚度并将此膜施涂于施涂辊。膜 42 最终在底材 44 上形成并通过支承辊 46 带出。

尽管混合物有适当的均一粘度且颗粒悬浮液稳定，但在最初形成组合物和膜的步骤中铸造方法对于促进均一性很重要，干燥湿膜的方法也很重要。尽管这些参数和性质最初对均一性有帮助，但受控的快速干燥方法将确保维持这种均一直到膜干燥为止。

然后用受控的底部干燥法或受控的微波干燥法，理想的是在膜 48 的上表面(暴露的表面)上不存在外部气流或热的条件下将湿膜干燥，如本文所述。受控的底部干燥法或受控的微波干燥法的优点在于，能够使蒸汽从膜中释放出来而不会有现有技术的缺点。不采用常规的膜顶部对流空气干燥法，因为这种方法首先干燥膜最上面的部分，会形成阻碍液体流动(如蒸发的水蒸气)和热流(如干燥的热能)的屏障。这种已干燥的上部将成为下面部分干燥时蒸汽进一步释放的障碍，这将导致不均一的膜。上面提到的一些顶部气流可用来帮助本发明膜的干燥，但它必须不会产生使颗粒移动或膜撕裂作用情况，这两者都将导致不均一性。如果采用顶部空气，须与底部空气干燥相平衡以避免不均一性和防止膜在传送带上提升。平衡的顶部和底部气流是合适的，其中底部气流作为干燥的主要来源而顶部气流为干燥的次要来源。顶部气流的某些优点是能够从膜中带走排出的蒸汽从而有助于整个干燥过程。然而，采用任何顶部气流或顶部干燥法必须与一些因素平衡，这些因素包括但不限于该组合物的流变特性以及该加工的机械作用。任何顶部气流，如空气流，也必须不阻碍成膜组合物固有的粘度。换句话说，顶部气流不能使该组合物表面破裂、扭曲或产生其它物理性扰动。此外，空气流速宜低于膜的塑变值，即低于可使成膜组合物中的液体移动的任何力水平。对于薄的或粘度小的组合物，必须采用低的气流速度。对于厚的或高粘度组合物，可使用较高气流速度。此外，气流速度最好较低以避免组合物形成的膜发生任何提升或其它移动。

此外，本发明的膜可含有对温度敏感的颗粒，如可以是挥发性的香精。或是可以具有低降解温度的药物蛋白质或抗原。此时可降低干燥温度，同时延长干燥时间以充分干燥本发明的均匀膜。此外，与顶部干燥法相比，底部干燥法还会导致较低的膜内部温度。相比于顶部干燥法，在底部干燥法中，蒸发的蒸汽更容易带走膜中的热量，因此可降低膜内部温度。这种较低的膜内部温度通常导致药物降解减少和减低某些挥发性物质如香精的损失。

在膜制备过程中，宜在高温下干燥膜。高热干燥法可产生均匀的膜，并能更有效地生产膜。然而，含有敏感的活性组分的膜在高温时可能会面对降解的问题。降解是“化合物的分解产生了已明确的中间产物”，该定义出自英文版的美国传统字典(The American Heritage Dictionary of the English Language)(第四版，2000)。通常不希望活性组分降解，因为这样可能会造成活性组分的不稳定、失活和/或效价降低。例如，如果活性组分是药物或生物活性物质，这将对最终药物产品的安全性和功效造成不利影响。此外，高挥发性物质将会由于暴露于常规的干燥方法而更快地从该膜中释放。

活性组分的降解可通过各种途径发生，如水解、氧化和光解，这取决于具体的活性组分。此外，温度对这种反应的速度有显著影响。温度每升高 10℃降解速度通常将加倍。因此，通常认为，活性成分置于高温将引发和/或加速不希望有的降解反应。

蛋白质是一类有用的活性成分，当它们长时间接触高温时将降解、变性或失活。蛋白质在体内发挥多种功能，如酶、结构元件、激素或免疫球蛋白。蛋白质的例子包括酶，例如胰酶、胰蛋白酶、胰脂肪酶、糜蛋白酶、透明质酸酶、舒替兰酶、链激酶(streptokinaw)、尿激酶、altpilase、木瓜蛋白酶、bromelainsdiastase；结构元件如胶原和白蛋白；激素如促甲状腺素释放素、促性腺激素释放素、促肾上腺皮质激素(adrenocorticottropin)、促皮质素、二十四肽促皮质素、sometrem、somatropion、促乳素、促甲状腺激素、促生长素抑制素、后叶加压素、苯赖加压素、赖氨加压素、胰岛素、高血糖素、胃泌素、五肽胃泌素、胰泌素、胆囊收缩素促胰酶素；以及免疫调节剂，免疫调节剂包括多糖和糖蛋白，糖蛋白中包括可用于抑制和防止恶性细胞生长如肿瘤生长的细胞因子。制造有用糖蛋白的合适方法在 Cannon-Carlson 等的美国专利 No. 6, 281, 337 中有所描述，在此全部纳入本文以供参考。

接近 100℃ 的温度通常会引起蛋白质和核酸降解。例如，如果将一些糖

蛋白置于 70℃ 温度下 30 分钟会降解。还已知从牛提取的蛋白质在如此低的温度下也会降解。DNA 在此温度下也开始变性。

然而申请人发现，本发明的膜在干燥过程中可接触较高温度而不用担心降解、活性损失或过度蒸发，这得益于本发明的膜制造和形成方法。具体地，将所述膜置于通常导致活性组分降解、变性或失活的温度下不会发生此类问题。根据本发明，所述干燥方式是可控的，以防止有害水平的热达到活性组分。

如本文所述，根据本发明技术制造的可流动混合物在含量上是均匀的。在所述可流动物质形成膜以及干燥时必须保持这种均一性。在本发明的干燥过程中，一些因素在膜内产生了均一性同时保持活性成分处于安全温度下，即低于其降解温度。首先，本发明的膜具有非常短的受热历程，通常只有几分钟，这样便最大程度地减小了温度接触总时间。膜在受控干燥下防止了各组分的凝聚和迁移，同时可防止热在其内部积累。理想的是，所述膜是从底部干燥。如本文所述，受控的底部干燥法可防止在膜顶面形成聚合物膜或皮。随着热量从膜底部向上传导，液相载体如水上升达到膜表面。没有表面的皮可使液相载体随着温度的升高而迅速蒸发，因此蒸发的同时可冷却膜。由于热接触时间短和蒸发性冷却，保持了药物或挥发性活性成分等膜组分不受高温影响。相反，顶面起皮将截留液相载体分子，增加膜内部能量，从而引起膜内温度升高而使活性组分接触可能有害的高温。

其次，由于底部加热且没有表面起皮现象，膜内会发生热混合。热混合通过膜内的对流发生。对膜底部加热时，接近底部的液体温度升高，膨胀，同时密度变小。因此，这种较热的液体上升同时较冷的液体取代其位置。上升的同时，该较热的液体与较冷的液体混合并与其平分热能，即传热。随着这种循环的重复进行，热能被分散到整个膜中。

通过本发明的受控干燥方法可实现加强的热混合，这可使热在膜中均匀扩散。当没有这种热混合时将产生“热点”。膜内的热袋将导致形成颗粒凝聚或在膜内形成危险区域随后产生不均一性。这种凝聚或成团的形成是不希望的，因为这将导致活性成分无规分布的不均一性膜。这种不均匀的分布可导致每片膜内活性成分含量的巨大差异，从安全性和功效考虑都是问题。

此外，热混合有助于保持膜内较低的整体温度。虽然膜表面可能接触高于活性成分降解的温度，但膜内部可能达不到这一温度。由于这种温度差别，

活性成分不会降解。

例如，宜在 10 分钟或更短时间干燥本发明的膜。80℃干燥膜 10 分钟可产生约 5℃的温度差别。这意味着干燥 10 分钟后，膜内部温度比外部接触温度低 5℃。然而许多情况下，干燥不到 10 分钟也已经足够，如 4-6 分钟。干燥 4 分钟可产生约 30℃的温度差异。干燥 6 分钟可产生约 25℃的温度差异。由于温度差异如此大，可在有效的高温下干燥膜，而不会引起热敏感活性成分的降解。

图 8 描述了本发明干燥方法的顺序。机械混合后，将膜置于传送带上在干燥过程中进行连续热混合。在此干燥过程的开始阶段，如部分 A 所述，优选在随传送带(未显示)移动时从底部 10 加热膜 1。可通过一种加热机制，例如包括但不限于图 7 所示的干燥机，对膜施加热量。当膜加热时，液相载体，或挥发物(“V”)，开始蒸发，如向上箭头 50 所示。热混合还引起箭头 30 表示的受热液体上升，并使箭头 40 所示较冷的液体取代其位置。由于在膜 1 的顶面 20 上没有形成皮，如 B 部分所示，挥发性液体继续蒸发 50 同时热混合 30/40 继续将热能分散到整个膜中。一旦蒸发了足量的挥发性液体，热混合便在整个膜 1 中产生了均匀的热扩散。所得干燥的膜 1 是一种粘弹性固体，如 C 部分所示。各组分被理想的固定在膜中均匀分布。尽管有少量液体载体，即水，仍留在形成的粘弹性膜中，如果需要的话，可进一步干燥此膜，而不移动其中的颗粒。

此外，可在将组合物或基质铸造成膜之后在成膜组合物或基质中加入颗粒。例如，可在干燥膜 42 之前在膜 42 中加入颗粒。通过合适的技术，如使用医生用的刮刀(未显示)，这是一种可轻微或柔软触及膜表面并可控制地将颗粒置于膜表面的用具，可控制向膜加入计量的颗粒并将颗粒置于膜上。其它合适但非限制性的技术包括使用额外的滚筒将颗粒放到膜表面上、将颗粒喷洒到膜表面上等。颗粒可被放到膜的一个或两个相对的表面，即膜的顶面和/或底面上。理想的是将颗粒牢靠的置于膜上，如包埋在膜中。此外，这种颗粒最好不要完全埋入或封入膜中，而仍有部分暴露于膜表面，此时，颗粒是部分封入或部分埋入膜中的。

颗粒可以是任何有用的传入感觉剂、美容剂、药剂或它们的组合。理想的是，所述药剂是掩盖了气味的或控制释放的药剂。有用的传入感觉剂包括香味剂和甜味剂。有用的美容剂包括口气清新剂或减充血剂，如薄荷脑，包

括薄荷脑晶体。

尽管本发明的方法不限于上述用来干燥的任何具体设备，但在图 7 中示出了一种特别有用的干燥设备 50。干燥设备 50 是将热流体，例如但不限于热空气，喷到置于底材 44 上的膜 42 底部的排列喷嘴。热空气进入该干燥设备的入口端 52 垂直上升，如向量 54 所示，到达空气换向器 56。空气换向器 56 重新定向空气的移动，以使对膜 42 的抬升作用力最小。如图 7 所示，当空气通过空气换向器 56 进入并通过干燥设备 50 的腔室部分 58 和 58' 移动时呈切线方向，如向量 60 和 60' 所示。由于热空气流与膜 42 基本上相切，因此使正在干燥的膜抬升最小。尽管所述空气换向器 56 是一种滚筒，但也可适当采用其它使空气或热流体转向的装置或几何结构。此外，干燥设备 50 的出口端 62 和 62' 是向下张开的。这种朝下张开提供了向下的作用力或向下的速度向量，如向量 64 和 64' 所示，这对膜 42 提供了拉或曳的作用以防止膜 42 抬升。膜 42 的抬升不仅会导致膜的不均一性，而且可能由于膜和/或底材 44 从加工设备抬升而导致无法控制对膜 42 的加工。

监测和控制膜的厚度也有助于产生厚度均匀的膜。可用测量规如 Beta 测量规来监测膜的厚度。测量规可与干燥设备(即烤箱或烘道)末端的另一个测量规配对，以便通过反馈回路通信交流来控制并调节涂布装置的开口，从而控制均一的膜厚度。

所述膜产品通常将经过适当选择的聚合物和极性溶剂，以及活性成分或所需的填料混合而制成。理想的是，混合物中的溶剂含量占总混合物的至少约 30 重量%。将这种混合物形成的基质制成膜，优选通过滚动涂布方法，然后干燥，优选用快速的受控干燥方法以保持膜的均一性，更具体说是不会自凝聚成不一致的均匀度。所得膜宜含有少于约 10 重量%的溶剂，更宜少于约 8 重量%的溶剂，甚至更宜少于约 6 重量%的溶剂，最佳少于约 2%。所述溶剂可以是水、极性有机溶剂，包括但不限于：乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷或其任何组合。

在另一个实施例中，本发明的膜产品可通过挤出法，而不是铸造法形成。如下所述，挤出法对于含有基于聚氧乙烯的聚合物成分的膜组合物特别有用。例如，本发明可用单一螺旋挤压法。根据这种螺旋挤压法，在聚合物熔化物中设立压力，将其挤压通过压模或注入模具中。

作为进一步解释，如图 37 的挤压机 100 所示，本发明方法中所使用的

一个螺旋挤压机可包括含有许多个区域 200 的套筒 300。这些区域 200 的温度和压力可不同。例如，随着组合物通过套筒 300 到达挤压模 400，这些区域的温度宜增加。本发明包括任何数目的区域。另外，可控制挤压速度，以产生所需性能的膜。例如，可将挤压组合物在螺旋混合室中保持一段时间。虽然该讨论涉及单一螺旋挤压，本领域技术人员已知的其它形式的挤压，也视为在本发明的范围内。

除考虑上述参数，例如但不限于流变学特性、粘度、混合方法、铸造方法和干燥方法，也影响本发明不同组分的物料的选择。此外，考虑可提供本发明的组合物的合适的物料，包括药物和/或美容剂型或膜产品每单位面积所含药物和/或美容活性成分的差异不超过 10%。换句话说，本发明的均一性由整个基质内药物和/或美容活性成分产品的重量差异不超过 10% 确定。理想的是，这种差异小于 5 重量%、小于 2 重量%，小于 1 重量%，或小于 0.5 重量%。

膜形成聚合物

所述聚合物可以是水溶性、水可溶胀性、不溶于水的聚合物，或是一种或多种水溶性、水可溶胀性、不溶于水的聚合物的组合。该聚合物可包括纤维素或纤维素衍生物。有用的水溶性聚合物的具体例子包括但不限于：聚氧乙烯(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、明胶和它们的组合。有用的不溶于水的聚合物的具体例子包括但不限于乙基纤维素，羟丙基乙基纤维素，醋酸邻苯二甲酸纤维素，羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和它们的组合。

本文所用的术语“水溶性聚合物”及其变体指至少部分溶于水的聚合物，理想的是完全或大部分可溶于水，或吸收水。吸收水的聚合物通常称为水可溶胀的聚合物。在本发明有用的聚合物可以在室温或其它温度(如超过室温的温度)下是水溶性或水可溶胀性。此外，所述材料在低于大气压的压力下是水溶性或水可溶胀性。理想的水溶性聚合物是溶于水或水可溶胀的，至少可吸收 20 重量%的水。也可使用可吸收 25 重量%或更多的水的水可溶胀性聚合物。用这种水溶性聚合物所形成的本发明的膜或剂型最好是足够水溶性的，

在与体液接触时可被溶解。

其它可掺入本发明膜中的聚合物包括可生物降解的聚合物、共聚物、嵌段聚合物和它们的组合。已知符合上述标准的有用的聚合物或聚合物类型包括：聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸)(PLA)、聚二噁酮(polydioxanones)、聚草酸酯、聚(α -酯)、聚酐、聚醋酸酯、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)，以及它们的混合物和共聚物。其它有用的聚合物包括 L-和 D-乳酸的立体聚合物、双(对-羧基苯氧基)丙酸和癸二酸的共聚物、癸二酸共聚物、己内酯共聚物、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 -谷氨酸苄酯和聚乙二醇的共聚物、琥珀酸酯和聚(二醇)的共聚物、聚磷腈、多羟基-链烷酸酯以及它们的混合物。也可以考虑二元或三元系统。

其它有用的具体聚合物包括以 Medisorb 和 Bidel 商标销售的那些物质。Medisorb 材料是由位于特拉华州 Wilmington 的 Dupont 公司销售的，通常鉴定为含有“丙酸的 2-羟基-聚合物和羟乙酸的羟基-聚合物”的“丙交酯/乙交酯共聚物”。四种此类聚合物包括丙交酯/乙交酯 100L，认为是 100% 的丙交酯，熔点为 338-347°F (170-175°C)；丙交酯/乙交酯 100L，认为是 100% 的乙交酯，熔点为 437-455°F (225-235°C)；丙交酯/乙交酯 85/15，认为是 85% 的丙交酯和 15% 的乙交酯，熔点为 338-347°F (170-175°C)；和丙交酯/乙交酯 50/50，认为是 50% 丙交酯和 50% 乙交酯的共聚物，熔点为 338-347°F (170-175°C)。

Bidel 材料代表一类具有不同化学性质的多种聚酐。

尽管可使用许多不同的聚合物，但还是需要对聚合物进行选择以使混合物在干燥之前具有所需粘度。例如，如果活性成分或其它组分在所选溶剂中不溶，则需要聚合物可提供更大粘的度以帮助维持均一性。另一方面，如果组分溶于该溶剂，则优选能提供较低粘度的聚合物。

所述聚合物对影响膜粘度具有重要作用。粘度是液体的一种特性，它可控制活性成分在乳液、胶体或悬浮液中的稳定性。基质的粘度不同通常从约 400 厘泊至约 100,000 厘泊，优选从约 800 厘泊至约 60,000 厘泊，最优选从约 1,000 厘泊至约 40,000 厘泊。膜形成基质的粘度宜在干燥过程开始之后迅速升高。

可根据基质中的其它组分和所选活性成分调节粘度。例如，如果该组分不溶于所选溶剂，可选择合适的粘度以防止该组分沉淀，因沉淀对所得膜的均一性有不利影响。可用不同方法调节粘度。为增加膜基质的粘度，可选择具有较高分子量的聚合物或加入交联剂，如钙盐、钠盐和钾盐。可通过调节温度或加入能增加粘度的组分来调节粘度。能增加粘度或稳定乳液/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、豆角胶、瓜尔胶、黄原胶、右旋糖苷、阿拉伯胶、结冷胶和它们的组合。

还观察到，某些聚合物(当单独使用时通常需要增塑剂以获得柔性膜)不与增塑剂混合也可获得柔性膜。例如，当联合使用 HPMC 和 HPC 时可提供柔韧牢固的并具有适当可塑性和弹性的膜以供制造和储存。不需要加入增塑剂或多元醇来获得柔性。

另外，当单独使用或者与亲水性纤维素聚合物联用时，聚氧乙烯(PEO)可制成柔韧牢固的膜。不需要加入增塑剂或多元醇来获得柔性。可与 PEO 联用的合适的纤维素聚合物的非限制性例子包括 HPC 和 HPMC。PEO 和 HPC 几乎没有胶凝温度，而 HPMC 的胶凝温度为 58-64°C (从 Dow Chemical Co. 购得的 Methocel EF)。此外，这些膜足够柔韧，甚至在几乎不含有机溶剂时也是如此，因此可除去有机溶剂，而不损害膜的性能。此外，如果不存在溶剂，则在膜中不需要增塑剂。当聚合物组分含有合适水平的 PEO 时，基于 PEO 的膜也能显示良好的抗撕裂性，几乎不或完全不卷曲，以及快速的溶解速率。

为了实现所需的膜性质，可改变聚合物组分中的 PEO 水平和/或分子量。改变 PEO 含量会影响例如抗撕裂性、溶解速率和粘合趋势等性能。因此，一种控制膜性能的方法是改变 PEO 含量。例如，在一些实施例中快速溶解的膜是理想的。通过改变聚合物组分的含量，可实现所需的溶解特性。

根据本发明，所述聚合物组分中 PEO 含量的理想范围是约 20-100%重量。在一些实施例中，PEO 量的理想范围是约 1mg-200mg。亲水性纤维素聚合物的范围是约 0-80%重量，或与 PEO 的比例可高达 4:1，理想的比例为约 1:1。

在一些实施例中，理想的是改变 PEO 水平来提高某些膜性能。为了获得具有高抗撕裂性和快溶解速率的膜，需要在聚合物组分中加入约 50%或以上水平的 PEO。为了防止粘着，即防止薄膜粘在口腔顶部，需要约 20-75%的 PEO。然而在一些实施例中，可能需要粘合在口腔顶部，例如对动物或儿童给药。

在这些情况下，可采用更高含量的 PEO。更具体说，可控制膜的结构完整性和溶解性，使薄膜能够粘在粘膜上，并容易除去，或更牢固的粘合，难以除去，视预期用途而定。

还可用不同分子量的 PEO。可能需要高分子量 PEO，例如约 4,000,000，来提高薄膜的粘膜粘合性。更理想的，分子量可以在约 100,000 到 900,000，更理想的是约 100,000-600,000，最理想的是 100,000-300,000。在一些实施例中，可能需要在聚合物组分中联用高分子量(600,000-900,000)和低分子量(100,000-300,000)的 PEO。

例如，可通过联用少量的高分子量 PEO 和较大量低分子量 PEO 来获得某些膜性能，例如快溶解速率和高抗撕裂性。理想的是，这种组合物在 PEO-混合聚合物组分中含有约 60%或更高水平的低分子量 PEO。

为了平衡抗粘合性、快溶解速率和良好的抗撕裂性等性能，理想的膜组合物可含有约 50-75%低分子量 PEO，可任选的与少量更高分子量的 PEO，其余为含有亲水性纤维素聚合物(HPC 或 HPMC)的聚合物组分相混合。

控制释放的膜

术语“控制释放”是指以预先选定的速度或所需速度释放活性成分。该速度根据应用而不同。所需速度包括快速或立即释放，以及延迟的、持续的或依次释放模式。可考虑这些释放模式的组合，如活性成分最初为爆发释放，随后以较低水平持续释放。也可考虑脉冲式药物释放。

选择用于本发明膜的聚合物也可以选择活性成分的受控制崩解。这可通过提供基本上不溶于水的膜来实现，该膜中含有的活性成分将随着时间推移从膜中释放出来。这可通过掺入各种不同可溶性或不溶性聚合物来完成，混合物中也可包括可生物降解的聚合物。或者，可将包衣的控释活性颗粒掺入易溶的膜基质中，以实现活性成分摄入后在消化系统内的控制释放的特性。

能提供活性成分控制释放的膜特别适合口腔、牙龈、舌下和阴道应用。本发明的膜特别适用于存在粘膜或粘液的情况，由于它们易于变湿和粘着于这些区域。

制药领域早已知道的以有规律的间隔给予一系列单剂量药物，不同给药能在较长时期内以受控方式释放活性成分的单剂量药物是方便的。对患者和临床医生而言，认为能在较长时期内保持持久和均一的药物血液水平是有力

的。各种缓释剂型的优点是熟知的。然而，制备能提供活性成分的控制释放的膜的好处不仅仅具有熟知的控释药片的优点，而且例如，薄膜难于因疏忽而被吸入，并且由于它们不需要像片剂那样吞咽而增加了患者的配合。此外，本发明膜的某些实施方案设计的膜可粘着于口腔和舌，而在口腔和舌上可控制地溶解。再者，薄膜不会像控释药片那样被碾碎，不会出现导致药物(如盐酸考酮控释片剂)滥用的问题。

可将本发明的活性成分以控释的形式掺入到本发明的膜组合物中。例如，可用乙基纤维素或聚甲基丙烯酸酯(可分别以 Aquacoat ECD 和 Eudragit E-100 的商品名购得)等聚合物包衣药物颗粒。也可将药物溶液吸附到这种聚合物材料上并掺入本发明的膜组合物中。其它组分如脂肪和蜡，以及甜味剂和/或香味剂，也可在这种控释组合物中使用。

在将活性成分掺入膜组合物之前可掩蔽其味道，例如题为“Uniform Films For Rapid Dissolve Dosage Form Incorporating Taste-Masking Compositions”(基于 2003/9/27 提交的同题美国临时申请 No. Express Mail Label No.: EU552991605 US, 卷宗编号为 1199-15P)的待审 PCT 申请中所提到的，该申请被全文纳入本文作为参考。

活性成分

当在膜内加入活性成分时，每个单位面积内活性成分的量由膜的均匀分布决定。例如，当将膜切成单一剂型时，可非常精确地得知剂型内活性成分的量。由于给定面积内活性成分的量与膜其它部分相同尺寸面积内活性成分的量基本相同，所以能做到这一点。当活性成分是药剂，即药物时，剂量准确特别有利。

可掺入本发明膜中的活性成分包括但不限于制药和美容活性成分、药物、药剂、蛋白质、抗原或变应原(如豚草花粉、孢子、微生物、种子)、口腔清洁组分、香精、香味剂、酶、防腐剂、甜味剂、着色剂、香料、维生素和它们的组合。

可将各种药剂、生物活性物质和药物组合物包含在本发明的剂型中。可用药物的例子包括 ace-抑制剂、抗心绞痛药、抗心率失常药、抗喘药、降胆固醇药、镇痛药、麻醉药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病剂、止泻药、解毒药、抗组胺药、抗高血压药、抗炎剂、抗脂剂、抗躁狂药、止吐药、抗中

风药、抗甲状腺制剂、抗肿瘤药、抗病毒剂、痤疮药、生物碱类药物、氨基酸制剂、镇咳药、抗尿酸药、抗病毒药、合成代谢制剂、全身性和非全身性抗感染药、抗肿瘤药、抗震颤麻痹剂、抗风湿剂、食欲刺激剂、生物应答调节剂、血液调节剂、骨代谢调节剂、心血管剂、中枢神经系统刺激剂、胆碱脂酶抑制剂、避孕药、减充血药、食品添加剂、多巴胺受体激动剂、子宫内膜异位治疗剂、酶、勃起功能障碍治疗剂、致育剂、胃肠道制剂、类似疗法剂、激素、高钙血症和低钙血症治疗剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、偏头痛制剂、晕动病治疗剂、肌肉松弛剂、肥胖治疗剂、骨质疏松症制剂、催产药、副交感神经阻滞药、拟副交感神经药、前列腺素、心理治疗剂、呼吸制剂、镇静剂、戒烟辅助制剂、交感神经阻滞药、震颤制剂、尿道制剂、血管扩张剂、泻药、抗酸药、离子交换树脂、退热药、食欲抑制剂、祛痰药、抗焦虑剂、抗溃疡剂、抗炎物质、冠状动脉扩张剂、脑血管扩张剂、外周血管扩张剂、精神活性药物、兴奋剂、抗高血压药物、血管收缩药、偏头痛治疗药、抗生素、镇定剂、抗精神病剂、抗肿瘤药、抗凝剂、抗血栓药、催眠药、止吐药、止恶心剂、抗惊厥药、神经肌肉药、高血糖和低血糖剂、甲状腺和抗甲状腺制剂、利尿剂、解痉药、子宫松弛药(terine relaxant)、抗肥胖药、红细胞生成药、抗喘药、咳嗽抑制剂、粘液溶解剂、DNA和基因修饰药，以及它们的组合。

可用于本发明的药用活性成分的例子包括抗酸药、H₂-拮抗药和镇痛剂。例如，抗酸药可单独用碳酸钙一种成分或其与氢氧化镁和/或氢氧化铝的混合物来制备。此外，抗酸药可与H₂-拮抗药联合使用。

镇痛剂包括鸦片和鸦片衍生物，如羟考酮(Oxycontin®)，布洛芬，阿司匹林、对乙酰氨基酚，和它们的组合，并可任选含有咖啡因。

用于本发明其它优选活性成分的其他优选药物包括止泻药(如 immodium AD)、抗组胺药、止咳药、解充血药、维生素和口气清新剂。单独或联合使用以治疗感冒、疼痛、发烧、咳嗽、充血、流鼻涕和过敏的常规药物，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，可包含在本发明的膜组合物中。

可以用在本发明的还有抗焦虑药，如阿普唑仑(Xanax®)；抗精神病药如 clozapin (Clozaril®)和氟哌啶醇(Haldol®)；非类固醇抗炎药(NSAID's)，如 dicyclofenac (Voltaren®)和依托度酸(Lodine®)；抗组胺药，如氯雷他

定(Claritin®)、阿司咪唑(Hismanal™)、萘丁美酮(Relafen®)和氯马斯汀(Tavist®);止吐药,如盐酸格拉司琼(Kytril®)和大麻隆(Cesamet™);支气管扩张药,如Bentolin®、硫酸沙丁胺醇(Proventil®);抗抑郁药,如盐酸氟西汀(Prozac®)、盐酸舍曲林(Zoloft®)和盐酸帕罗西汀(Paxil®);抗偏头痛药,如Immigra®;ACE抑制剂,如依那普利(Vasotec®)、卡托普利(Capoten®)和赖诺普利(Zestril®);抗阿尔茨海默病药,如尼麦角林;以及Ca⁺⁺-拮抗药,如硝苯地平(Procardia®)和Adalat®)和盐酸维拉帕米(Calan®)。

勃起功能障碍的治疗包括但不限于促进血液流入阴茎的药物,以及影响自主神经活性的药物,如增强副交感神经(胆碱能)和降低交感神经(肾上腺能)活性的药物。有用但非限制性的药物包括西地那非(如Viagra®)、tadalafil(如Cialis®)、伐地那非、阿朴吗啡(如Uprima®)、盐酸育亨宾(如Aphrodyne®)和前列地尔(如Caverject®)。

可用于本发明的常用H₂-拮抗药包括西咪替丁、盐酸雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁(nizatidien)、乙溴替丁、咪芬替丁、罗沙替丁、皮沙替丁(pisatidine)和乙酸罗沙替丁。

活性抗酸成分包括但不限于下列这些:氢氧化铝、甘羟铝、甘氨酸、磷酸铝、碳酸二羟铝钠、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(酸或盐)、氨基乙酸、水合硫酸铝镁、镁加铝、铝硅酸镁、碳酸镁、甘氨酸镁、氢氧化镁、氧化镁、三硅酸镁、乳固体、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、铝硅酸镁、酒石酸和盐。

用于本发明的药物活性剂可包括变应原或抗原,例如但不限于:草、树或豚草的植物花粉;动物皮屑,如从猫和其它皮毛动物皮肤和毛发脱落的细小鳞屑;昆虫,如屋尘螨、蜜蜂和黄蜂;以及药物,如青霉素。

可在膜中加入抗氧化剂以防止活性成分,尤其是光敏感活性成分的降解。

美容活性剂可包括薄荷脑之类的口气清新剂,其它香精或香味剂,尤其是用于口腔卫生的那些,以及用于牙齿和口腔清洁的活性成分,如季铵碱。可使用酒石酸、柠檬酸、香草醛等味道增强剂来提高香精的效果。

在制造膜时还可加入颜色添加剂。这种颜色添加剂包括食品、药品和化妆品色素(FD & C)、药品和化妆品色素(D & C)或外用药和化妆品色素(Ext. D

& C)。这些色素是染料、它们相应的色淀以及某些天然着色剂和衍生的着色剂。色淀是吸附到氢氧化铝上的染料。

着色剂的其它例子包括已知的偶氮染料、有机或无机色素或天然来源的着色剂。优选无机色素，如铁或钛的氧化物，以所有组分的总重量计，这些氧化物的添加浓度约 0.001-10%，优选约 0.5-3%。

香精可选自天然或合成的调味液。这种试剂的例子包括挥发油、合成调味油、调味芳香剂、油、液体、油树脂或植物、叶、花、果实、茎干的提取物，以及它们的组合。一组非限制性的例子包括薄荷油、可可粉和柑橘油，如柠檬、桔子、葡萄、酸橙和葡萄柚，以及水果香精，包括苹果、梨、桃、葡萄、草莓、覆盆子、樱桃、李、菠萝、杏或其它水果香精。

可加入含有香精的薄膜以得到热的或冷的经过调味的饮料或汤。这些香精包括但不限于茶叶和汤香精，如牛肉味和鸡肉味。

其它有用的香精包括醛类和酯类，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(桔子、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 2-十二醛(柑橘类、桔子)、它们的组合等。

甜味剂可选自以下非限制性名单：葡萄糖(玉米糖浆)、右旋糖、转化糖、果糖和它们的组合；糖精及其各种盐，如钠盐；二肽类甜味剂，如阿司帕坦；双氢查耳酮化合物、甘草甜素；甜叶菊(甜叶菊苷)；蔗糖的氯化衍生物，如三氯半乳糖；糖醇，如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇等。还考虑氢化的淀粉水解产物和合成的甜味剂 3,6-二氢-6-甲基-1-1-1,2,3-噁嗪-4-酮-2,2-二氧化物，尤其是它的钾盐(乙酰舒泛钾)、钠盐和钙盐，以及天然的高甜味剂，如罗汉果。也可使用其它甜味剂。

当所述活性成分在溶剂中与聚合物混合时，形成基质的类型取决于活性成分和聚合物的溶解度。如果活性成分和/或聚合物溶于所选溶剂，则形成溶液。然而，如果这些组分不溶解，则形成乳液、胶体液或悬浮液形式的基质。

剂量

本发明的膜产品能够容纳宽范围的活性分量。所述膜能够提供精确的剂量(由膜的大小以及原初的聚合物/水混合物中活性成分的浓度决定)，无

论所需剂量高或特别低。因此，根据掺入该膜中的活性成分或药物组合物的类型，活性成分量可高达约 300mg，宜高达约 150mg 或低至微克范围，或其间的任何量。

本发明的膜产品和方法非常适合高效能低剂量药物。这是通过该膜的高度均一性实现的。因此，低剂量药物，尤其是效力较强的活性成分的外消旋混合物是理想的。

防泡剂和消泡组合物

防泡剂和/或消泡组分也可用于本发明的膜。这些组分有助于消除成膜组合物中夹杂的空气，如夹杂的空气。如上文所述，这种夹杂的空气可能导致不均匀的膜。西甲硅油(Simethicones)是一种特别有效的防泡剂和/或消泡剂。然而，本发明不限于此，其它防泡剂和/或消泡剂也是适用的。

作为有关的物质，西甲硅油和相关药剂可用于增稠目的。更具体的，这些药剂可有利于除去空穴、空气、水汽、和类似的不良组分，从而提供更稠，因而更均匀的膜。能实现该功能的制剂或组分可称为稠化或增稠剂。如上述所述，夹杂的空气或不良组分可导致不均匀的膜。

西甲硅油在医药领域通常用于治疗婴儿的胀气或急腹痛。西甲硅油是含有聚二甲基硅氧烷重复单元的用三甲基甲硅烷氧基封端单元稳定化的完全甲基化的线型硅氧烷聚合物和二氧化硅的混合物。它通常含有 90.5-99%聚甲基硅氧烷和 4-7%二氧化硅。这种混合物是灰色、半透明的粘稠液体，不溶于水。

当分散在水中时，西甲硅油将沿着表面铺展，形成低表面张力的薄膜。通过这种方式，西甲硅油可减少溶液内气泡(如泡沫气泡)的表面张力，使气泡塌陷。西甲硅油的这种作用同时模拟了油和醇在水中的作用。例如，在油性溶液中，与水溶液相比，由于油性液体具有较低密度，任何夹杂的气泡都将上升到表面并更快更容易地消失。另一方面，已知醇/水混合物可降低水的密度同时降低水的表面张力。因此，夹杂在这种混合溶液内的任何气泡也将容易地消失。西甲硅油溶液同时提供了这些优点。它可降低夹杂在水溶液内气泡的表面能，同时降低水溶液的表面张力。由于这种独特的作用，西甲硅油具有优良的抗泡特性，可用于生理过程(防止胃胀气)以及任何需要从产品中除去气泡的体外过程。

为防止本发明膜中形成气泡，可在真空下进行该混合步骤。然而，一旦

完成混合步骤，使膜溶液回到正常大气环境中，空气将重新进入或接触该混合物。在多数情况下，微小的气泡将再次出现在这种聚合的粘性溶液中。在成膜混合物中加入西甲硅油可以显著降低或消除气泡的形成。

可将西甲硅油作为防泡剂加入成膜混合物，加入量约 0.01 重量百分数至约 5.0 重量百分数，更优选从约 0.05 重量百分数至约 2.5 重量百分数，最优选从约 0.1 重量百分数至约 1.0 重量百分数。

任选的组分

可在本发明的膜中加入多种其它组分和填料。包括但不限于：表面活性剂；有助于诸组分在混合物中相容的增塑剂；多元醇；防泡剂，如含硅酮化合物能通过释放膜中的氧气而得到更为平滑的膜表面；以及热固性凝胶，如果胶、角叉菜胶和明胶，它们有助于保持组分的分散。

各种可加入本发明组合物的添加剂可提供许多不同作用。添加剂类型的例子包括：赋形剂、润滑剂、缓冲剂、稳定剂、发泡剂、色素、着色剂、填料、填充剂、甜味剂、香精、香味剂、释放改进剂、佐剂、增塑剂、流动加速剂、脱模剂、多元醇、成粒剂、稀释剂、粘合剂、缓冲剂、吸附剂、助流剂、胶粘剂、抗粘附剂、酸化剂、软化剂、树脂、缓和剂、溶剂、表面活性剂、乳化剂、弹性体以及它们的混合物。这些添加剂可与活性成分一起加入。

有用的添加剂包括，例如：明胶，植物蛋白如葵花蛋白、大豆蛋白、棉籽蛋白、花生蛋白、葡萄籽蛋白、乳清蛋白、乳清蛋白分离物、血液蛋白、蛋蛋白，丙烯酸化的蛋白质，水溶性多糖如藻酸盐、角叉菜胶、瓜尔胶、琼脂-琼脂、黄原胶、结冷胶、阿拉伯胶以及有关的树胶(印度胶、卡拉牙胶、黄蓍胶(gum tragacanth))，果胶，水溶性纤维素衍生物：烷基纤维素、羟烷基纤维素和羟烷基纤维素，如甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基乙基纤维素，纤维素酯和羟烷基纤维素酯，如醋酸纤维素(CAP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)；羧烷基纤维素，羧烷基纤维素，羧基烷基纤维素酯，如羧甲基纤维素以及它们的碱金属盐；水溶性合成聚合物如聚丙烯酸和聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸和聚甲基丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、聚酯酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、PVY/乙酸乙烯酯共聚物和聚巴豆酸；同样适用的有邻苯二甲酸化明胶、明胶琥珀酸酯、交联明胶、紫胶、淀

粉的水溶性化学衍生物、阳离子改性的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯处理,例如,如果需要可将叔氨基或季氨基(如二乙氨基)季铵化;以及其它较小的聚合物。

这些增量剂可任选以所需量加入,以所有组分的总重量计,优选加入多至约 80%,宜约 3%-50%,更宜为 3%-20%。

其它添加剂可以是无机填料,如镁铝、硅、钛等的氧化物,以所有组分的重量计,其浓度范围宜为约 0.02%至约 3 重量%,优选约 0.02%至约 1 %。

添加剂的其它实施例有增塑剂,包括聚氧化烯,如聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇-丙二醇,低分子量的有机增塑剂,如甘油、一乙酸甘油酯、二乙酸甘油酯或三乙酸甘油酯、甘油三醋酸酯、聚山梨酯、十六烷醇、丙二醇、山梨醇、二乙基磺基丁二酸钠、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯等,以所有组分的重量计,其加入浓度为从约 0.5%至约 30%,宜为从约 0.5%至约 20%。

为改善淀粉物质的流动特性,还可以在化合物中加入例如动物或植物脂肪,最好是它们的氢化形式,尤其是在室温下是固体的脂肪。这些脂肪的熔点最好为 50°C 或更高。优选 C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-、C₁₈-、C₂₀-和 C₂₂-脂肪酸的甘油三酯。可单独加入这些脂肪,无需其它增量剂或增塑剂,优选单独加入或与甘油一酯和/或甘油二酯或磷脂,尤其是卵磷脂一起加入。所述甘油一酯和甘油二酯最好衍生自上述类型的脂肪,即含有 C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-、C₁₈-、C₂₀-和 C₂₂-脂肪酸。

所用脂肪、甘油一酯、甘油二酯和/或卵磷脂的总量最多占组合物总重量的约 5%,优选约 0.5%至约 2 重量%。

还可以加入二氧化硅、硅酸钙或二氧化钛,其浓度占组合物总重量的约 0.02%至约 1 重量%。这些化合物的作用是质地调理剂。

这些添加剂以足以实现其预定目的的量使用。通常,这些添加剂的某种组合将改变活性成分的总体释放模式可用来改进,即阻止或加快释放。

卵磷脂是一种可用于本发明的表面活性制剂。原料中卵磷脂的含量约为 0.25%至约 2.00 重量%。其它表面活性制剂,即表面活性剂,包括但不限于:十六烷醇、月桂基硫酸钠、Spans™ 和 Tweens™ (购自 ICI Americas, Inc)。乙氧基化的油,包括乙氧基化蓖麻油,如 Cremophor® EL(购自 BASF),也有用。Carbowax™ 是另一种在本发明中非常有用的改性剂。Tweens™ 或表面活性剂的组合可用来获得所需的亲水-亲脂平衡(“HLB”)。然而,本发明不要

求使用表面活性剂，本发明的膜或成膜组合物可以基本上不含表面活性剂而仍可以提供本发明所需的均一性特征。

当确定其它能增强本发明的制造方法和产品的改性剂时，申请人打算将所有这种额外的改性剂都包括在本文所要求的本发明的范围之内。

其它成分包括粘合剂，它可使膜容易形成和具有通用品质。粘合剂的非限制性的例子包括淀粉、预胶凝淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、聚丙烯酰胺、聚乙烯噁唑烷酮 (polyvinylloxazolidone) 和聚乙烯醇。

其它潜在的添加剂包括增溶剂，例如与活性组分形成包涵化合物物的物质。这些药剂在提高非常难溶和/或不稳定的活性物质的性质上是非常有用的。通常，这些物质是环形分子，含有疏水的内腔和亲水的外部。不溶和/或不稳定的活性物质可装入疏水内腔，从而产生溶于水的包涵复合物。因此，包络复合物的形成使得非常难溶和/或不稳定的活性物质溶于水。这些药剂的特别有用的例子是环糊精，它是衍生自淀粉的环状糖类。然而，其它类似的物质也被认为在本领域范围内。

形成膜

本发明的膜必须在干燥之前形成薄片。将所需组分混合成含有聚合物、水、活性成分以及其它所需组分的多组分基质后，可通过此领域已知的任何方法，如挤出、涂布、铺展、铸造或拉伸多组分基质，将此混合物制成薄片或膜。如果需要多层膜，可通过共挤出一种以上相同或不同组成的组分混合物来实现。多层膜也可通过在已经形成的膜层上涂布、铺展或铸造混合物来实现。

尽管可采用多种不同的成膜技术，较为理想的是选择一种可提供柔性膜的方法，如逆向滚动涂布。膜的柔性使得膜片能够被卷起和运输以供保存，然后切割成单一剂型。理想的是，该膜是自承重的，或者换句话说能够在没有独立支撑的条件下维持其完整性和结构。此外，本发明膜可选自可食用或可消化的材料。

出于形成本发明的膜的目的，涂布法或铸造法特别有效。具体的例子包括逆向滚动涂布、凹槽涂布、浸涂、计量杆或 Meyer 棒涂布、狭缝模头涂布 (slot die coating) 或挤出涂布、缝隙或辊衬刮刀涂布、气刀刮涂、幕涂或

它们的组合，尤其是当需要多层膜时。

滚动涂布，或更具体说是逆向滚动涂布，是形成本发明所述膜时特别需要的。这种方法使所得膜具有极好的控制性和均一性，这是本发明所需要的。在该方法中，涂布材料通过上计量辊和其下的涂布辊之间精确设置的缝隙被定量施加到涂布辊上。当涂料通过围绕相邻于涂布辊的支承辊时，从涂布辊转移到底材上。三辊法和四辊法都是常用的。

凹槽滚动涂布法依靠在涂料浴中运转的刻花辊，涂布材料填充了该辊上的刻花点或线条。辊上过量的涂料用刮刀刮去，然后当涂料通过刻花辊和压力辊之间时被涂到基底上。

槽辊转移是常用的，其中涂料在转移到底材之前被涂到中间辊上。

在简单的浸涂法中，将底材浸入涂料浴中，涂料通常粘度低，使得取出底材时涂料可流回浴中。

在计量杆涂布法中，过量的涂料通过浴辊(bath roller)时被涂布到底材上。线绕计量杆，有时也称为 Meyer 棒，可使所需量的涂料保留在底材上。该所需量由计量杆上所用线圈的直径确定。

在狭缝模头涂布法中，涂料在重力或压力作用下通过狭缝挤出到底材上。如果涂料是 100%的固体，该方法被称为“挤出”，这种情况下，线性速度通常比挤出速度快很多。这使得涂层比狭缝的宽度薄很多。

对于形成含有 PEO 聚合物组分的膜组合物来说，使用挤出法是特别理想的。这些组合物含有 PEO 或混合在聚合物组分中的 PEO，可以是基本不加入增塑剂、和/或表面活性剂、和多元醇。组合物在低于约 90°C 的加工温度下挤出成为薄片。可将膜组合物挤压通过辊子或模具进行挤压，以获得均匀基质。然后用本领域普通技术人员已知的任何机制冷却挤出的膜组合物。例如，可使用冷却辊、空气冷却床、或水冷床。冷却步骤对于这些膜组合物来说特别理想，因为 PEO 倾向于保持热量。

缝隙涂布法或辊衬刀涂布法依赖于将涂料施加到底材上，底材随后通过“刀”和支承辊之间的“缝隙”。随着涂料和底材的通过，多余的涂料被刮去。

气刀刮涂法中，涂料被施加到底材上，过量的涂料通过空气刀的强喷气被“吹掉”。这种方法可用于水性涂料。

在落幕涂法中，涂料池的底部有一狭缝使涂料像幕布一样连续落入两个

传送带之间的缝隙中。使需要涂布的物体以控制的速度沿传送带通过，如此在其上表面接受涂料。

干燥膜

就保持膜组合物的均一性而言，干燥步骤也是一个起作用的因素。在不存在粘度增加的组合物或粘度受到控制的组合物(例如通过选择聚合物)的情况下，当膜内的组分凝聚或成团趋势增加时，受控干燥方法就特别重要。另一种不需要采用受控干燥方法而能形成含有精确剂量(活性成分)的膜的方法是在预定的孔上铸造膜。用这种方法，尽管组分可能凝聚，但这不会导致活性成分迁移到相邻的剂型中，因为每个孔本身限定了该剂量单位。

当需要受控的干燥或迅速干燥方法时，这可通过各种方法。可采用的各种方法包括需要加热的方法从膜中除去液相载体，其方式使所得湿膜维持均一性，或者更具体地说不会自凝聚成不一致的均匀度。

理想的是，从膜底部到膜顶部使膜干燥。理想的是，在形成固体、粘弹性结构的最初凝固期间膜顶部最好基本上没有气流。这可发生在最初的几分钟内发生，例如干燥过程最初的约 0.5-4.0 分钟。以这种方式控制干燥可防止常规干燥方法导致的膜顶面破坏和再形成。这可通过形成膜并将其置于具有顶面和底面的表面的上侧来实现。然后，开始对膜底面加热以提供蒸发或除去液相载体所需的能量。与空气干燥的膜或用常规干燥方法干燥的膜相比，用这种方式干燥的膜能更快更均匀地干燥。与先从顶部和边缘开始干燥的空气干燥的膜相反，底部加热干燥膜的同时也从中间和边缘干燥。这也可防止用常规方法干燥膜时发生的组分沉淀。

膜的干燥温度约为 100°C 或更低，宜约 90°C 或更低，最好是 80°C 或更低。

控制干燥过程的另一方法，可单独使用或与上述其它受控方法联合使用，包括控制并改变用来干燥膜的干燥设备内的湿度。用这种方法可以避免膜顶表面的过早干燥。

此外，还发现可适当控制干燥时间的长短，即与诸组分尤其是调味油和药物的热敏感性和挥发性相平衡。可使热能、温度以及传送带的长度和速度相平衡成与这种活性成分相适应，从而使最终膜中活性成分的损失、降解或失效减至最小。

合适的干燥方法的具体例子是 Magoon 描述的方法。Magoon 特别提到了

干燥果酱的方法。然而，本发明者已用这种方法来制造薄膜。

Magoon 的方法和设备是基于水的一种令人感兴趣特性。尽管水通过传导和对流在其内部和向其周围传递能量，但水仅在水内部和向水辐射能量。因此，Magoon 的设备包括一放置有果酱的表面，该表面可透过红外线辐射。该表面的下侧与控温水浴接触。水浴温度最好控制在略低于水沸点的温度。当将湿的果酱放置在该装置表面上时，这便产生了“折射窗(refractance window)”。这意味着红外线能量仅在果酱占据的表面区域被允许辐射通过该表面，且只到果酱干燥为止。Magoon 的设备使本发明的膜在有效干燥时间内减少了膜组分的凝聚。

控制干燥过程的另一种方法涉及区域干燥法。区域干燥装置可包括皮带干燥隧道，该隧道中有一个或多个干燥区域。每个干燥区域的条件可不同，例如，可选择不同的温度和湿度。可能需要依次排列这些区域，以提供逐级干燥作用。

理想的区域干燥传送带的速度是连续的。另外，可以在干燥过程的特定阶段改变速度，以增加或减少膜与所需区域条件的接触。不论连续或改变，区域干燥法干燥的膜表面不起皮。

根据图 35 所示的区域干燥设备 100 的实施例，膜 110 可送入传送皮带 120，它携带薄膜通过不同的干燥区域。膜通过的第一个干燥区域 101 可以是温热湿润区域。第二个区域 102 可以更热更干，而第三个区域 103 也可以是热和干燥的。这些不同的区域可以是连续，或可以交替，它们可以分开，如图 36 中的区域干燥装置 200 所示。本发明的区域干燥装置不限于三个干燥区域。如需要，可使膜以通过更少或额外的热和湿度水平不同的干燥区域以产生本发明的受控干燥效果。

为了进一步控制温度和湿度，干燥区域可以包括额外的气体条件，例如惰性气体。该区域干燥装置在区域干燥过程还可以包括额外的过程，例如喷雾和层压过程，只要能维持本发明的受控干燥。

膜最初的厚度可为约 500-1,500 微米，或约 20-60 密耳，当干燥后其厚度从约 3-250 微米，或约 0.1-10 密耳。理想的是，干燥膜的厚度约 2-8 密耳，更宜从约 3-6 密耳。

检测膜的均匀性

在膜制造过程中，测试本发明膜的化学和物理均匀性是理想的。具体说，可以取下膜样品，测试各样品之间膜组分的均一性。还可检查膜厚度和整体外观是否均一。均匀的膜是理想的，对于含有药物活性成分的膜来说出于安全和效力考虑，特别是如此。

本发明测试均一性的一种方法是传送膜通过制检过程。该过程包括对膜进行干燥，将膜分成单一剂量单位，和/或包装该剂量等。当膜传送通过该制检过程，例如在传送带装置上时，沿膜的宽度切成至少一个部分。该至少一个部分具有与膜其它部分分离的对端。例如，如果膜是一卷，可以被切割成独立的小卷。可用各种方法切割膜，例如用刀、剃刀、激光或任何其它切割膜的合适方法来实现。

然后可对切下的膜进行采样，取下每个部分对端的小片，而不破坏中间部分。保持中间部分完整使得膜的大部分能够通过该制检过程，而不破坏薄膜的均一性，在膜中产生取样造成的缺口。因此，随着膜被进一步加工，例如被包装，可减少剂量损失的担忧。另外，在整个过程中维持切下部分或小卷的完整性，有助于减少膜进一步加工或包装中，由于错误控制问题，例如因注意到丢失片段而导致警报停止，从而中断加工的可能性。

从膜的部分取下末端片段或采样区域后，可测试样品之间组分含量的均一性。可使用任何常规的检测和测试膜片的方法，例如目测、使用分析仪器、和本领域技术人员已知的其它合适方法。如果测试结果显示膜样品之间不均匀，可修改该制检过程。由于可在完成整个制造过程完成之前改变该过程，因此可节约时间和支出。例如，可改变干燥条件、混合条件、组成成分和/或膜粘性。改变干燥条件可涉及改变温度、干燥时间、水分含量和烘干机位置等。

此外，理想的是可以在整个制造过程中重复采样和测试步骤。在多个间隔时间测试可确保连续制造均匀剂量的膜。可在任何阶段修改该过程以尽可能减小样品之间的不均一性。

薄膜的用途

本发明的薄膜能很好地适合多种用途。膜组分的高度均一性使它们特别适合掺入药物。此外，用于构成膜的聚合物可经过选择以使膜具有一定的崩解时间。膜崩解时间的变化或延长可实现都对活性成分释放速度的控制，可

考虑将其用于缓释输送系统。此外，该膜可用于将活性成分给予身体表面任何部位，尤其是含有粘膜的表面，如口腔、肛门、阴道、眼、创口表面，可用于皮肤表面或体内，如在手术过程中，以及类似的表面。

该膜可用来经口施用活性成分。这可通过制造上述膜并将其置于哺乳动物口腔来实现。可制造这种膜并将其附着于使用(即置于口腔)前除去的第二层或支承层上。可使用粘合剂将膜附着于支承材料或背衬材料上，可以是此领域已知的任何材料，优选非水溶性材料。如果使用了粘合剂，它最好是可消化而不会改变活性成分性质的食物级粘合剂。粘膜粘附性组合物尤其有用。多数情况下，这种膜组合物本身就是粘膜粘附性的。

该膜可施加到哺乳动物的舌下或舌上。如果有必要，与舌形状相应的特定的膜形状是优选的。因此，可将该膜切割成一定的形状，其中，与舌背面相对应的膜的边长比与舌前面相对应的边要长。具体地说，所需的形状可以是三角形或梯形。理想的是，该膜将粘附到口腔以防它从口腔中排出，并在膜溶解时使更多的活性成分进入口腔。

本发明的膜的另一用途利用了遇到液体时该膜易于迅速溶解的优点。通过按照本发明的方法制造膜，将其置于液体中并使其溶解，可以使活性成分进入液体。这可用于制造活性成分的液体剂型，或对饮料进行调味。

本发明的膜最好包装在密封的、防气和防湿的包装内，以保护活性成分免遭氧化、水解、挥发以及与环境相互作用。参见图 1，一个包装好的药物剂量单位 10，包括分开包裹在袋中或在箔片和/或塑料层压片 14 之间的各个膜 12。如图 2 所示，袋 10, 10' 可用可撕开的或打孔的连接线 16 连接在一起。袋 10、10' 可包装成图 5 所示的卷形，或如图 3 所示叠放，并在图 4 所示的分装盒 18 内出售。该分装盒可包含足量的通常用于预定疗法的处方药物，但由于膜和包装较薄，比传统上用来装药片、胶囊和液体的瓶子更小更方便。此外，本发明的膜在与唾液或粘膜区域接触后立即溶解，这就不需要用水将药物洗下。

理想的是，可根据处方或疗法将一系列这种单位剂量的膜包装在一起，例如，10-90 天的用量，这取决于具体的治疗方法。单个膜可包装在背衬上。在使用时揭去背衬。

下面的实施例更充分显示了本发明的特征和优点，这些实施例只是为了举例，而不是以任何方式限制本发明的范围。

实施例

实施例 A-I:

用表 1 所述的剂量制造本发明的水溶性薄膜组合物。

表 1

成分	重量(克)								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
羟丙基甲基纤维素		1.76		1.63	32.00		3.67		32.00
薄荷油		0.90	1.0	1.05		8.0	2.67		
甜味剂	0.15	0.15	0.22	0.10		4.6	1.53	0.15	
聚乙烯吡咯烷酮		0.94		1.05		7.0	2.33		
吐温 80 ¹	0.5	0.5	2.0	0.65	11.80		1.35	0.5	11.80
西甲硅油 ²	0.2	0.2	0.15	0.30	1.80		0.21	0.2	1.80
李斯特防腐液 ³	83.35							83.35	
甲基纤维素	6.0								
玉米淀粉 ⁴			1.75						
琼脂			1.25						
水		42.24	93.63	39.22	768.0	280.0	88.24		768.0
氯雷他定 ⁵					19.2				19.2
支链淀粉 ⁶								6.0	
布洛芬									38.4

¹ 获自 ICI Americas

² 获自 OSI

³ 获自 Pfizer, Inc., 包括麝香草酚(0.064%)、桉树脑(0.092%)、水杨酸甲酯(0.060%)、薄荷脑(0.042%)、水(至多 72.8%)、乙醇(26.9%)、苯甲酸、波洛沙姆(poloxamer)407、苯甲酸钠和焦糖色

⁴ 获自 Grain Processing Corporation, 名为 Pure Cote B792

⁵ 获自 Schering Corporation, 名为 Claritin

⁶ 获自日本的 Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.

将本发明组合物 A-I 的成分通过搅拌混合, 直到形成均匀的混合物。然后通过逆向滚动涂布使组合物形成膜。然后将这些膜在红外线可穿透表面的上面干燥, 该膜的下面与约 99°C 的热水浴接触。膜上部不存在外部热空气流。膜在约 4-6 分钟内被干燥至水分含量低于约 6 重量%。所述膜是有柔性的、自

承重的，并能提供膜内组分的均匀分布。

组分在膜内的均匀分布可通过肉眼或略微放大下检验得到。通过观察膜可见，它们基本上没有凝聚，即载体和活性成分基本留在原位并且基本上不从膜的一个部位移动到另一个部位。因此，所述膜的任何部分中活性成分的量基本上没有差异。

可先将膜切割成单一的剂型来测定均一性。从上述本发明组合物(E)的膜上随机部位切下25个大小基本上相同的剂型。从中随机选择8份剂型并累加称重。8份随机选择的剂型的累加重量如下表2所示：

表 2

样品	累加重量(克)	
	试验 1	试验 2
1	0.04	0.04
2	0.08	0.08
3	0.12	0.12
4	0.16	0.16
5	0.20	0.20
6	0.24	0.24
7	0.28	0.28
8	0.32	0.32

每个剂量都是 0.04 克，这显示组分在膜内的分布是一致且均匀的。这是根据每种组分都有唯一密度这一简单原理。因此，当如本发明这样，以均匀的方式将密度不同的诸组分混入膜时，尺寸基本上相等的相同膜的各个剂型将含有同样的物质。

另一种测定活性成分均一性的方法是将膜切成单个剂量。然后将所述单个剂量溶解并检测特定大小的膜中活性成分的量。这证明，从同一膜不同部位切下的大小基本上相同的膜含有基本上相同量的活性成分。

当将本发明组合物 A-H 形成的膜置于舌上时，它们迅速溶解、释放出活性成分。同样，当它们被放入水中时，该膜迅速溶解，当所选的活性成分是香精时便提供了经过调味的饮料。

实施例 J-L:

用大致如表 3 所示的剂量制备的薄膜，具有受控的降解时间，并含有水

溶性和水不溶性聚合物以及能控制活性成分释放的水溶性膜的组合。

表 3

成分	重量(克)		
	J	K	L
羟丙基甲基纤维素		1.0	1.0
吐温 80 ¹	0.7	0.7	0.7
水			5.0
Aquacoat ECD ²	17.0	17.0	17.5
薄荷油	1.0	0.4	1.1

¹ 获自 ICI Americas

² 获自 FMC 的 30 重量%的乙基纤维素水分散体

将本发明组合物 J-L 的诸组分相混合并用上述制备本发明组合物 A-I 的方法将其制成膜。这些膜也是柔性、能自承重的，并因活性组分的均匀分布可提供精确剂量。

用本发明组合物 J-L 制造的膜的均一性也可通过观察单个剂量膜的重量，或如上所述通过溶解所述膜并测定活性成分的量来测定。

实施例 M-0:

另一种制备能提供精确剂量的膜的方法可用于本发明组合物 A-I 中的任一种。该方法首先从通过搅拌混合各成分开始。然后将各成分的混合物分装到各孔或模子中。在这种方法中，分开的孔可防止干燥过程中组分的凝聚。

表 4

成分	重量%		
	M	N	O
5%甲基纤维素溶液 ¹	73.22	44.22	74.22
覆盆子香精	3.28	3.28	3.28
甜味剂混合物	1.07	1.07	1.07
吐温-80 ²	2.47	2.47	2.47
聚乙烯吡咯烷酮	3.30	3.30	3.30
95%乙醇	8.24	8.24	8.24
丙二醇	1.65	1.65	1.65
碳酸钙	4.12	4.12	4.12
玉米淀粉 ³	1.65	1.65	1.65
红色染料 ⁴	1.00		
玉米糖浆 ⁵		30.00	

¹ 获自 Dow Chemical Co., 名为 Methocel K35

² 获自 ICI Americas

³ 获自 Grain Processing Corporation, 名为 Pure Cote B792

⁴ 获自 McCormick

⁵ 获自 Bestfoods, Inc., 名为 Karo Syrup

将上表 4 中的成分混合在一起, 并通过将这些成分的混合物铸造到玻璃表面上并对玻璃底面加热来形成膜。这样得到了本发明的组合物 M-0。

在干燥之前和之后检测组合物 M 形成的膜, 以了解红色染料造成的阴影的差异。在阳光下和通过白炽灯光检测该膜。未观察到颜色的阴影或强度有差异。

对组合物 M 形成的膜的其它检测包括检测与浓度直接有关的吸光值。将膜切成 1.0 英寸×0.75 英寸的区段, 对它们连续编号。将从切下的区段刮取的约 40 毫克物质溶于约 10 毫升蒸馏水中, 然后定量转移到 25 毫升容量瓶并定容。将溶液离心后在 203-1200nm 之间以 3nm 的间隔进行扫描。最大吸收频率出现在 530nm 处。然后以较高 RPM 重新离心该该溶液(相同时间)并重新扫描, 证明透射百分率或频率没有变化。

称取重量为 0.1 毫克的每区段, 将其溶于 10 毫升蒸馏水并定量转移到 25 毫升的容量瓶, 用蒸馏水定容。然后如上所述离心每区段形成的溶液, 然后扫描, 先扫描 203-1200nm, 然后只扫描 500-550nm, 扫描速度为 1nm。记录值为最低波长, 通常是 530nm 的透射百分率。

吸收值见下表 5:

表 5

区段	mg/% A
1-2	1.717
3-4	1.700
5-6	1.774
7*	1.701
9-10	1.721
11-12	1.729
13-14	1.725
15-16	1.713

* 区段 8 丢失

总的平均吸光值为 1.724。在被测的 15 个区段中, 最高值和最低值之间

的差异为 0.073 单位，或为平均值的 4%。由于吸光值与每区段内染料的浓度直接成正比，这显示染料在组合物内的均一性受到极好控制。

本发明组合物 N 形成的膜提供了一种很柔韧的膜。这种膜能够被拉伸并显示了非常高的拉伸强度。

形成本发明组合物 O 的膜后，通过用剃刀迅速剥离一段玻璃将该膜从玻璃上取下。这样得到了非常紧密缠绕的“牙签样”剂型。每个剂型的重量都是 0.02 克。这证实了剂型的均一性以及该膜优良的自承重性能。

实施例 P-W:

制备了组合物 P-W 以证明在制造本发明的膜所涉及的各种条件之间的相互作用。将下表 6 所示的成分混合，并用下表 7 所列的工艺参数在 6m 的烘道将其制成膜，设计的该烘道包括从底部干燥膜。每个实施例表明了不同的成分配方和加工技术对所得膜产品的影响。

表 6

成分	重量							
	P	Q	R	S	T	U	V	W
羟丙基甲基纤维素	320	320	320	320	320	320	345	345
水	1440	1440	1440	1440		1440	999	999
甜味剂						60	60	45
薄荷香精						80	80	
丙二醇	50	50	50	100	100	100	100	69.3
黄原胶	22		11	11.23	10	10	10	6.9
水/乙醇(60/40)					1440			
桔子香精								42

表 7

	膜厚度 (微米)	顶 ¹ v(m/sec)	底 ¹ v(m/sec)	T ¹ (°C)	顶 ² v(m/sec)
PI	100	0	22	75	0
P2	350	0	22	75	0
P3	350	0	40	75	0
P4	350	0	40	75	0

P5	350	10	40	75	10
Q	350	0	40	75	10
R	350	0	40	85	10
S1	250	0	40	100	0
S2	300	0	40	100	0
S3	350	0	40	100	0
T1	250	0	40	100	0
T2	350	0	40	100	0
U1	300	0	40	100	0
U2	250	0	40	100	0
U3	300	0	40	100	0
V1	300	0	40	100	0
V2	300	0	40	100	0
V3	300	0	40	100	0
W1	300	0	40	93	0
W2	250	0	40	90	0
W3	200	0	40	90	0

¹ 第一加热器部分 (3m)

² 第二加热器部分 (3m)

表 7(续)

	底 ² v(m/sec)	T ² (°C)	膜重 (克)	涂布速度 m/min	% 水分
P1	23	60	109	5	>20
P2	23	60	n/a	5	>20
P3	40	60	161	3	>20
P4	40	75	191	3	>20
P5	40	75	253	3	>20
Q	40	75	n/a	3	>20

R	0	85		2.5	>20
S1	40	90	163	1.5	<5
S2	40	90	193	1.5	<5
S3	40	90	225	1.5	<5
T1	40	90	64	1.5	<5
T2	40	90	83	1.5	<5
U1	40	90	208	1.5	20
U2	40	90	177	1.5	20
U3	40	90	212	1.3	20
V1	40	90	237	1.3	20
V2	40	100	242	1.3	20
V3	40	100	221	1	6
W1	40	90	220	1.3	5
W2	40	90	199	1.3	5
W3	40	90	169	1.3	5

¹ 第一加热器部分 (3m)

² 第二加热器部分 (3m)

在表 7 中，每个工艺参数都会造成不同的膜性质。膜厚度是指逆向滚动涂布设备中刮刀和滚筒之间的距离。底速度和顶速度分别指膜底面和顶面的气流速度。膜重是 100cm² 的底材和膜圆形部分的重量。

组合物 P-R 显示的粘弹性性质对将膜组分混合物涂布到底材上形成膜的能力有所影响。组合物 P 显示了粘弹性性质。湿膜不平整、涂层不均匀且膜不干燥。在组合物 Q 中，使用与 P 基本相同的配方但不含黄原胶。这种产品涂布的底材由于湿膜粘弹性性质的变化而不平整。组合物 R 是用基本上相同的配方制造的，但加入了组合物 P 一半量的黄原胶。这种配方提供的组合物可均匀涂布。组合物 P-Q 证明了合适的配方对于膜基质能够适应特定涂布技术的能力的重要性。

用组合物 S 制造的膜在膜中含有大量空气。尽管如表 7 所示，涂层厚度不同，但干燥的膜厚度相同显示了这一点。膜的显微检查揭示膜中存在大量气泡。为不使空气混入膜中，在混合过程中必须小心以避免夹杂空气。

组合物 T 的溶剂变为 60/40 水/乙醇。将组合物 T 缓慢搅拌 45 分钟以除去混合物中的气泡。膜产品 T1 和 T2 的干重与 T1 至 T2 固体增量相一致。膜干燥快得多，其水分含量小于 5%。由于组合物 T 中各成分的特殊组合，用部分乙醇代替部分水能使该膜干得更快。缓慢搅拌的结果是从膜中排除了空气，这有利于最终膜产品的均一性和较快的干燥时间。

组合物 U 中仅用水作为溶剂。U1-U3 干重的变化与涂层厚度的变化相一致，表明没有气泡存在。然而，与组合物 T 形成的膜不同，在这些膜离开烤箱时含有 20% 的水分，组合物 T 中含有部分乙醇而能更充分地干燥。

在组合物 V1 和 V2 中增加了固体的量同时减少了水含量。由于固体增加，其干重大于 U1-U3，然而，与组合物 U 类似，该膜在离开烤箱时仍含有 20% 的水分。

降低组合物 V3 的涂布线性速度，以防止暴露的膜上表面过早干燥。该膜产品干燥至含 6% 的水分。

尽管增加固体的量可增加膜重，但这样就需要较长的干燥时间。这是由于膜的封闭表面不利于水分的除去。因此，对组合物 W1-W3 而言，干燥器最初 3m 部分的温度降低。这样防止了膜上表面的过早干燥。即使是在膜较厚时，甚至以较快的涂布线性速度也能将膜干燥至 5% 的水分。

实施例 X-AA:

表 8

成分	重量(克)			
	X	Y	Z	AA
氯雷他定	104.69			
Zomig		52.35		
Paxil			104.69	
羟丙基甲基纤维素	320	320	320	150
甜味剂混合物	60	60	60	0.4
西甲硅油	1.5	1.5	1.5	1.5
丙二醇	100	100	100	
水	1440	1440	1440	790
乳油香精				0.4
聚乙烯吡咯烷酮				4
乙醇				40

可可粉				55.2
聚氧乙烯-40-硬脂酸酯 (Polyoxyl-40-stearate)				7

用 Glatt 涂布机以 Eudragit E-100 聚甲基丙烯酸酯聚合物作为涂料涂布表 8 的组合物 X、Y 和 Z 以掩蔽其味道。涂层以 20% 的含量喷涂。因此，用 10mg 药物可得到 12.5mg 最终的干燥产品。

将不含药物添加剂的基础制剂小心的混合不要掺入空气。初步混合之后将该制剂缓慢搅拌 30 分钟以除去空气。在此期间称取并准备将药物加入此基础混合物。

对于组合物 X，边搅拌边在此混合物中缓慢加入氯雷他定(含 80% 药物)。5 分钟后，将所有混合物加入到三滚动涂布布机(逆向滚动式涂布机)的盘中，涂布厚度设为 30 微米。

底部温度设为 90℃，顶部无加热或无空气，底部空气流速设为 40 米/秒，线性速度设为 1.3 米/分钟。膜的总干燥时间为 4.6 分钟。

液体的涂布厚度为 30 微米，在烤箱中干燥不到 5 分钟。所得的膜有柔性，一片 1"×.75"的膜重 70 毫克，其中含有 10 毫克氯雷他定。

对组合物 Y 和 Z，Zomig 和 Paxil，分别重复该实验。制得的柔性膜的目标重量分别为 70 毫克含 5 毫克 Zomig 和 70 毫克含 10 毫克 Paxil。

产品是甜的，没有任何显著的药味。

将组合物 AA 的成分混合以减少夹杂在流体基质中的空气。混合之后，用 Eudragit E-100 以 80% 活性成分 20% 涂料的含量涂布 45 克氯雷他定，搅拌中缓慢加入该混合物，直到药物均匀分布，时间约为 5 分钟。然后将此液体置于 3 滚动涂布布机(逆向滚动式涂布机)以 1.3 米/分钟的线性速度以 30 微米的厚度涂布。烤箱温度设为 90℃，仅对底部施加空气和热，空气流速设为 40 米/秒。干燥的膜厚 0.005 英寸(5 密耳)，切成 1"×0.75" 的片，每片重 70 毫克±0.7 毫克，显示了膜的组合物均一性。该膜是有柔性的，含有 5% 的水分，没有气泡，在光学显微镜下观察到药物均匀分布，膜片重量基本相同也证明了这一点。

实施例 BA-BI:

加入防泡剂/消泡剂(即西甲硅油)制得了一种膜, 不仅提供了大大减少或消除了膜产品内气泡的均匀膜, 而且提供了其它优点。这种膜具有更理想的感官特性。这种膜具有改进的质地, 不太像纸, 可为消费者提供更好的口感。

制备了表 9 的组合物(包括在本发明组合物 BA-BG 中加入西甲硅油), 并在真空下搅拌以除去气泡。

所得未经切割的本发明组合物 BA-BG 的膜显示了均一性, 尤其是不溶性活性成分的含量的均一性, 从该膜切下的 3/4"×1"(5 密耳)的单位剂量也是如此。还观察到本发明组合物膜具有平滑的表面, 没有气泡。用西甲硅油含量明显较高的本发明组合物 BF-BG 也得到了非常均匀的膜, 但与本发明组合物 BA-BE 相比没有显著改善。

相反, 观察到对比例 BH-BI 的表面较粗糙, 所得膜中夹杂有气泡, 质地和成分的分布较不均匀。

表 9

成分	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI
羟丙基甲基纤维素	0	3.77	3.70	3.84	0	3.67	0	0	3.84
薄荷油	2.94	1.93	2.39	0	0	2.67	2.94	2.67	0
甜味剂	2.20	0.32	0.23	0	0.17	1.53	2.20	1.54	0
聚乙烯吡咯烷酮	2.68	2.01	2.39	0	0	2.33	2.68	2.34	0
吐温 80 ¹	2.24	1.07	1.48	1.42	0.55	1.35	2.24	0	1.42
西甲硅油 ²	0.66	0.42	0.68	0.22	0.22	5.00	2.00	0	0
李斯特防腐液 ³	0	0	0	0	92.41	0	0	0	0
甲基纤维素	4.03	0	0	0	0	0	4.03	0	0
玉米淀粉 ⁴	2.68	0	0	0	0	0	2.68	0	0
水	73.53	90.47	89.14	92.22	0	83.45	72.19	93.46	92.44
氯雷他定 ⁵	4.29	0	0	2.31	0	0	4.29	0	2.31
支链淀粉 ⁶	0	0	0	0	6.65	0	0	0	0
碳酸钙	1.43	0	0	0	0	0	1.43	0	0
黄原胶	Gum	0.30	0	0	0	0	0	0.30	0
丙二醇	3.02	0	0	0	0	0	3.02	0	0

¹ 获自 ICI Americas

² 获自 OSI

³ 获自 Pfizer, Inc., 包括麝香草酚(0.064%)、桉树脑(0.092%)、水杨酸甲酯(0.060%)、薄荷脑(0.042%)、水(至多 72.8%)、乙醇(26.9%)、苯甲酸、波洛沙姆 407、苯甲酸钠和焦糖色

⁴ 获自 Grain Processing Corporation, 名为 Pure Cote B792

⁵ 获自 Schering Corporation, 名为 Claritin

⁶ 获自日本的 Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.

实施例 CA-CC:

本发明的以下实施例描述了使用乙氧基化的蓖麻油作为表面活性剂、或者不含表面活性剂、增塑剂和/或多元醇的膜和成膜组合物。理想的是,本发明的膜或成膜组合物基本上不含表面活性剂。然而,本发明的膜或成膜组合物最好被配制成基本上不含表面活性剂。此外,本发明的膜或成膜组合物最好被配制成基本上不含增塑剂。再者,本发明的膜或成膜组合物最好被配制成基本上不含多元醇。此外,本发明的膜或成膜组合物最好被配制成基本不含表面活性剂和增塑剂。此外,本发明的膜或成膜组合物最好被配制成基本不含表面活性剂、增塑剂和多元醇。

表 10

成分	(重量份) CA
聚合物:	
羟丙基甲基纤维素	15.6
玉米淀粉 ¹	10.41
聚乙烯吡咯烷酮	10.41
黄原胶	1.14
表面活性剂 ² :	2.0
增塑剂 ³ :	11.67
防泡剂 ⁴	2.44
其它	
留兰香香精	10.43

氯雷他定(药)	16.62
碳酸钙	5.54
甜味剂	9.36

¹ 获自 Grain Processing Corporation, 名为 Pure Cote B792

² 乙氧基化的蓖麻油, Cremophor® EL, 获自 BASF

³ 丙二醇

⁴ 硅酮乳液

在上述成分中加入 30%-70%的水搅拌直到聚合物完全水合, 这需要 45 分钟。然后将混合物置于真空下以排除夹杂的空气。以稳定的方式施加真空, 从 500mm 开始, 最高到 760mm, 时间为 45 分钟。

真空消除后, 用 200 微米的螺旋绕线棒 (spiral wound rod) 和 101 型 K 可控涂布机 (RK Print Coat Inst. Ltd.) 将 6 克液体加到涂布纸上。在其上施加涂料的纸底材是硅酮涂布的纸。然后将涂布的纸在 90℃ 干燥直到保留约 5% 的水分。制剂被涂布并干燥成约 60 微米厚的膜, 并迅速溶解在口中。

表 11

成分	(重量份) CA
聚合物:	
羟丙基甲基纤维素	15.6
玉米淀粉 ¹	10.41
聚乙烯吡咯烷酮	10.41
增塑剂/溶剂 ² :	22.1
防泡剂 ³	2.44
其它	
覆盆子香精	0.3
碳酸钙 ⁴	30.38
甜味剂	8.36

¹ 获自 Grain Processing Corporation, 名为 Pure Cote B792

² 丙二醇

³ 聚二甲基硅氧烷乳液

⁴ 作为模拟药物加入

上述成分以 40%的比例加入水中，直到制得均匀的悬浮液。施加 20 分钟真空，从 500mmHg 开始，以 660mmHg 结束，直到所有空气都从悬浮液中除去。按上面试验中的方法制造膜。用液体涂布的硅酮从底材上剥离并干燥成均匀的柔性膜。该膜通过 180° 弯曲试验未断裂，并可在口中溶解。

表 12

成分	(重量份) CC
聚合物:	
羟丙基甲基纤维素	7.8
羟丙基纤维素	7.8
防泡剂 ¹	0.75
其它	
薄荷和苦薄荷香精	2.25
掩味剂 ²	0.3
碳酸钙 ³	15.2
甜味剂	0.9

¹ 聚二甲基硅氧烷乳液

² 获自 Virginia, Dave 的 Prosweet

³ 作为模拟药物加入

在上述成分中加入 30%-70%的水并搅拌直到聚合物完全水合，耗时 20 分钟。然后将混合物置于真空下以排除夹杂的空气。以稳定的方式施加真空，最高 760mm，时间为 35 分钟。

真空消除后，用 350 微米的光滑棒 (smooth bar) 和 101 型 K 可控涂布机 (RK Print Coat Inst. Ltd.) 将液体加到涂布纸上。在其上施加涂料的纸底材是硅酮涂布的纸。然后将该涂布的纸 90°C 干燥直到保留约 4% 的水分。将该制剂涂布并干燥成膜。该膜具有可接受的味道在口中能迅速溶解。掩味香精是一种能影响味觉受体使该受体不能识别不同的 (通常是不好的) 味道的成分。该膜通过 180° 弯曲试验未断裂，可在口中溶解。

实施例 CD:

本发明的以下实施例描述了采用能掩盖口味的药物活性制剂并含有香精和掩味助剂的膜和成膜组合物。掩味香精是一种能影响味觉受体使该受体不能识别不同的(通常是不好的)味道的成分。

表 13

成分	(克) CD
羟丙基甲基纤维素	4.26
羟丙基纤维素	1.42
沉淀的碳酸钙	1.22
甜味剂 ¹	0.6
掩味香精 ²	0.08
掩味的对乙酰氨基酚 ³	5.86
肉桂香精	0.9
留兰香香精	0.43
聚二甲基硅氧烷乳液	0.23

¹ Sucralose, 获自 McNeil Nutritionals

² Magna Sweet, 获自 Mafco Worldwide Corp.

³ Gutte Enteric, 包衣的对乙酰氨基酚, Gatte, LLC

除药物活性制剂和香精外, 将上述成分加入 35 克水中搅拌直到聚合物完全水合, 耗时约 20 分钟。加入食用色素(7 滴红色食用色素和 1 滴黄色食用色素)。然后将该混合物置于真空下以排除夹杂的空气。以稳定的方式施加真空, 从 500mmHg 开始, 最高到 760mmHg, 时间约为 10-20 分钟。在混合物中加入掩味的对乙酰氨基酚在真空下搅拌约 4 分钟。然后在该混合物中加入香精真空下搅拌约 4 分钟。

真空消除后, 用 350 微米的光滑棒将该液体加到涂布纸上。在其上施加涂料的纸底材是硅酮涂布的纸。然后将涂布的纸 90℃干燥约 11 分钟直到保留约 3%的水分。

涂布制剂并干燥成膜。该膜具有可接受的味道并在口中能快速溶解。该

膜在直立时不会卷曲。该膜通过 180° 弯曲试验未断裂，可在口中溶解。

实施例 CE-CF:

用表 14 所述的量制造了本发明的薄膜组合物。

表 14

成分	重量(克)
羟丙基甲基纤维素	3.92
支链淀粉	3.92
海藻糖 ¹	3.5
沉淀的碳酸钙	3.85
丙二醇	1.96
西甲硅油 ²	0.35
牛提取物 ³	32.5
水	q. s.

¹ 获自 Cargill Inc.

² 获自 Sentry

³ 获自 Amarillo Biosciences Inc.

将上述成分通过搅拌混合直到形成均匀的混合物。干燥之前膜组合物中存在足量的水，即 q. s.，其范围可约 200-1000g。该组合物中所含的牛提取蛋白质是一种热敏感蛋白质。混合后，用带有 250 微米光滑棒的 K-可控涂布机在剥离纸上将组合物制成膜。

在实施例 CE 中，膜随后在约 80°C 的烤箱内干燥约 6 分钟。该膜被干燥至含有约 4.3% 的水分。在实施例 CF 中，膜在约 60°C 的烤箱内干燥约 10 分钟。该膜被干燥至含有约 5.06% 的水分。干燥之后，对含在膜内的牛提取物蛋白质进行测试以确定其是否基本上保留了活性。为测试活性，将该实施例的单位剂量膜片给予某人吞食该剂量后，测定此人血液中的微量成分。结果列于本文参考资料的附录 A 中，绘制成图 32。证明实施例 CE 和 CF 的最终干燥的膜产品中的蛋白质几乎 100% 都具有活性。因此，热敏感活性成分在干燥过程中基本没有降解或变性。

实施例 CG-CI:

实施例 CG:

用表 15 所述的用量制备了本发明的薄膜组合物。

表 15

成分	重量(克)	
	CG	CH
羟丙基甲基纤维素	4.59	9.18
羟丙基纤维素	1.53	3.06
Sucralose ¹	0.7	1.4
Magna Sweet ²	0.09	0.18
沉淀的碳酸钙	2.0	4
脂肪涂布的氢溴酸右美沙芬	5.96	11.93
桔子浓缩物	1.05	2.1
Prosweet MM24 ³	0.18	0.35
丙二醇 ⁴	1.22	2.45
西甲硅油 4	0.18	0.35
水	32.5	65
红色食用色素		4 滴
黄色食用色素		6 滴

¹ 获自 McNeil Nutritional

² 获自 Mafco Worldwide Corp.

³ 获自 Virginia Dare

⁴ 获自 Sentry

将上述 CG 列出的成分通过搅拌混合，然后用带有 350 微米光滑棒的 K-可控涂布机在剥离纸上铸造两层膜。然后按照常规干燥技术而不是本发明的均匀干燥法将膜完全干燥。一层膜在 80℃ 的烤箱内在金属丝架(wire rack)上干燥 9 分钟。第二层膜在 80℃ 的烤箱内在金属丝网(wire screen)上干燥 9 分钟。这两膜都干燥至含有约 2.4% 的水分。

干燥后所得干燥的膜都显示有金属丝架和金属丝网的印迹。这些形状包

括常用于此干燥方法的金属丝圈支承物的印迹。由于没有均匀的热扩散，支承的金属丝圈在与底料接触点上传热更强，导致这些点的蒸发增加。这造成更加剧烈的混合，从而将更多的颗粒拉向该接触点。结果使接触点的颗粒密度增加出现凝聚。

使用带有 350 微米光滑棒的 K-可控涂布机在剥离纸上将该溶液再铸造两层膜。然后用本发明的方法在如上所述相同的时间和温度条件下干燥薄膜。具体说，一层膜在 80℃ 的热空气干燥炉内在衬有均匀分散热量的炉滤片的盘上干燥 9 分钟。该膜干燥至含有约 1.89% 的水分。得到的膜没有条纹，是均匀的。由于在整张膜中热扩散均匀，没产生颗粒凝聚。

实施例 CH:

将表 15 中所列出的 CH 成分通过搅拌混合，然后用带有 350 微米光滑棒的 K-可控涂布机在剥离纸上铸造三层膜。这些膜在 80℃ 热空气干燥炉内衬有均匀分散热量的炉滤片的盘上干燥 9 分钟。将膜干燥至含有约 2.20% 的水分。如图 17 所示，干燥的膜 200 没有条纹，是均匀的，即没有颗粒凝聚。活性成分颗粒在干燥的膜中看来是完整的。这些膜显示出足够的强度，通过 180° 弯曲试验(其中用压力将膜对半折叠)而没有断裂。

用带有 350 微米光滑棒的 K-可控涂布机在剥离纸上将所述混合液再铸造三层膜。这些膜在 80℃ 热空气干燥炉内用常规的顶部和底部干燥装置干燥 9 分钟。两层膜在金属丝架上干燥，第三层在金属丝网上干燥。将所有的膜干燥至含有约 2.65% 的水分。由于实施例 CG 所述的原因，干燥的膜都显示有金属丝架和金属丝网的印迹。

更具体说，干燥的薄膜 100 显示有线形和菱形的颗粒凝聚 110，如图 9-16 所示。这些形状包括用于干燥方法中的金属丝圈支撑物的印迹，显示在常规的顶部和底部干燥中发生的热传递不均匀性。如上所讨论的，支承物金属丝圈在与底料接触的点上上传热更强，导致这些点的蒸发增加。这造成更加剧烈的混合，从而将更多的颗粒拉向接触点。致使接触点的颗粒密度增加，如图 9-16 所示。

此外，该干燥方法并不破坏该实施例的膜中所含的脂肪包裹的美沙芬颗粒。图 28-31 描述了在任何处理之前的脂肪包裹的美沙芬颗粒 500，特别注意它们近乎圆形。在接触 80℃ 干燥条件 9 分钟后，发现裹有脂肪的药物颗粒

500 在膜内仍然保持完整，即保持其圆形，如图 18-25 所示。虽然这些活性颗粒接触可能有有害的温度，但它们并没有降解。相反，置于蒸发皿中在热空气干燥炉中 80℃ 加热 9 分钟的裹有脂肪的美沙芬颗粒基本都降解了。如图 26 和 27 所见，裹有脂肪的美沙芬颗粒在接触后呈现完全融化。

实施例 CI:

用表 16 所述的量制备了本发明的薄膜组合物。

表 16

成分	重量 (g 除非 另外说明)
羟丙基纤维素	6.00
聚氧乙烯	2.00
Sucralose ¹	0.84
Magna sweet ²	0.09
微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物 ³	0.18
沉淀的碳酸钙	1.55
Sildenafil ⁴	2.91
薄荷和苦薄荷香精	1.75
Prosweet ⁵	0.44
掩味剂 ⁶	1.31
N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺 ⁷	0.075
西甲硅油 ⁸	0.035
水	32.5
蓝色食用色素	3 滴

¹ 获自 McNeil Nutritional

² 掩味剂，获自 Mafco Worldwide Corp.

³ Avicel CL-611, 获自 FMC Biopolymer

⁴ 以 Viagra®获自 Pfizer, Inc.

⁵ 掩味剂，购自 Virginia Dare

⁶ 购自 Ungerer and Co.

⁷ 冷却剂

⁸ 购自 Sentry

将上述成分通过搅拌混合，然后用带有 350 微米光滑棒的 K-可控涂布机在剥离纸上铸造两层膜。一层膜在 80℃ 热空气干燥炉内干燥 10 分钟，至水分含量 3.52%，而第二层膜在 80℃ 热空气干燥炉内干燥 10 分钟，至水分含量 3.95%。干燥的膜有足够的强度和抗撕裂性。该膜通过 180° 弯曲试验而没有断裂。膜在口中可以中等速度溶解，并显示可接受的味道。

如上所述，本发明的受控干燥方法能够产生均匀的干燥，通过蒸发冷却和热混合快速形成黏弹性的膜，在整张膜内“锁住”含量的均一性。本发明的其它优点之一是膜组合物能达到其黏弹性状态和甚至是完全干燥状态，而不会使得组合物的成分接触可能导致其改变的温度或不能用于所需的目的。例如，热敏感药物、蛋白质、香精、甜味剂、挥发性成分、抗原、抗体等在某些温度下易于分解而失活或变性，使得它们对于所需目的失效。在本发明中，由于干燥所需的加热时间短，联合受控的顶部不起皮干燥方法，所述膜组合物完全不需要炉温(或其它热源)达到干燥状态。为了证明这一点，根据本发明制备了膜，并如下干燥。将第一个热电偶置于膜中，第二个悬挂在炉中，以测量炉内环境和膜组合物在干燥过程中的温差。

为了测定温度差异，将与 Microtherma 1 温度计连接的热电偶置于膜中，另一个热电偶悬挂在干燥炉中。在干燥膜的过程中，每 30 秒记录膜中的温度读数。

下文表 17 列出了第一张膜的热电偶结果，并绘制成图 33。第二张膜的结果列在下文表 18 中，如图 34 图示。结果显示，甚至在干燥 10 分钟后，膜温度还是基本低于炉内环境(至少约 5℃)。干燥不到 10 分钟的膜可能经历大得多的温度差异。例如，干燥 4-6 分钟，是本发明许多膜的特别理想的时间，可产生约 25-30℃ 的温差。因此，薄膜可以在高而可能有害的温度下干燥，然而不损伤薄膜内所含的热敏活性物质。

表 17

时间 (分钟)	探测器温度(°C)	炉温(°C)
0	42.7	78
1	48.1	80
2	48.8	81
3	50	80
4	51.6	80
5	53.6	80

6	56.8	80
7	61.4	80
8	66.8	80
9	72.7	80
10	76.1	80

表 18

时间(分钟)	探测器温度 (°C)	炉温(°C)
0	44.4	77
1	49.8	81
2	49.2	81
3	49.4	80
4	51	80
5	52	80
6	55	80
7	58.9	80
8	64.5	80
9	69.8	80
10	74.4	80

实施例 CJ-DB:

下列实施例描述的本发明的膜组合物含有包括单用聚氧乙烯(PEO)或其与羟丙基纤维素(HPC)或羟丙基甲基纤维素(HPMC)混合的水溶性聚合物。用表 19 列出的聚合物用量制备薄膜组合物。

表 19

组合物	PEO (g)	HPC (g)	HPMC (g)
CJ		32	8
CK		24	16
CL		16	24
CM		8	32
CN			40
CO	8		32
CP	16		24
CQ	24		16
CR	32		8
CS	40		
CT	4		36
CV	6		34
CV	32	8	
CW	24	16	
CX	16	24	
CY	8	32	
CZ		40	
DA	4	36	

DB	6	34	
----	---	----	--

将上述聚合物组分与等量的沉淀碳酸钙(模拟药物负荷)、西甲硅油乳液和水混合,形成膜组合物。搅拌混合各成分,直到得到均匀混合物,然后用带有350微米光滑棒的K-可控涂布机在剥离纸上铸造膜。将膜在80℃下根据本发明方法干燥9分钟。测试了膜组合物的各种性质,其结果如下表20所述。

表 20

组合物	膜中的聚合物组成	溶液包裹评级	溶液均化评级	膜中的水分%	180°弯曲试验	溶解试验(秒)	卷曲试验
CJ	20% HPMC/ 80% HPC	良好	良好	2.9	在折叠时 失败	12, 15	Curl
CK	40% HPMC/ 60% HPC	良好	良好	1.70	在折叠时 失败	21, 22	Curl
CL	60% HPMC/ 40% HPC	良好	良好	2.40	在折叠时 失败	24, 27	卷曲
CM	80% HPMC/ 20% HPC	良好	良好	2.76	在折叠时 失败	31, 31	卷曲
CN	100% HPMC	相当良好	良好	良好	在折叠时 失败	35, 38	卷曲
CO	10% PEO/ 90% HPMC	有些条纹	良好	良好	在折叠时 失败	31, 32	卷曲
CP	15% PEO/ 85% HPMC	良好	良好	3.31	失败	24, 27	卷曲
CQ	20% PEO/ 80% HPMC	良好	良好	2.06	通过	22, 31	轻微卷曲
CR	40% PEO/ 60% HPMC	良好	良好	2.01	通过	13, 12	轻微卷曲
CS	60% PEO/ 40% HPMC	良好	良好	1.40	通过	5, 6	非常轻微 卷曲
CT	80% PEO/ 20% HPMC	良好	良好	1.35	通过	5, 6	非常轻微 卷曲
CU	100% PEO	良好	良好	0.98	通过	5, 5	不卷曲
CV	20% HPC/ 80% PEO	良好	良好	1.01	通过	5, 5	不卷曲
CW	40% HPC/ 60% PEO	良好	良好	2.00	通过	6, 6	不卷曲
CX	60% HPC/ 40% PEO	良好	良好	0.97	通过	7, 7	轻微卷曲
CY	80% HPC/ 20% PEO	良好	良好	1.41	通过	12, 12	非常轻微 卷曲
CZ	85% HPC/ 15% PEO	良好	良好	1.86	在折叠时 失败	13, 14	卷曲
DA	90% HPC/ 10% PEO	良好	良好	1.62	在折叠时 失败	14, 13	卷曲
DB	100% HPC	良好	良好	2.01	在折叠时 失败	16, 17	卷曲

溶液包裹评级和溶液均化评级都是基于在膜组合物铸造过程中进行的一组观察结果。

对于180°弯曲试验,将干燥的膜置于湿度分析器(HR73湿度分析器,来

自 Mettler Toledo), 获得水分百分比, 并在按本发明 80°C 干燥除去膜中残留的任何溶剂(例如水)。然后将膜 180° 折叠, 观察断裂。折叠时膜的断裂被认为是失败的。如果折叠时膜不断裂, 从约 8.5mm 高处将 200g 重物落在折叠的薄膜上。膜断裂被认为是失败, 膜不断裂被认为是通过。然而应该注意到, 该韧性试验是极端试验。没有通过该试验的膜仍然认为在本发明范围内可行的。更具体说, 有些应用可能不需要这种极端柔韧的性质。

还测试了该膜的溶解速率。将约 20mm×100mm 的一片薄膜(2.85g 重量), 浸入到 32.5°C 水浴中约 50mm 深处。测定了该膜溶解和分成两片所需要的时间(秒)。

对于卷曲试验, 将膜(约 35mm×35mm)的样品置于实验室窗台的玻璃板上。使该膜样品在室内条件下在窗台上放置 2-3 天, 然后观察卷曲情况。

根据本发明, 所需的膜组合物应具有柔韧性、溶解快速, 基本不卷曲。如表 20 的结果所示, 组合物 CQ-CY 性能最佳, 显示良好的柔韧性、溶解性和卷曲性能。具体说, 组合物 CQ-CY 通过了 180° 弯曲试验, 能中等或快速溶解。这些组合物还显示不会或仅轻微卷曲。因此, 可理想的使用组合物 CQ-CY 中的聚合物组分, 特别是在聚合物成分中有约 20-100% 的 PEO, 联合约 0-80%HPC 或 HPMC。

实施例 DC-DG:

本发明的下列例子描述了含有 PEO 或 PEO-聚合物混合物和活性成分的膜。用表 21 所述的量制备了含有这些成分的薄膜组合物。

表 21

成分	重量 (g 除非另外说明)				
	DC	DD	DE	DF	DG
PEO ¹	8.75	7	1.75	7	1.75
Sucralose	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
沉淀的碳酸钙	3.65	3.65	3.65	3.65	3.65
桔子浓缩香精	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05
香草	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
HPMC		1.75	7.0		
HPC				1.75	7.0
西甲硅油 ²	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
水	32.5	32.5	32.5	32.5	32.5
氯雷他定 ³	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
黄色食品色素	3 滴 s	3 滴 s	3 滴 s	3 滴 s	3 滴 s
红色食品色素	2 滴 s	2 滴 s	2 滴 s	2 滴 s	2 滴 s

¹ 获自 Dow Chemical Company

² 获自 Sentry

³ 作为 Claritin 获自 Schering Corporation

搅拌混合组合物 DC-DG 的各上述成分，直到获得均匀混合物，然后使用带有 350 微米光滑棒的 K-可控涂布机在剥离纸上铸造膜。膜在 80°C 下根据本发明方法干燥 9 分钟，得到不同的水分水平。

干燥后，测试了膜的各种性质，包括 180° 弯曲试验、溶解试验和卷曲试验，如上文实施例 CJ-DB 所述。还测试了膜的抗撕裂性。用一组试验测试了抗撕裂性，其中通过拉膜的二端尝试将膜撕开。能被干净利索撕开的膜得低评分。稍稍拉伸即开始断裂的膜得到中等分，而难拉伸撕开的膜得高分。

根据本发明的方法，将含有 100%PEO 膜基质的组合物 DC 干燥到含约 1.30%水分。该干燥的薄膜有良好的拉伸强度，并通过了 180° 弯曲试验。该薄膜也显示对于撕裂良好的抗性(高分)。薄膜在舌上能快速溶解，测试的溶解速率为约 3.5-4 秒。膜显示不卷曲。

根据本发明的方法，将含有 80%/20%PEO/HPMC 膜基质的组合物 DD 干燥到含约 2.30%水分。该干燥的薄膜显示有足够的拉伸强度，通过了 180° 弯曲试验。该薄膜也显示了良好的抗撕裂性。薄膜在舌上能中等至快速溶解，测试的溶解速率为约 5 秒。膜显示轻微卷曲。

根据本发明的方法，将含有 20%/80%PEO/HPMC 膜基质的组合物 DE 干燥到含约 3.0%水分。该干燥的薄膜有良好的拉伸强度，通过了 180° 弯曲试验。该薄膜显示了有中度抗撕裂性，在舌上溶解慢，测试的溶解速率为 16 秒。膜显示有一些卷曲。

根据本发明的方法，将含有 80%/20%PEO/HPC 膜基质的组合物 DF 干燥到含约 2.52%水分。该膜显示了良好的拉伸强度，通过了 180° 弯曲试验。该薄膜也显示了良好的抗撕裂性(高级)。薄膜在舌上快速溶解，溶解速率为 4 秒。膜显示非常轻微的卷曲。

根据本发明的方法，将含有 20%/80%PEO/HPC 膜基质的组合物 DG 干燥到含约 2.81%水分。该干燥的薄膜有良好的拉伸强度，通过了 180° 弯曲试验，显示中度抗撕裂性。薄膜在舌上快速溶解，测试的溶解速率为 10 秒。膜显示不卷曲。

如上所述，各组合物 DC-DG 在聚合成分中含有约 20-100%PEO，可任选的与不同水平的 HPC 或 HPMC 相混合。结果显示改变聚合物成分实现不同的膜性

质。

实施例 DH-DZ:

本发明的下列例子描述了包括 PEO 或 PEO-HPC 聚合物混合物的膜。该膜组合物含有不同分子量的 PEO。用表 22 所述的量制备了含有这些组分的薄膜组合物(以聚合物成分的重量百分数列出)。

表 22

组合物	100,000 PEO (wt.%)	200,000 PEO (wt.%)	300,000 PEO (wt.%)	900,000 PEO (wt.%)	HPC (wt.%)
DH			20		80
DI			50		50
DJ			80		20
DK		50			50
DL		67.5			32.5
DM		70			30
DN		75			25
DO		100			
DP	50				50
DQ	100				
DR				10	90
DS				20	80
DT		40		10	50
DU	25			15	60
DV	20	80			
DW		80		20	
DX		80	20		
DY		50	50		
DZ		20	80		

将上述聚合物成分与 sucralose、沉淀的碳酸钙(药物负荷模拟物)、桔子浓缩香精、Tween80(购自 ICI Americas)、香草香精、西甲硅油乳液、水和黄色及红色食用色素相混合，形成膜组合物。搅拌混合各成分，直到形成均匀混合物，然后用带有 350 微米光滑棒的 K-可控涂布机将此溶液在剥离纸上铸造膜。观察了溶液包裹和均化性能。然后用本发明的方法 80°C 干燥膜 9 分钟。测试了该膜组合物的各种性能，以确定聚合物成分中的 PEO 分子量和水平的改变，其结果见下表 23 所示。

表 23

组合物	膜厚度(密耳)	% 水分	粘附口腔顶部趋势	180° 弯曲试验	溶解试验(秒)	抗撕裂性
DH	3.5	2.5	低	通过	8	差
DI	3.8	2.01	低	通过	7	中等

DJ	2.6	2.63	高	通过	3	优
DK	3.4	2.35	低	通过	4	差
DL	3.5	1.74	低	通过	4	良好到优
DM	3.5	1.68	低	通过	4	良好到优
DN	3.3	2.33	中等	通过	3	良好到优
DO	3.1	2.14	高	通过	4	优
DP	4.1	1.33	高	通过	3.5	差
DQ	3.2	2.07	高	通过	4	良好
DR	3.4	1.90	低	通过	10	差
DS	3.5	2.04	低	通过	10	差
DT	3.3	2.25	中等	通过	5	良好
DU	3.6	2.84	低到中等	通过	6	中等
DV	2.5	3.45	高	通过	2	优
DW	2.5	2.83/1.68	高	通过	3-4	优
DX	3.5	2.08	高	通过	5	优
DY	2.8	1.67	高	通过	3	优
DZ	2.5	1.89/0.93	高	通过	3	优

如上所述，测试了膜的各种性能，包括 180° 弯曲试验、溶解试验和抗撕裂性。还测试了膜的粘着性，即粘附于口腔顶部的趋势。用一组试验测试粘着性，其中不能粘着口腔顶部的得低评分。稍稍粘住的得到中等分，完全粘住的膜得高分。

如上所述，改变聚合物成分中的 PEO 水平和分子量，得到不同的膜性能。通常，聚合物成分中 PEO 水平越高，膜显示的粘着性和抗撕裂性越好。含有约 50%或更高水平 PEO 的膜组合物的抗撕裂性评分比低于 50%的那些更高。然而，显示可通过将少量高分子量 PEO 与低分子量 PEO 相混合，能改善较低水平 PEO 的抗撕裂性(即组合物 DT 和 DU)。

含有约 20%-75%PEO 的组合物在防止粘附上性能最佳(粘附于口腔顶部的趋势较低)。当需要粘附时，含较高水平 PEO 的组合物表现良好。

对于溶解速率，含有约 50%或更高水平 PEO 的聚合物成分表现良好，提供了较快溶解的膜组合物。在含有不同分子量 PEO 相混合的膜中，在 PEO 混合物中含有约 60%或更多的较低分子量 PEO(100,000-300,000)的膜溶解较快。

实施例 EA:

本发明的下列例子描述了包括 PEO 和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)混合物的膜。用表 24 所述的量制备了含有这些组分的薄膜组合物(以聚合物成分的重量百

分数列出)。具体说，该膜中的聚合物成分含有约 80%的 PEO 和 20%的 PVP，或 PEO：PVP 的比例为 4:1。

表 24

成分	重量 (g 除非另外指明)
PVP	3.75
PEO	15
Sucralose ¹	1.5
沉淀碳酸钙	14.57
桔子浓缩香精	2.25
Tween 80 ²	0.056
西甲硅油 ³	0.38
水	62.5
黄色食用色素	6 滴
红色食用色素	4 滴

¹ 获自 McNeil Nutritionals

² 获自 Fisher

³ 获自 Sentry

搅拌混合上述各成分，直到形成均匀混合物，然后用带有 350 微米光滑棒的 K-可控涂布机将其在剥离纸上铸造成膜。用本发明的方法 80°C 干燥膜 9 分钟，达到水分含量为 2.19%。该膜显示了良好的拉伸强度，在口腔内以中到快速溶解，具有高抗撕裂性，厚度为约 4 密耳，有良好的味道，较低的粘附在口腔顶部的趋势，并通过了 180° 弯曲试验。根据上述试验，膜的溶解速率为 4 秒。此外，膜容易从剥离纸上剥离。

实施例 EB-ED:

本发明的下列例子描述了包括 PEO 基质的聚合物成分的挤出膜。对于实施例 EC，用表 25 所述的量制备了膜组合物。对于实施例 ED，用表 26 所述的量制备了膜组合物。

表 25

成分	重量 (g 除非另外指明)
HPC	73.78
聚氧乙烯	153.22
Sucralose	18.16

沉淀碳酸钙	176.38
桔子浓缩香精	27.24
Tween 80 ²	0.68
西甲硅油 ³	4.54
黄色食用色素	27 滴
红色食用色素	18 滴

表 26

成分	重量 (g 除非另外指明)
聚氧乙烯	227
Sucralose	18.16
沉淀碳酸钙	176.38
桔子浓缩香精	27.24
Tween 80 ²	0.68
西甲硅油 ³	4.54
黄色食用色素	27 滴
红色食用色素	18 滴

用单螺旋挤压机根据下文表 27 提供的规格挤出实施例 EB-ED 的膜(温度为华氏度)。

表 27

组合物	RPM	套筒区域 1 温度	套筒区域 2 温度	套筒区域 3 温度	区域 4 温度	模具温度	熔点	PSI 压力		幅 (Amps)
								P1	P2	
EB	73	175	181	185	190	190	194	600	1250	12
EB	153	177	181	199	211	210	217	175	1070	7.8
ED	253	175	181	200	211	210	222	0	761	6.3
ED	109	175	181	200	211	210	207	0	1000	6.0
EC	109	175	181	200	211	210	217	0	875	12.1
EC	149	175	200	226	248	239	258	0	583	7.3

更具体的,对于实施例 EB,称量 2 磅分子量约 200,000 的 PEO,置于聚乙烯塑料袋中。然后根据表 27 的规格挤出 PEO 流。

对于实施例 EC,制备表 25 列出的组分的混合物。将 HPC、PEO、sucralose 和沉淀碳酸钙置于大电动搅拌机中混合。在混合物中一边混合一边加入桔子浓缩香精和 Tween80 溶液,然后在搅拌机中一边搅拌一边加入西甲硅油和食用色素溶液。根据表 27 中的规格挤出混合的组合物。

对于实施例 ED,制备表 26 列出的组分的混合物。将 PEO、sucralose 和沉淀碳酸钙置于大电动搅拌机中混合。在混合物中一边混合一边加入桔子浓

缩香精和 Tween80 溶液，然后在搅拌机中一边搅拌一边加入西甲硅油和食用色素溶液。根据表 27 中的规格挤出混合的组合物。

挤出的膜在加工过程中彼此不粘在一起。因此，得到的膜可以卷起或者绕起，而不需要背衬材料。

实施例 EE-EH:

本发明的下列例子描述了含有增稠剂的膜。用表 28 所述的量制备了含有 PEO-聚合物混合和增稠剂(西甲硅油)的薄膜组合物。

表 28

成分	重量 (g 除非另外指明)			
	EE	EF	EG	EH
羟丙基纤维素	3.05	3.05	3.05	3.05
聚氧乙烯	6.33	6.33	6.33	6.33
Sucralose	0.75	0.75	0.75	0.75
沉淀碳酸钙	7.47	7.47	7.09	7.09
桔子浓缩香精	1.12	1.12	1.12	1.12
Tween 80	0.028	0.028	0.028	0.028
西甲硅油	0	0	0.38	0.38
水	31.25	31.25	31.25	31.25
黄色食用色素	3 滴	3 滴	3 滴	3 滴
红色食用色素	2 滴	2 滴	2 滴	2 滴

测定了这些薄膜组合物的密度，结果如下表 29 所示。

表 29

组合物	膜平均重量/密度
EE	146.5mg/1.123
EF	126.5mg/0.969
EG	137mg/1.057
EH	146mg/1.119

对其中两种膜组合物(EE 和 EH)中加真空。组合物 EE 含有 0%西甲硅油，对其加真空。组合物 EF 含有 0%西甲硅油，未加真空。如上文表 29 所示，加入从 0.969(EF)到 1.123(EE)的真空条件，密度随之上升。组合物 EG 含有 2%西甲硅油，未加真空。组合物 EH 含有 2%西甲硅油，加真空。密度再次从 1.057(EG)上升至 1.119(EH)。总的说，膜密度从 0.969(EF:无西甲硅油，无

真空)增加到 1.057(EG:西甲硅油, 但无真空), 增加到 1.119(EH:西甲硅油和真空)。

实施例 EI-EW:

本发明的下列例子描述了含有 PEO 或 PEO-聚合物混合物的膜。特别是, PEO 与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、淀粉(预先凝胶的改性玉米淀粉)、羧甲基纤维素钠(CMC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)或聚乙烯醇(PVA)混合, 形成膜的聚合物成分。根据本发明的方法用图 38 所述的量制备含有这些成分的薄膜组合物。

除了图 38 所列出的聚合物成分, 这些膜组合物还各含: 约 4% sucralose, 约 38.85% 碳酸钙, 约 6% 桔子香精, 约 0.15% Tween80, 约 1% 西甲硅油, 和食用色素。这些实施例中聚合物成分所含的 PEO 分子量为约 200,000。

图 38 还显示了这些薄膜的一些性质, 包括: 溶液中的固体百分数; 粘度; 水分百分数; 膜厚度; 膜强度; 膜抗撕裂性; 膜到口腔顶部的趋势; 180° 弯曲试验; 是否在膜中存在成型(molding)或凝聚; 膜溶解时间; 口腔中的溶解速度; 和烤箱中的时间。这些膜性能的测试分别如上详述。图 38 显示了这些不同试验的结果。

实施例 EX-FK:

本发明的下列例子描述了含有 PEO 或 PEO-聚合物混合物(和 HPC)以及不同的活性成分的膜。根据本发明的方法用表 30 和 31 所述的量制备含有这些成分的薄膜组合物。

表 30

成分	重量 (g, 除非另外指明)						
	EX	EY	EZ	FA	FB	FC	FD
HPC	5.68	5.64	6	6.73	6.22	6.22	
PEO	1.89	1.88	2	2.25	1.78	1.78	9.04
Sucralose	0.84	0.84	0.44	0.66	0.84	0.84	0.44
Magna Sweet	0.08	0.08	0.09	0.10	0.09	0.09	
Avicel CL 611 ¹	0.18	0.18	0.18	0.20	0.18	0.18	
沉淀碳酸钙	0.67		2.2		0.71	3.07	
氢溴酸右美沙芬	5.83	6.94					
咖啡因			3.28				
Tadalafil ²				4.92			
西地那非 ³					4.38		
Loperamide ⁴						2.8	
Prosweet	0.18	0.18		0.20	0.61	0.18	
掩味香精			0.87		1.31	0.89	
薄荷			0.87				

薄荷和苦薄荷掩味剂			1.07				
香草香精				0.56			
西瓜人造香精	1.23	1.23			1.22		
桔子香精				1.18			
夏威夷宾治香精						1.22	
草莓奶油香精							1.11
WS-23 ⁵	0.075	0.075	0.075	0.084	0.075	0.075	
WS-3 ⁶							0.025
西甲硅油	0.08	0.08	0.18	0.39	0.09	0.18	46.43
丙二醇	0.76	0.38	0.25	0.22			
水	32.5	32.5	32.5	32.5	32.5	32.5	
绿色	5 滴	5 滴			5 滴		
红色				2 滴		5 滴	7 滴
蓝色			3 滴				
黄色				3 滴			

¹ 微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物，获自 FMC Biopolymer

² 获自 Lilly ICOS, LLC, 名为 Cialis®

³ 获自 Pfizer, Inc., 名为 Viagra®

⁴ 作为 Imodium 购得

⁵ N-2,3-三甲基-2-异丙基 丁酰胺

⁶ N-乙基-对-薄荷烷-3-甲酰胺

表 31

成分	重量 (g, 除非另外指明)						
	FE	FF	FG	FH	FI	FJ	FK
HPC	1.28	3.05	4.5	3.29	2.6	2.92	3.29
PEO	2.66	6.33	3	6.83	5.4	6.08	6.83
Sucralose	0.31	0.9	0.6		0.64		
Magna Sweet		0.09					
Avicel CL 611 ¹		0.56	0.45				
沉淀碳酸钙	1.07	2.02	0.99	6.05	0.90	2.67	1.39
Meloxicam ²	1.97						
Risperidone ³		0.62					
Zyrtec® ⁴			3.75				
五草粉(Five Grass Powder) ⁵				2.207			
茶树油 ⁶					4		
抗菌浓缩液 ⁷						6.12	
螯提取物 ⁸							6.87
Prosweet		0.66					
掩味剂		1.41					
薄荷和苦薄荷香精		2.81			2.24		
桔子香精	0.47						
草莓奶油香精			1.5				
WS-3 ⁹	0.020	0.081	0.038		0.04		
Tween 80	0.012	0.028	0.022		0.024	0.027	
西甲硅油	0.08	0.19	0.15	0.37	0.16	0.18	0.37
水	14.63	31.25	25	31.25	24	22	31.25
红色	2 滴		5 滴				
蓝色		3 滴			3 滴		

黄色	3 滴						
----	-----	--	--	--	--	--	--

¹ 微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物，获自 FMC Biopolymer

² 作为 Mobic®获得

³ 作为 Risperdal®获得

⁴ 获自 Pfizer, Inc.

⁵ 过敏处理

⁶ 抗菌

⁷ MegaBac™，获自 Nicosol Technologies

⁸ 过敏处理

⁹ N-乙基-对薄荷烷-3-甲酰胺

混合上述各组分，直到形成均匀混合物，然后用带有 250 或 350 微米光滑棒的 K-可控涂布机在剥离纸上铸造膜。用本发明的方法 80℃干燥膜 9-10 分钟，得到具有充分到良好拉伸强度的干燥膜。

虽然现已公开了相信是本发明的优选实施例的内容，本领域技术人员知道可对其进行变化和修改，但这不脱离本发明的构思。这些修改和变化都应包括在本发明的范围内。

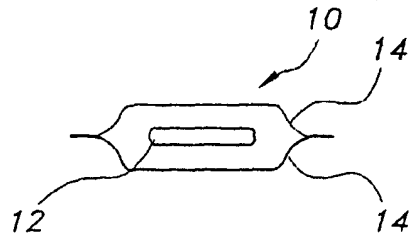


图 1

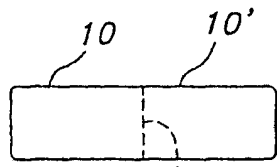


图 2

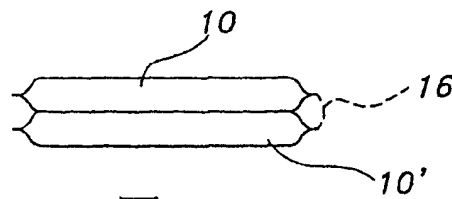


图 3

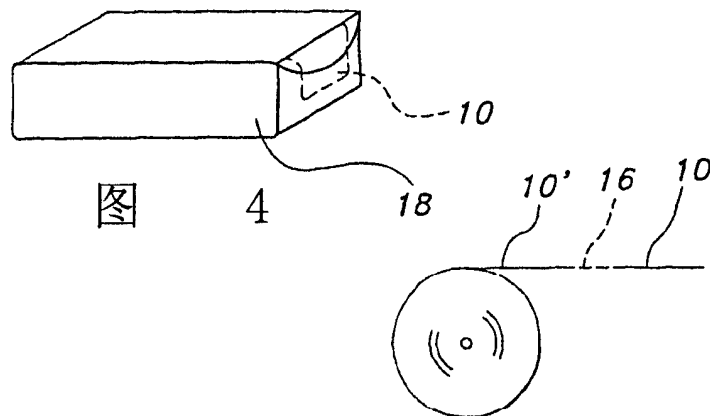


图 5

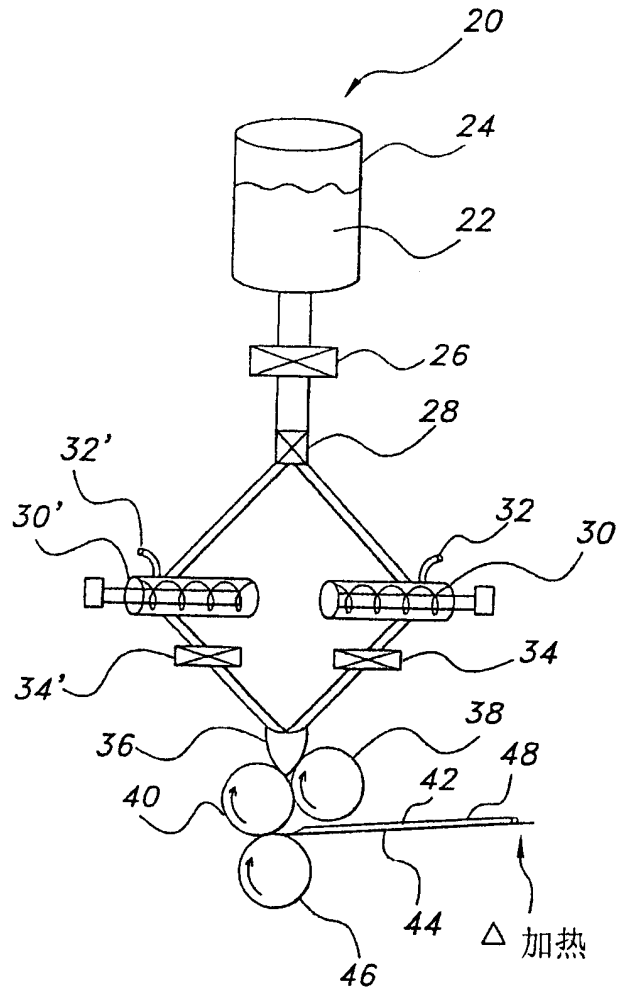


图 6

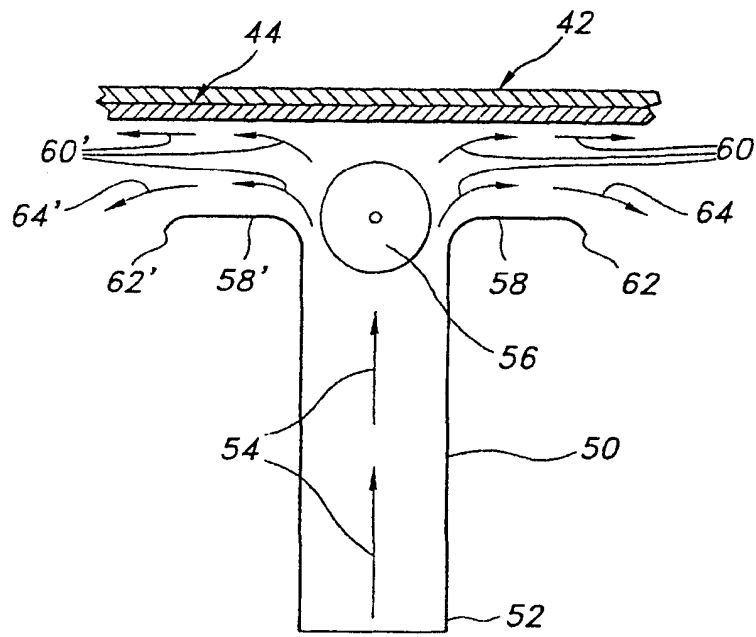


图 7

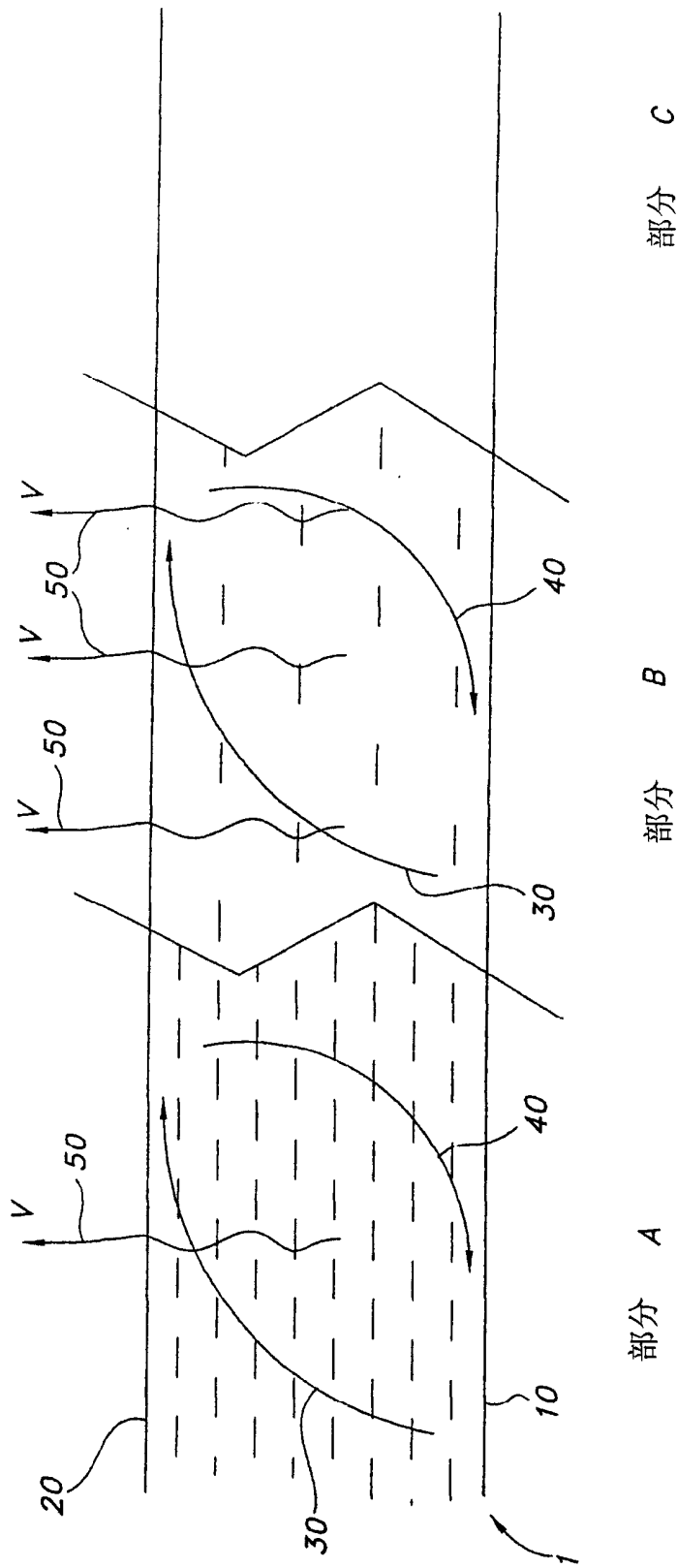


图 8

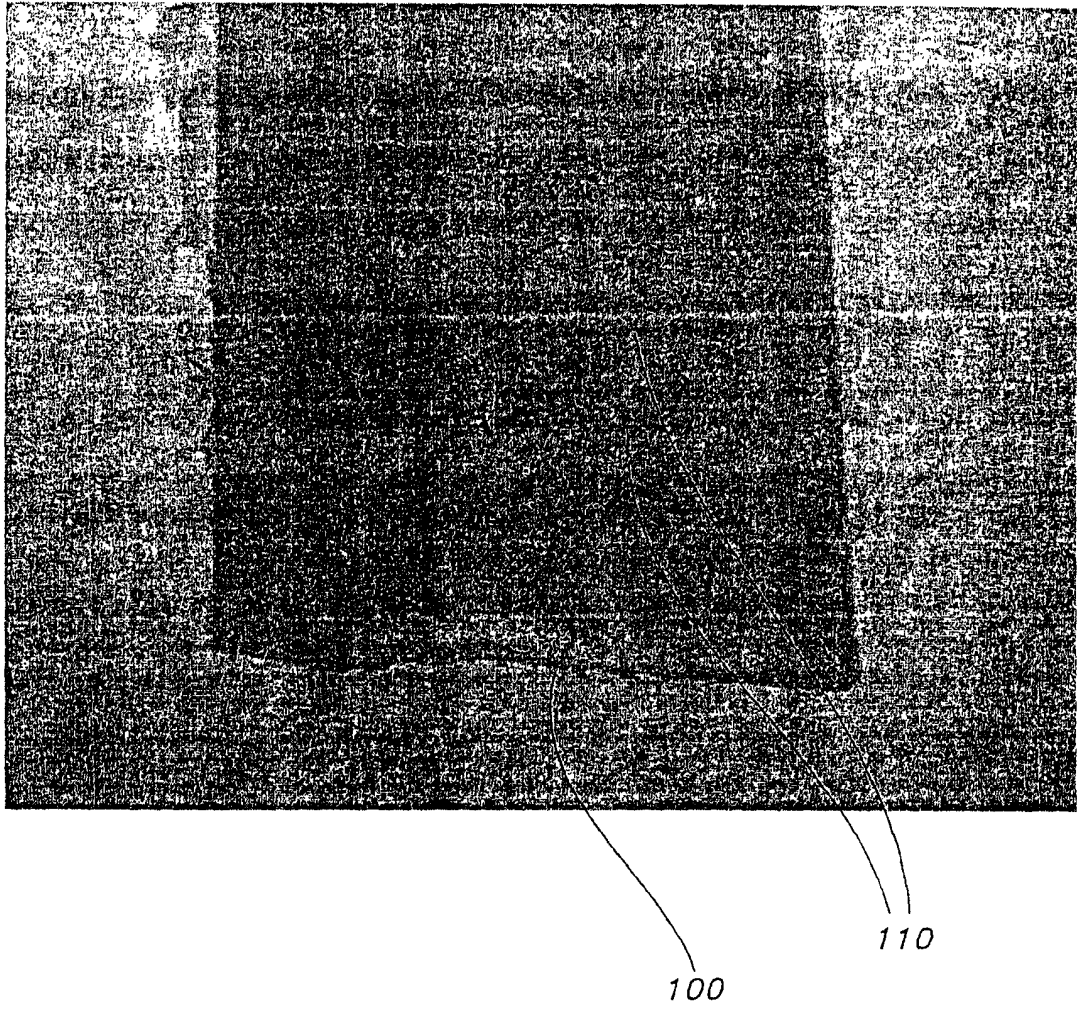


图 9

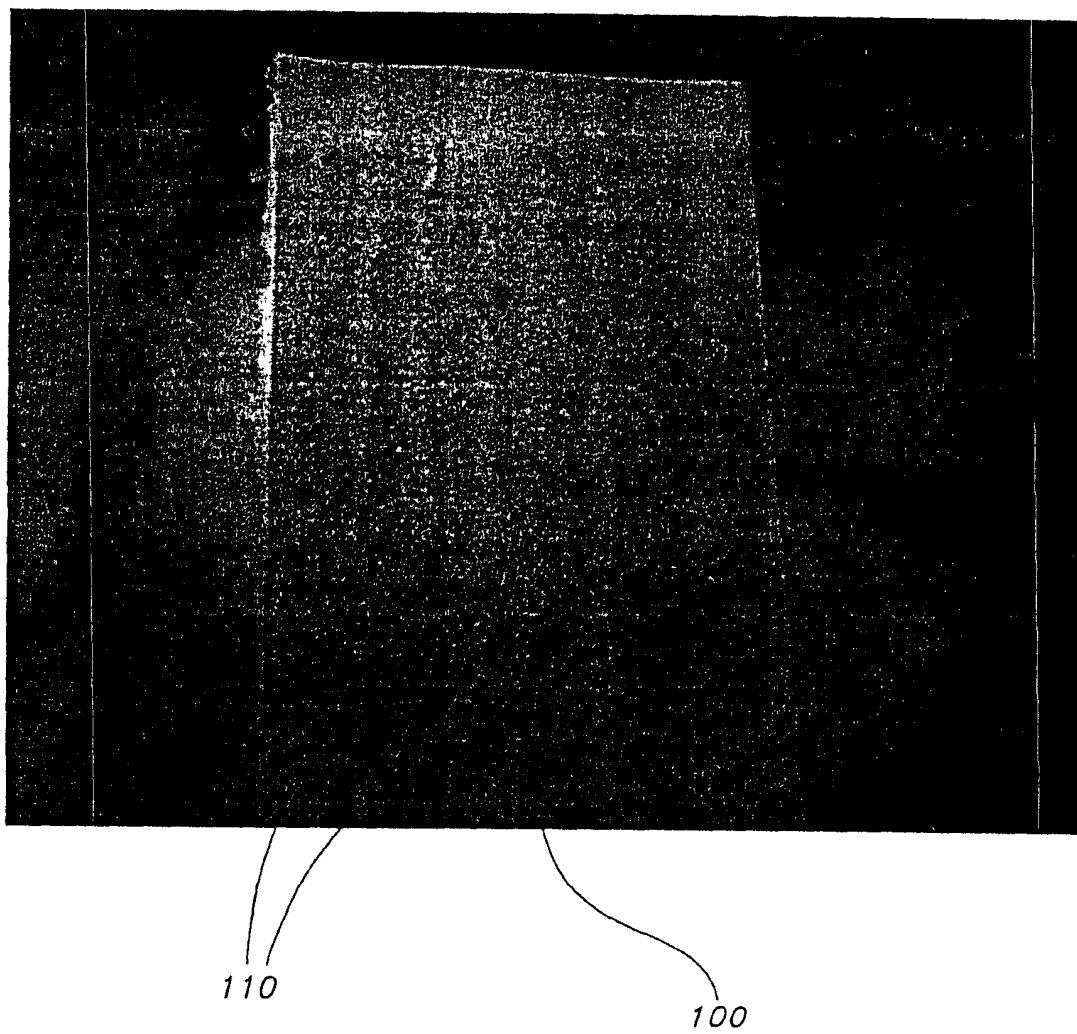


图 10

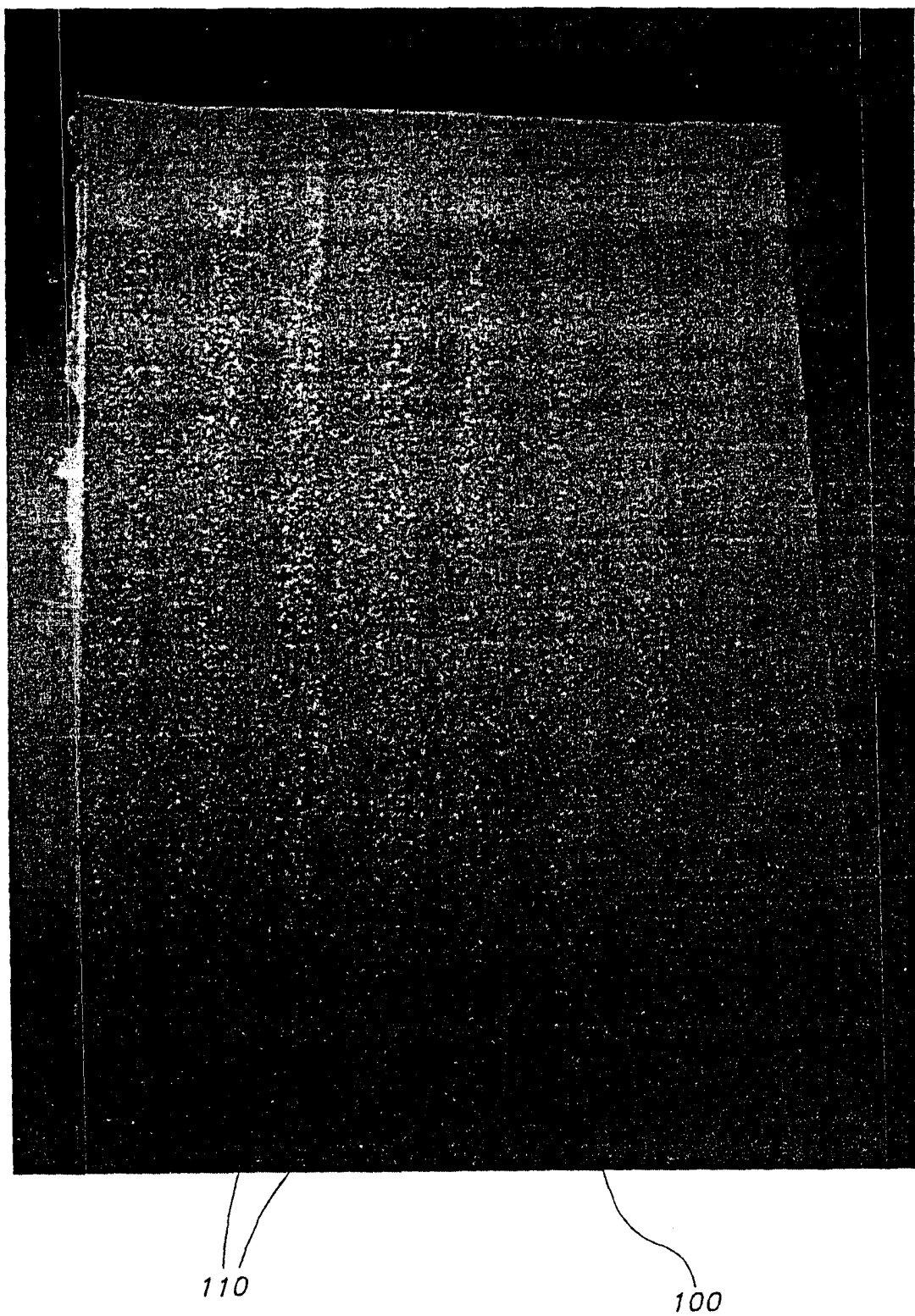
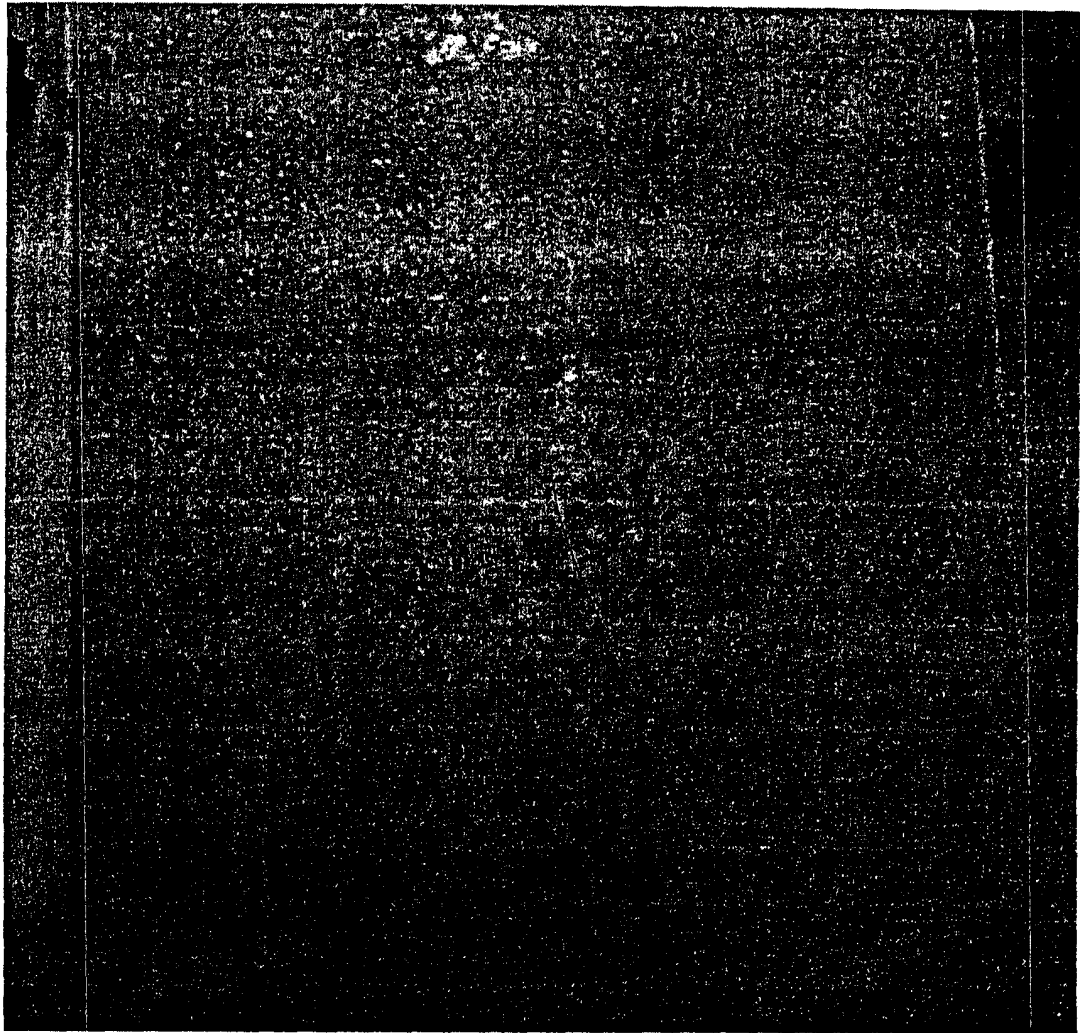


图 11



100

110

图 12

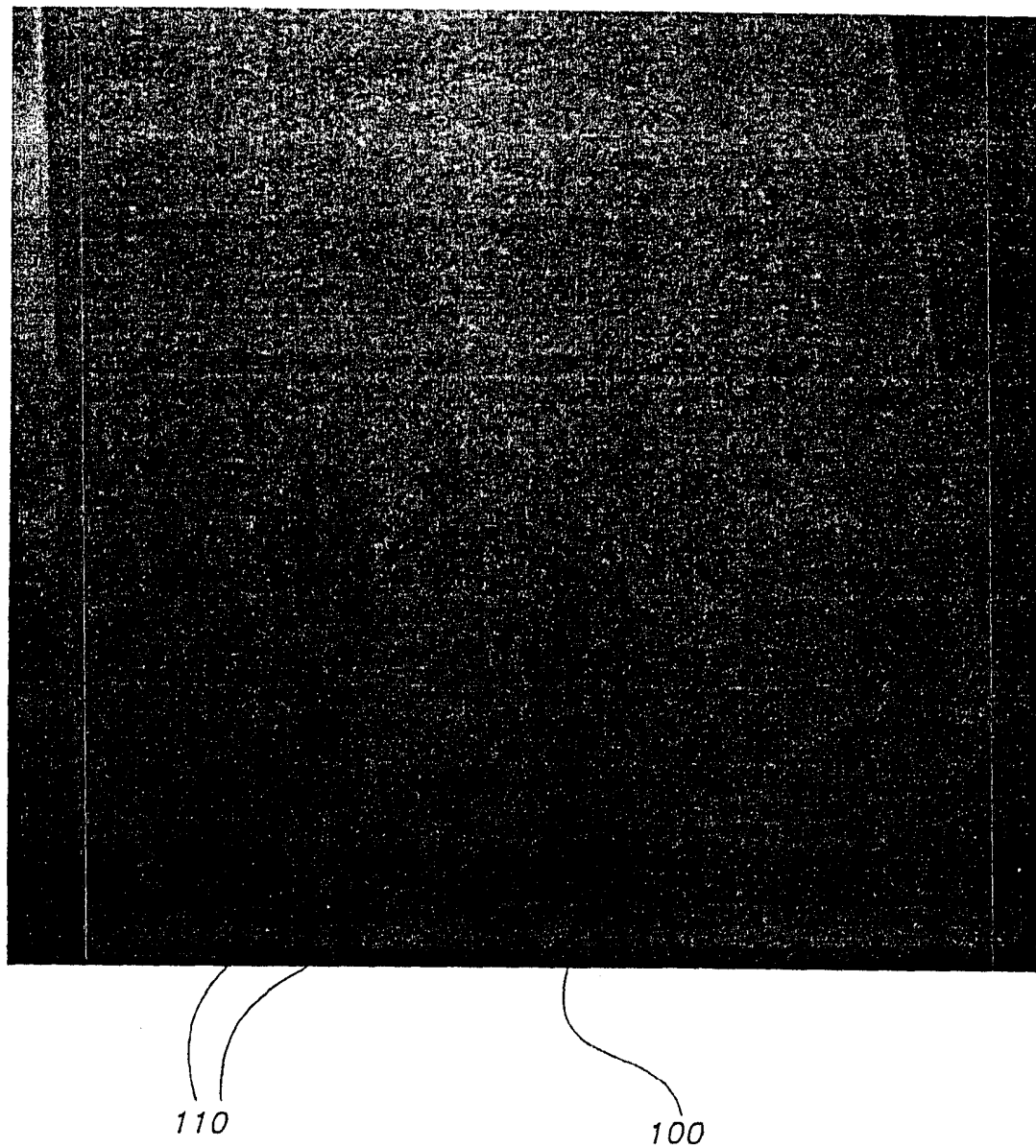


图 13

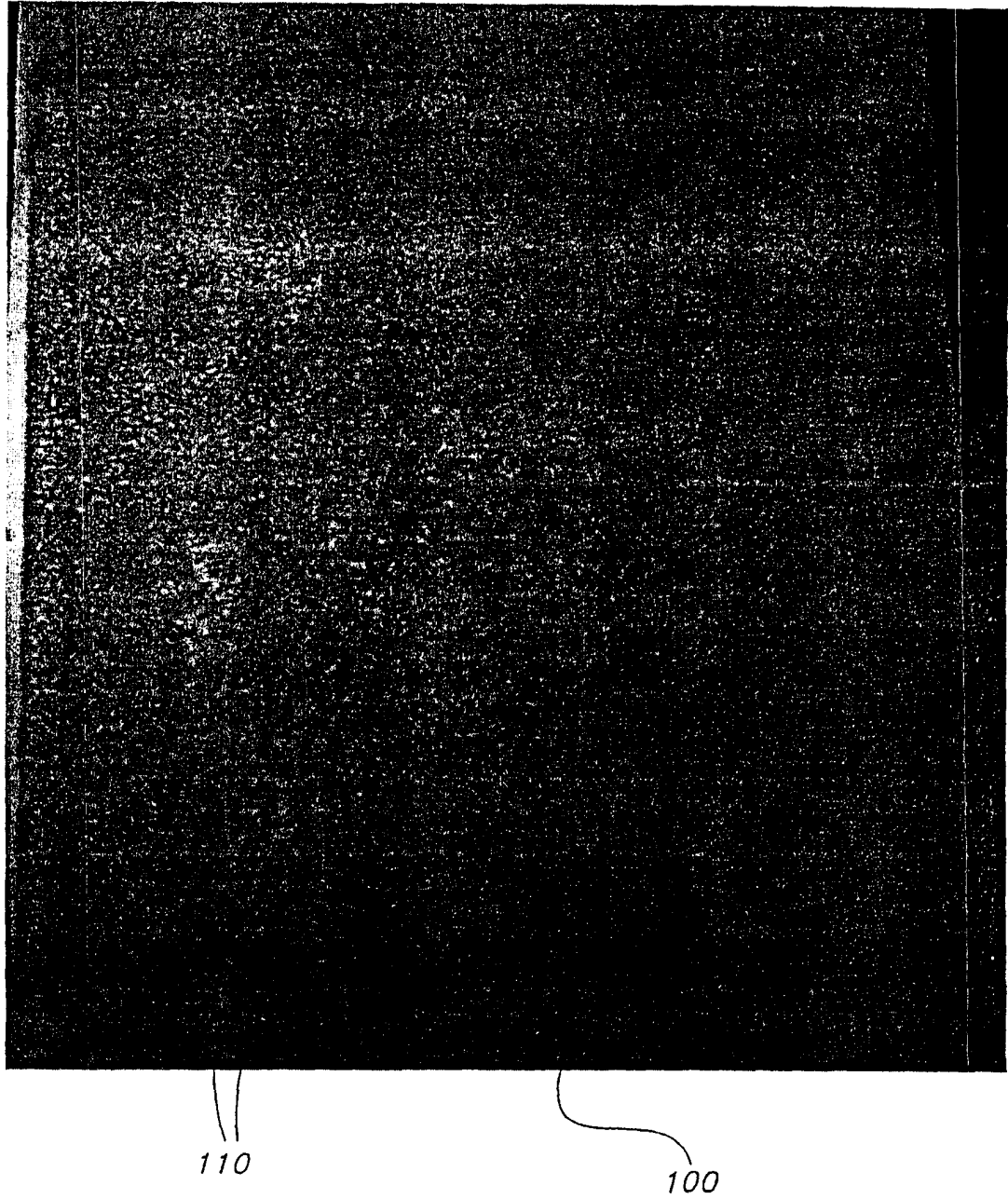


图 14

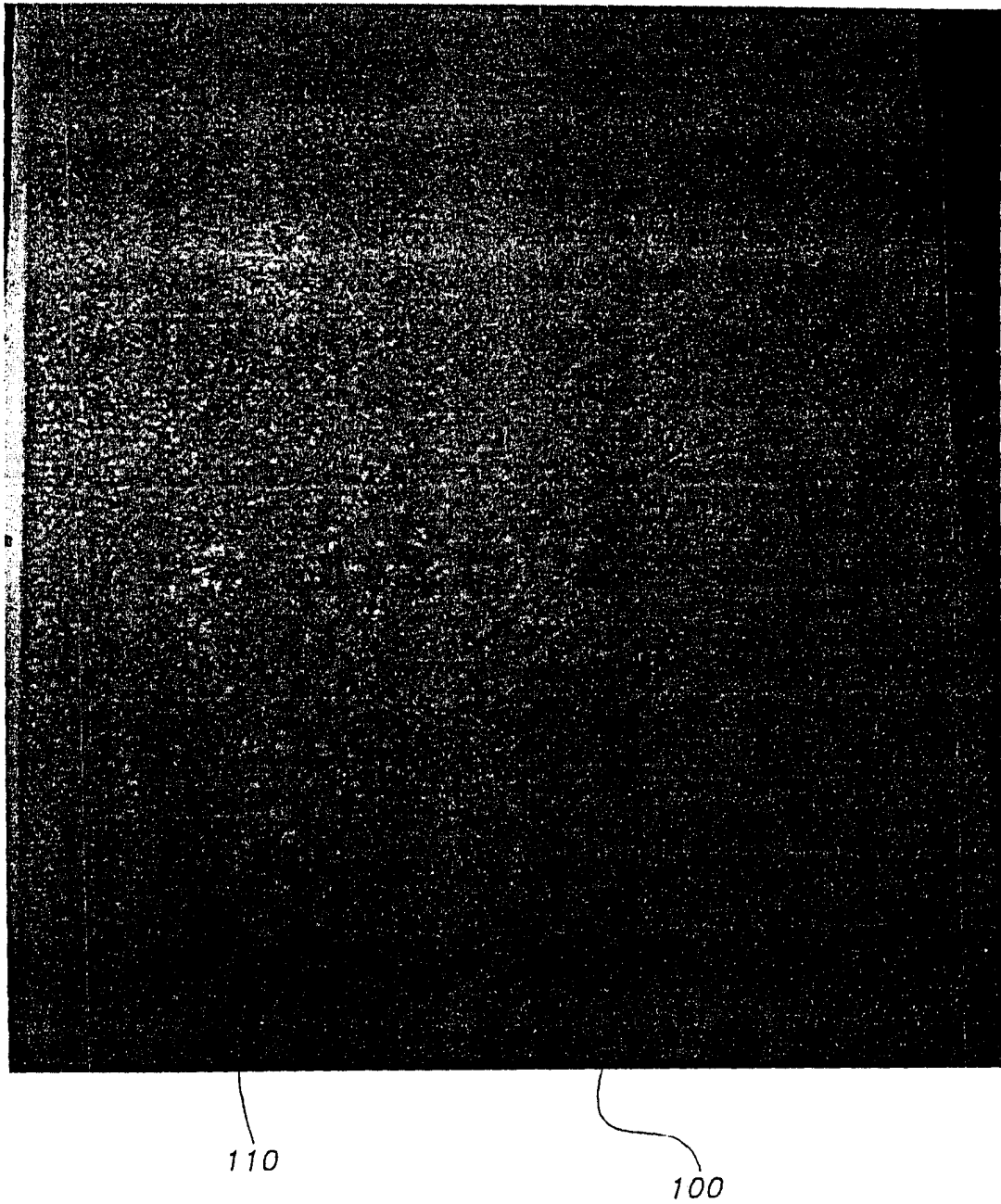


图 15

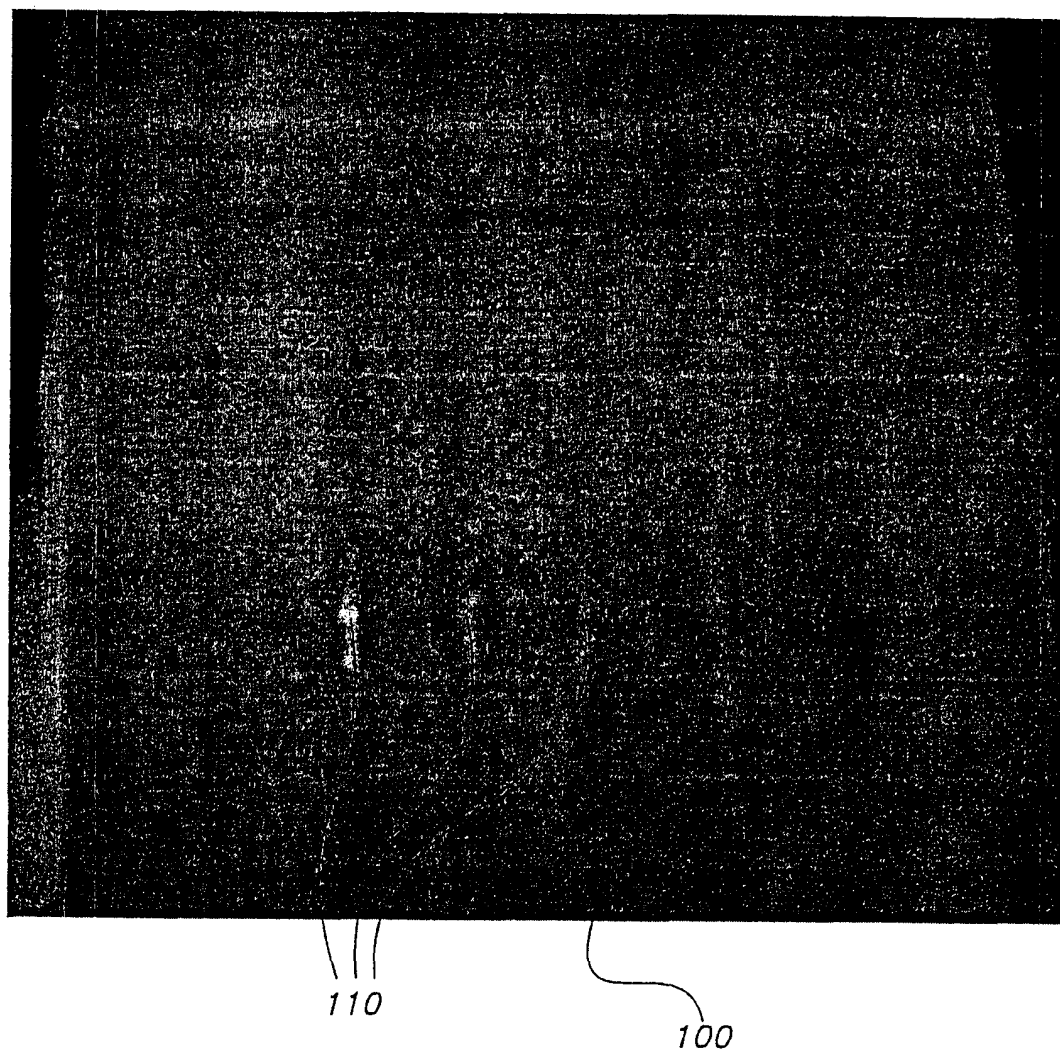


图 16

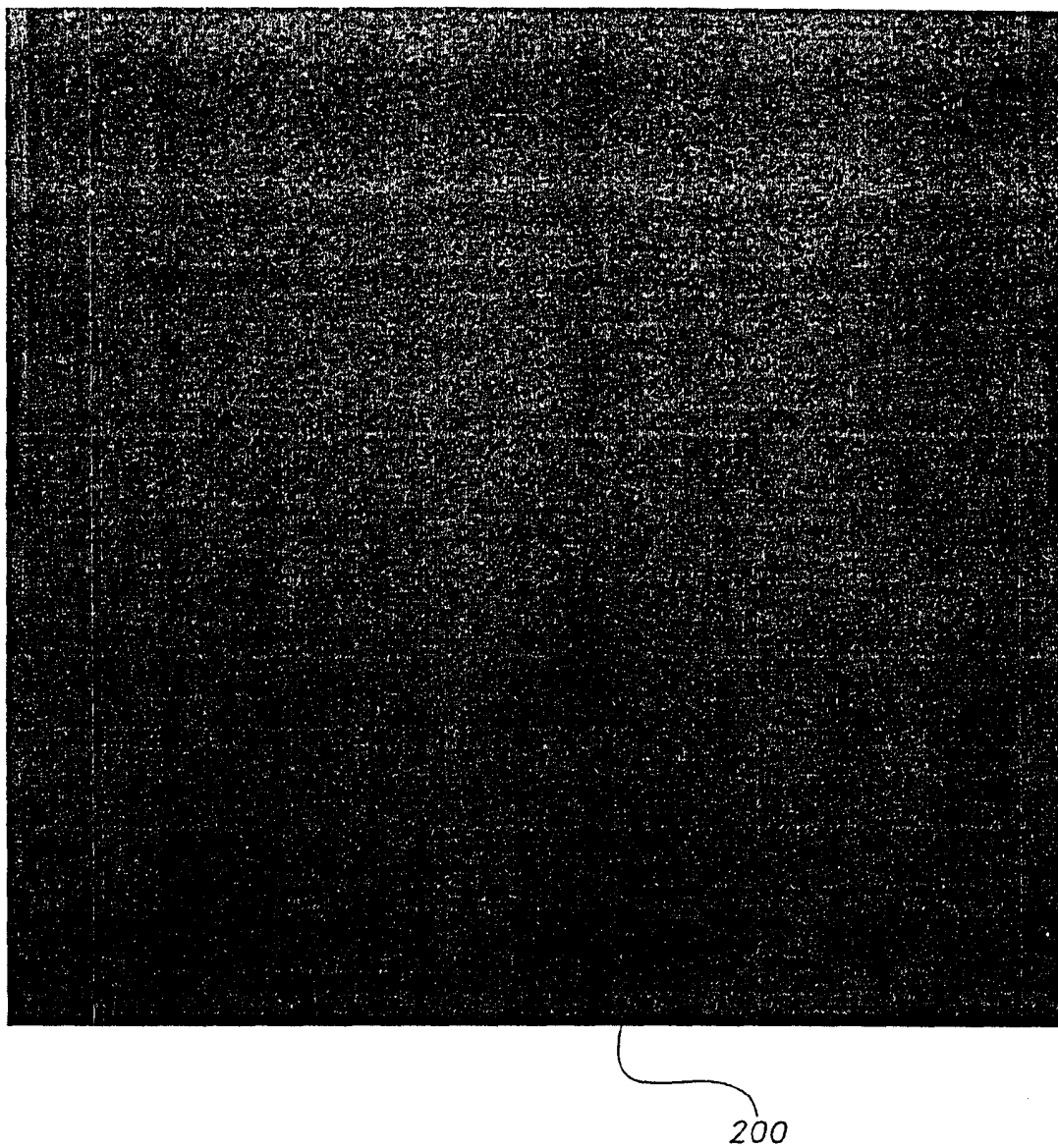
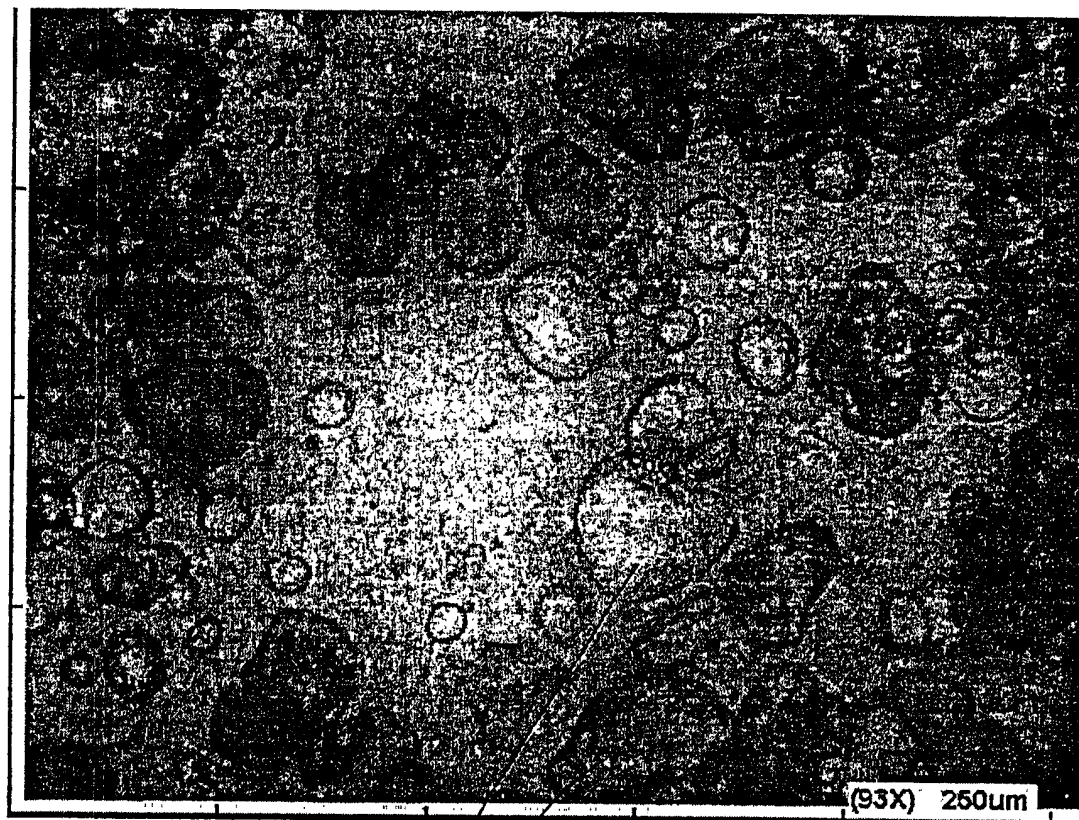


图 17



500

图 18

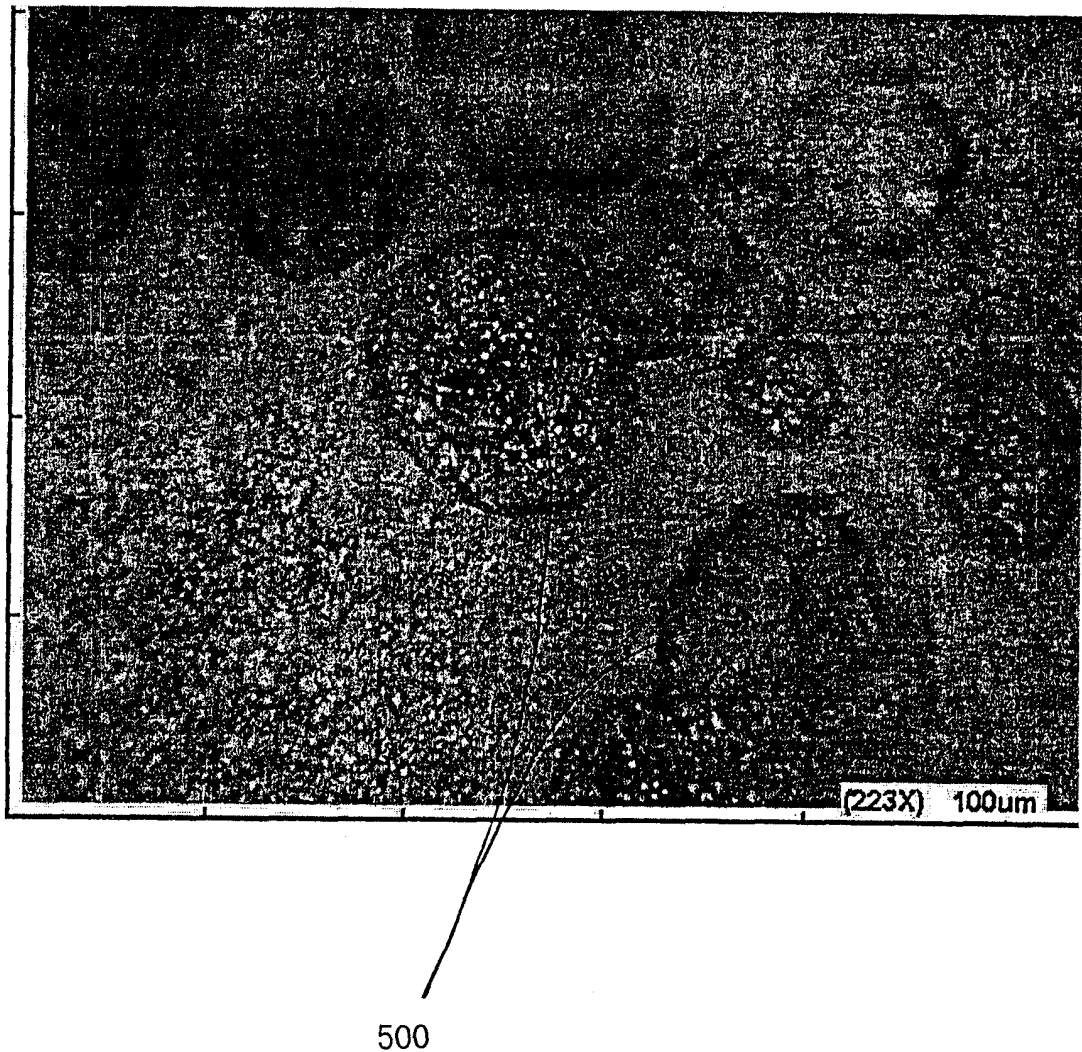
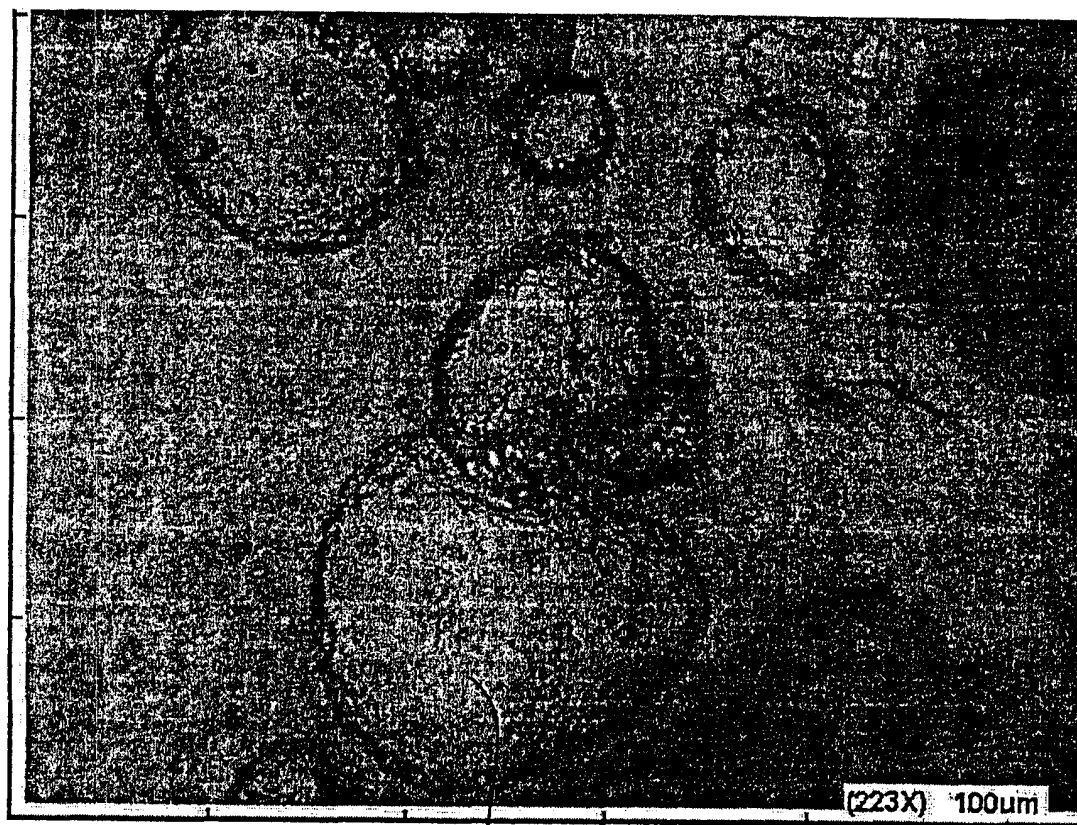


图 19



500

图 20



500

图 21

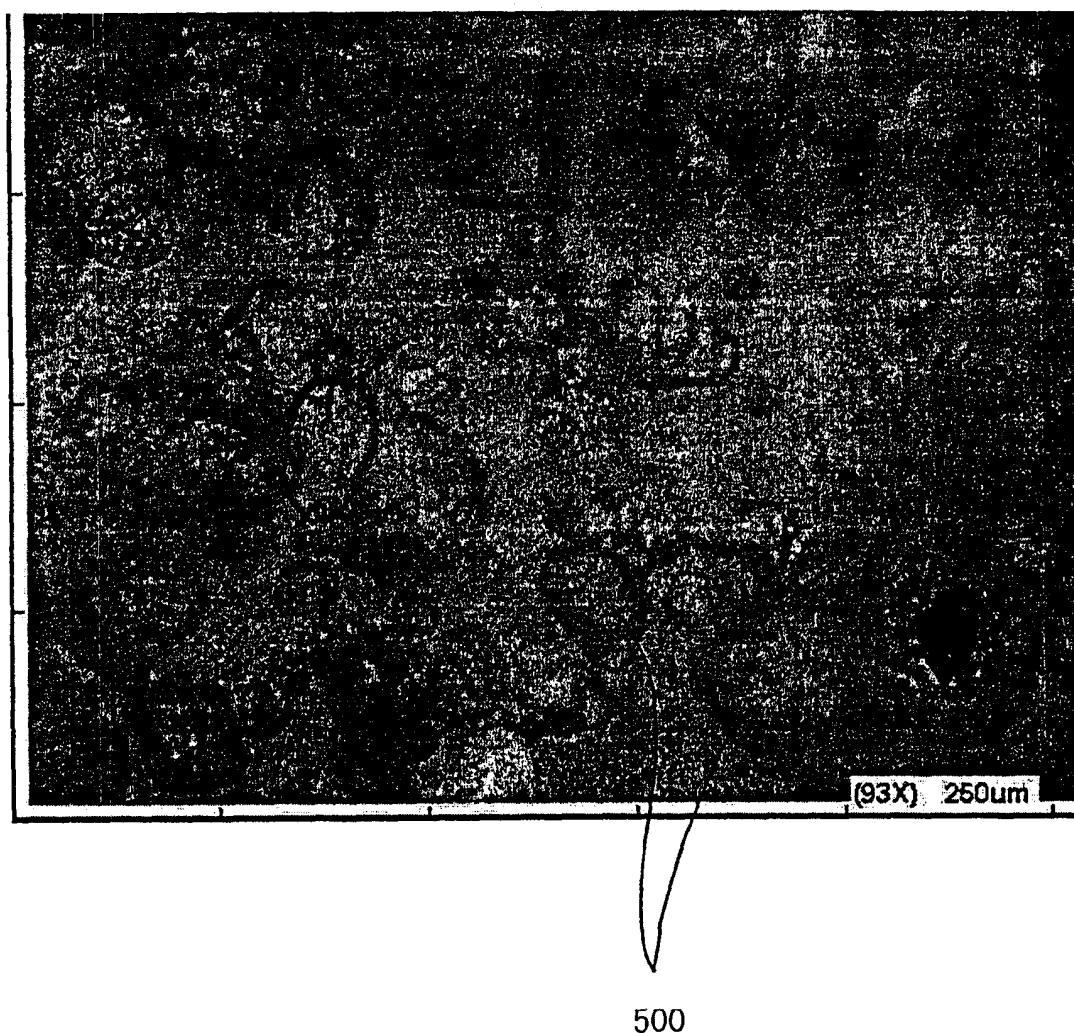


图 22

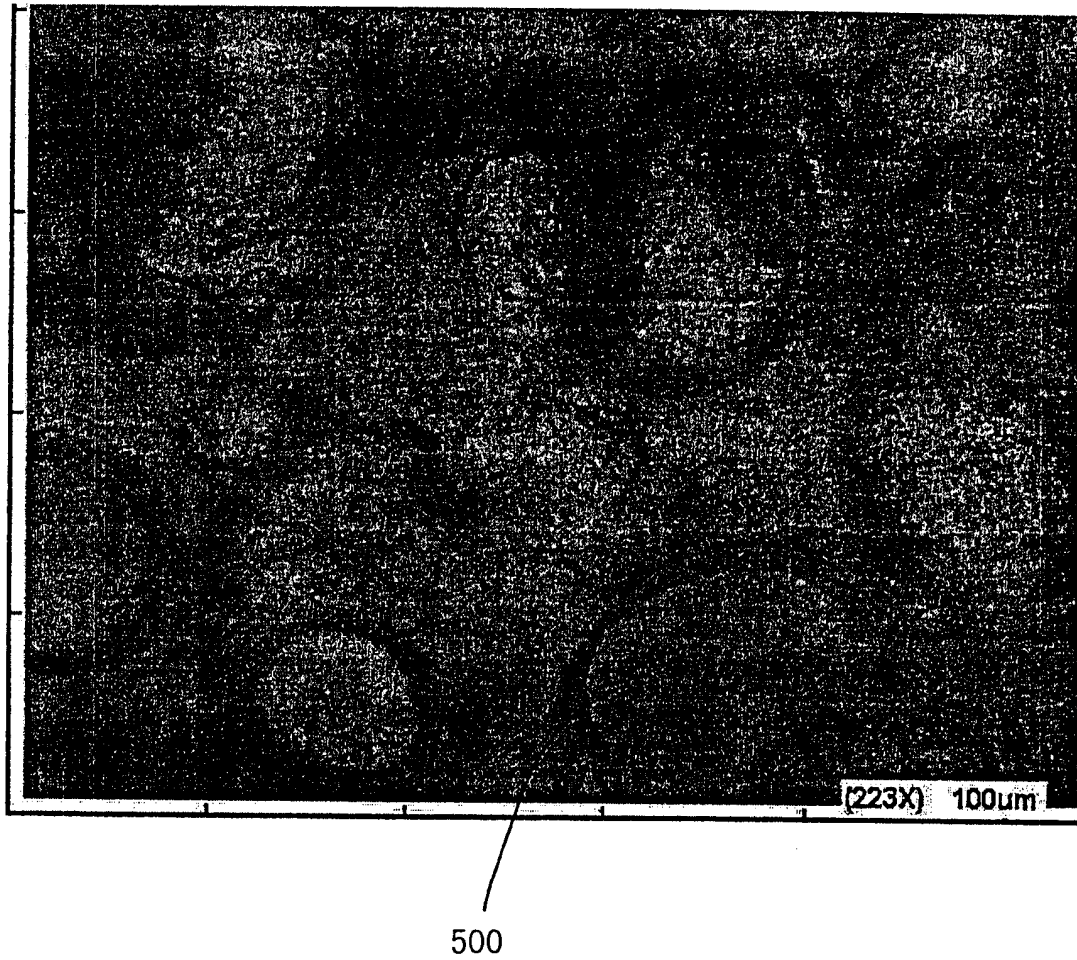


图 23



500

图 24



500

图 25

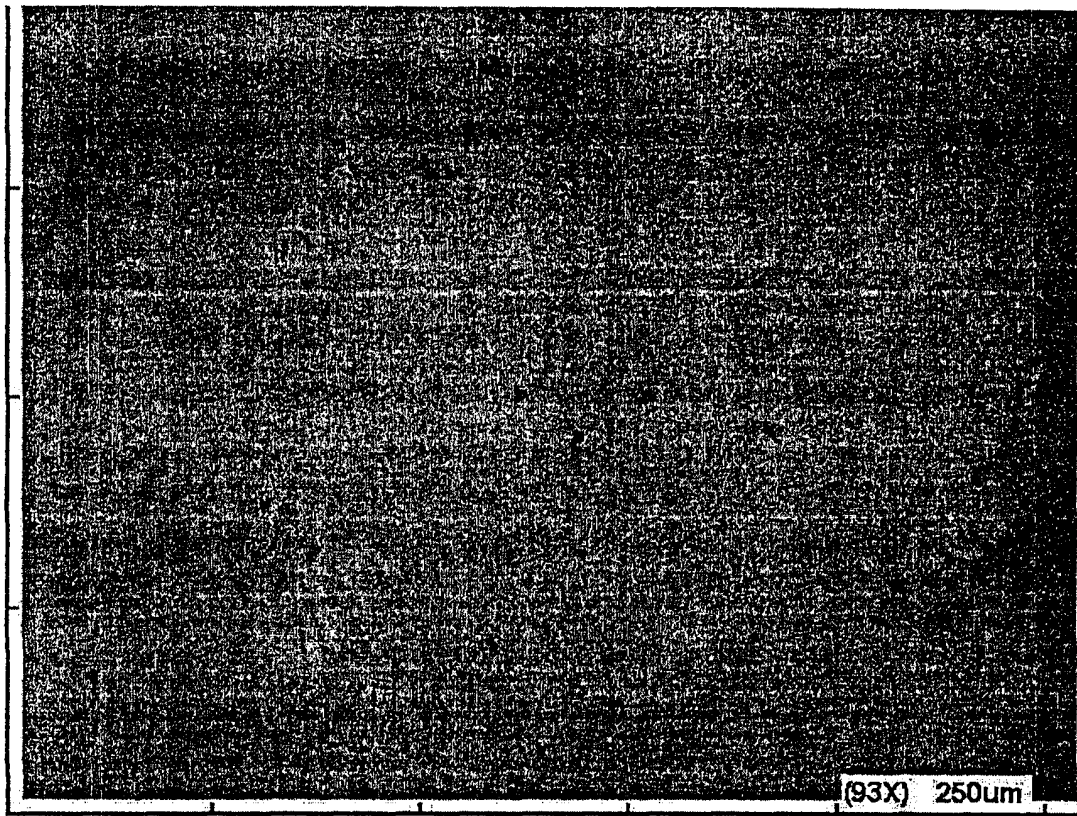


图 26

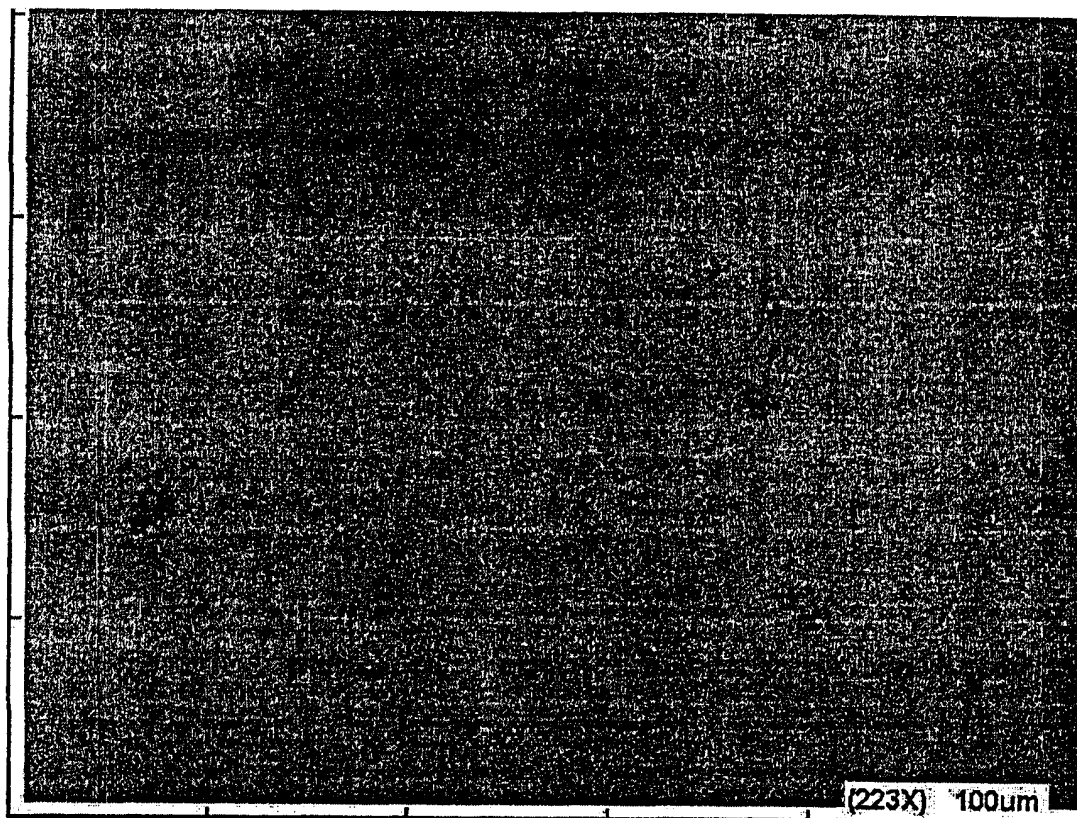
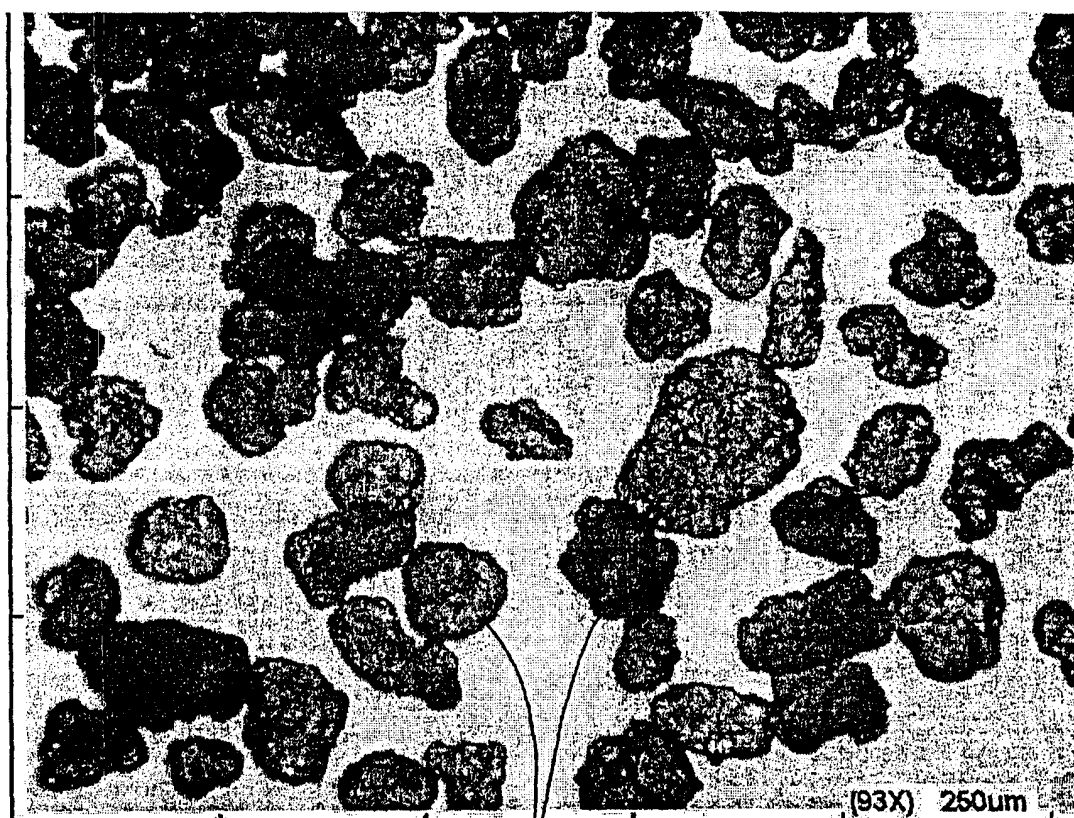


图 27



500

图 28

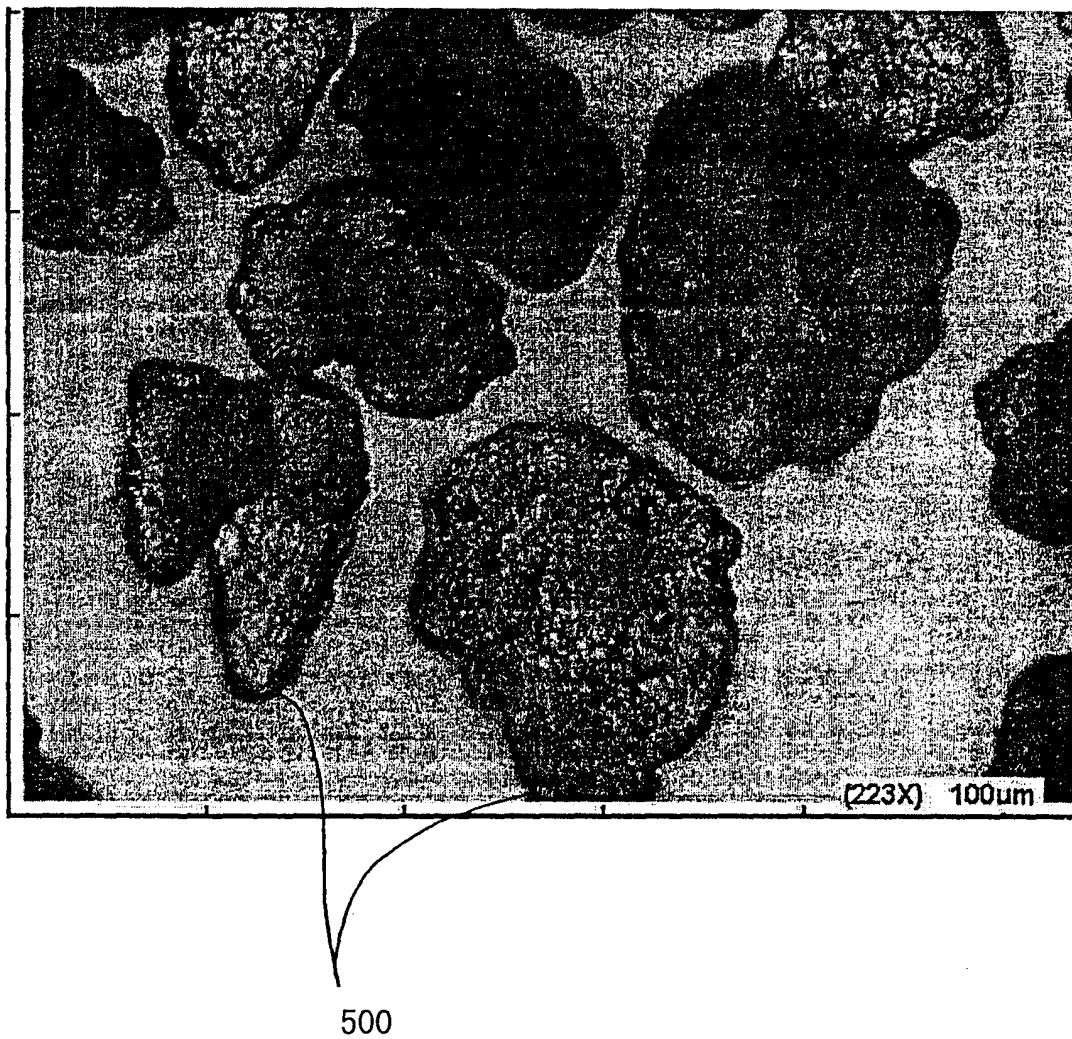


图 29

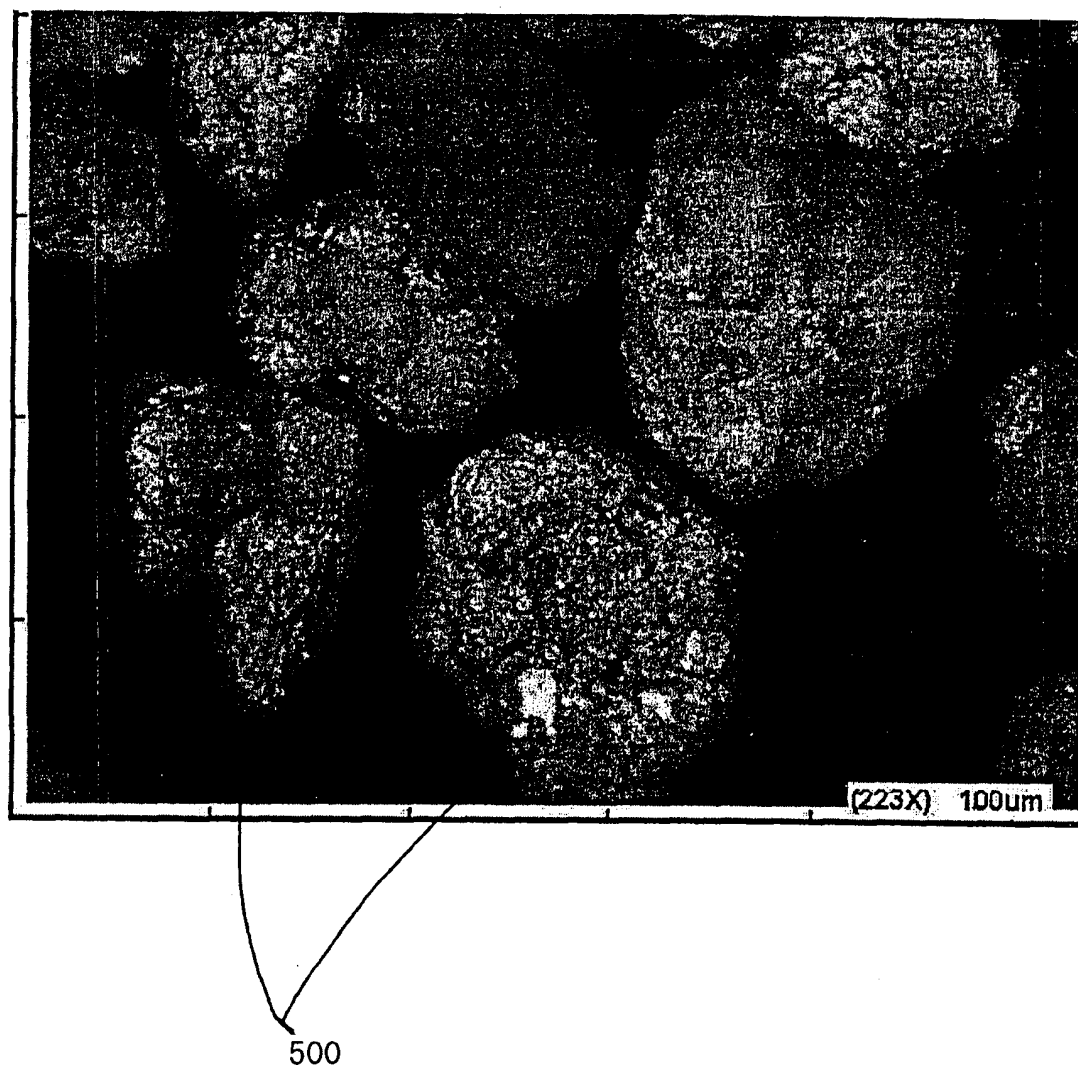
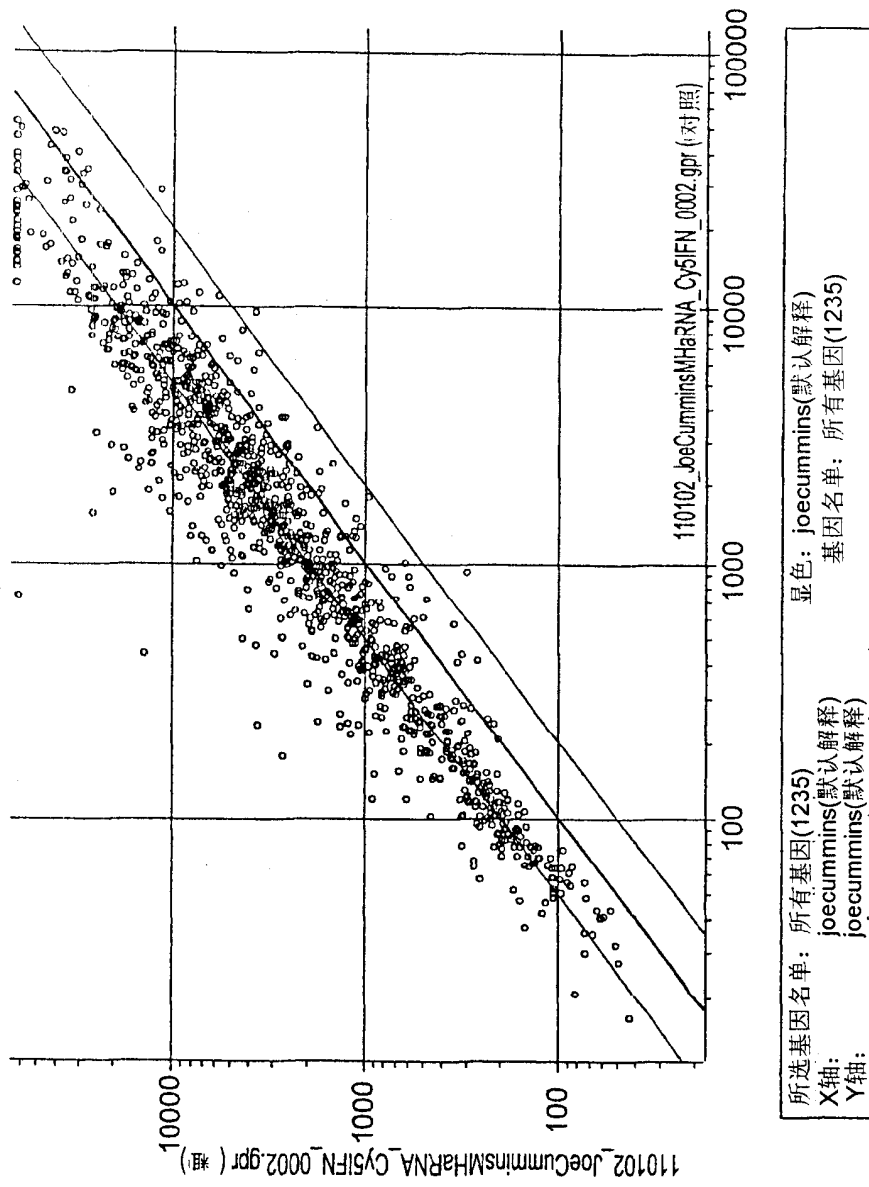


图 30



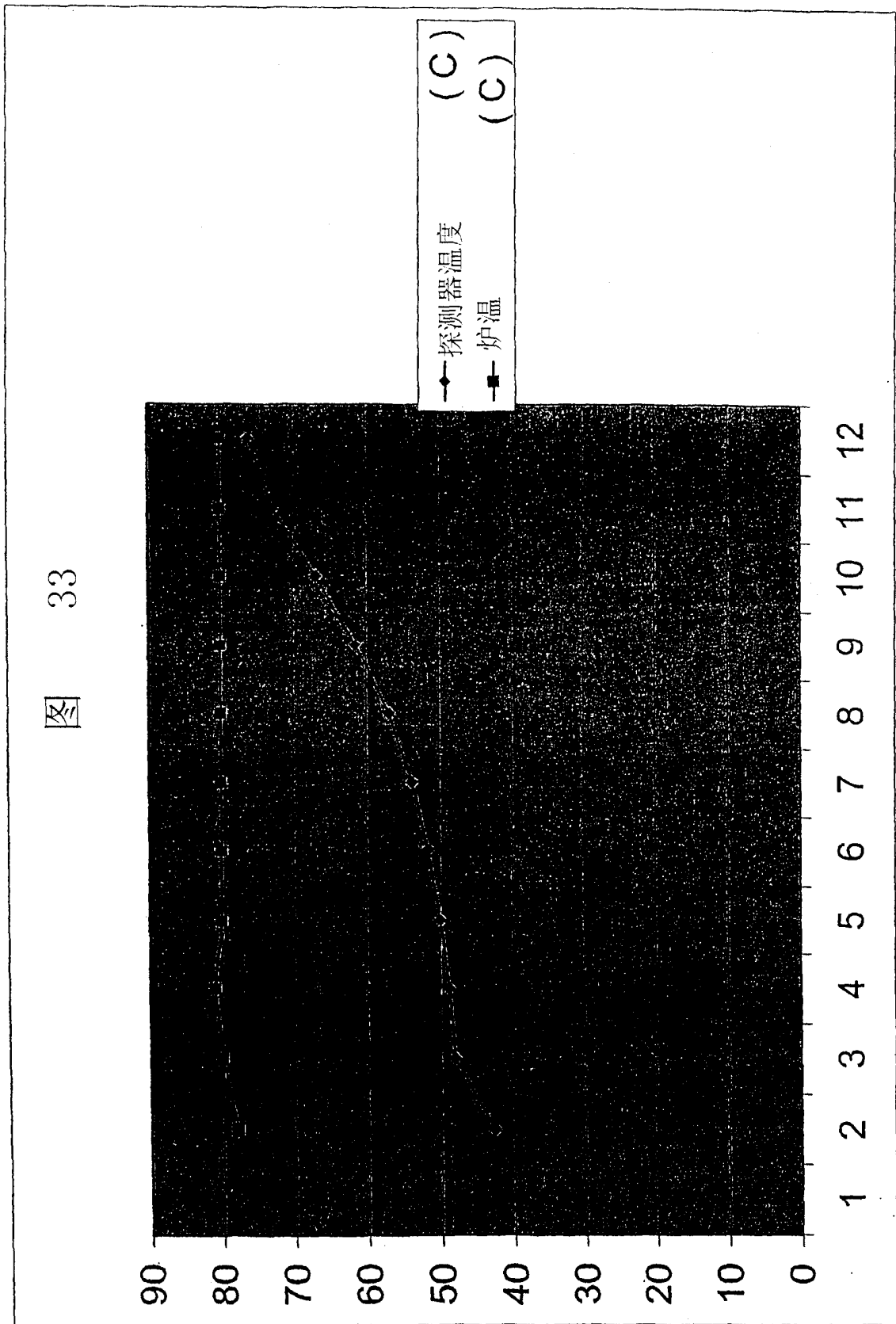
500

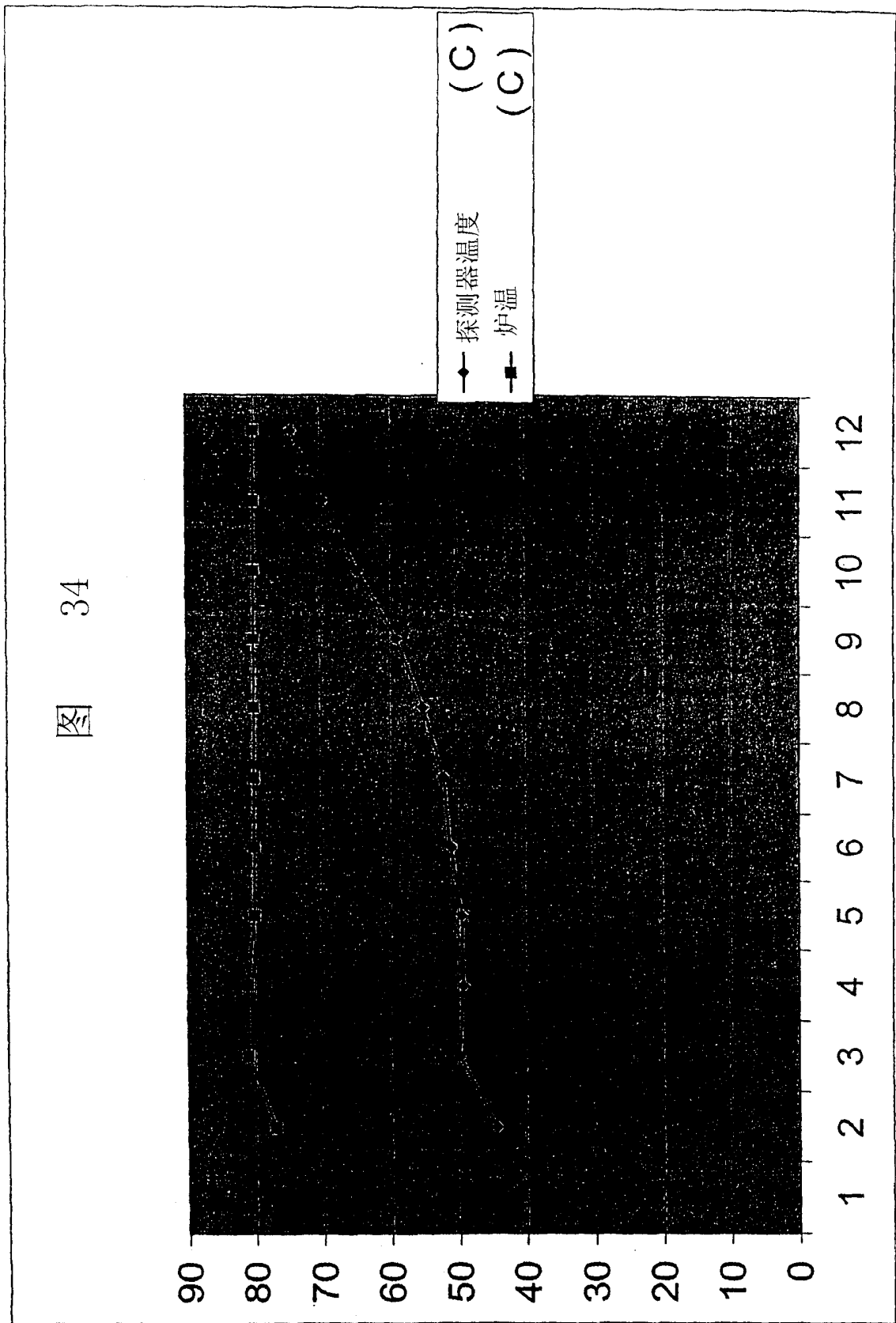
图 31



标准化至GAPDH, 诱导了大部分ISG。

图 32





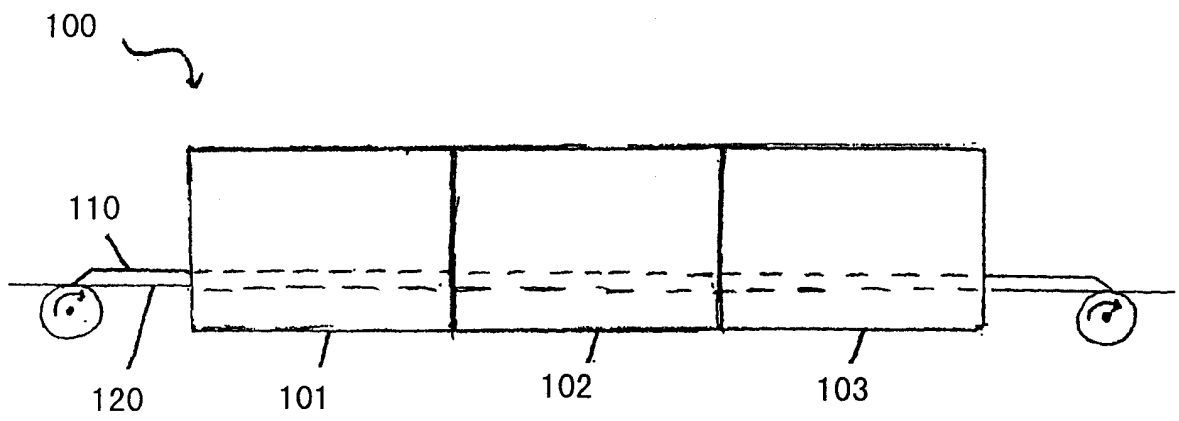


图 35

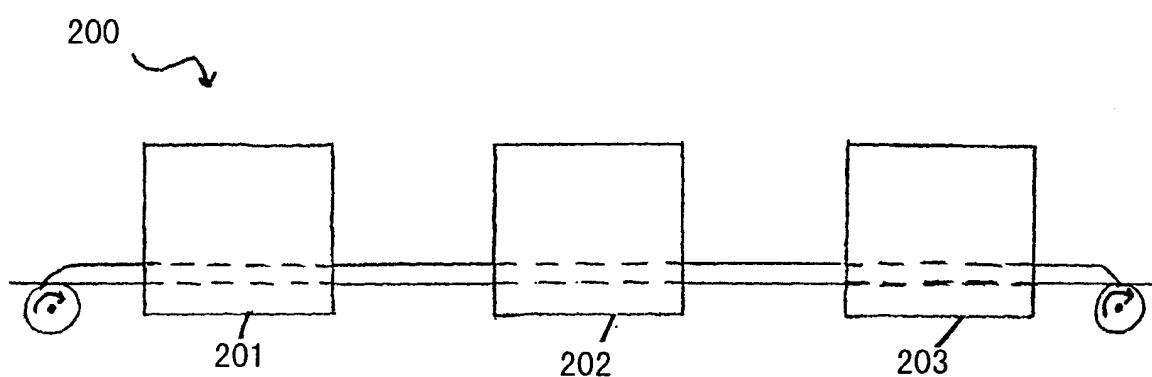


图 36

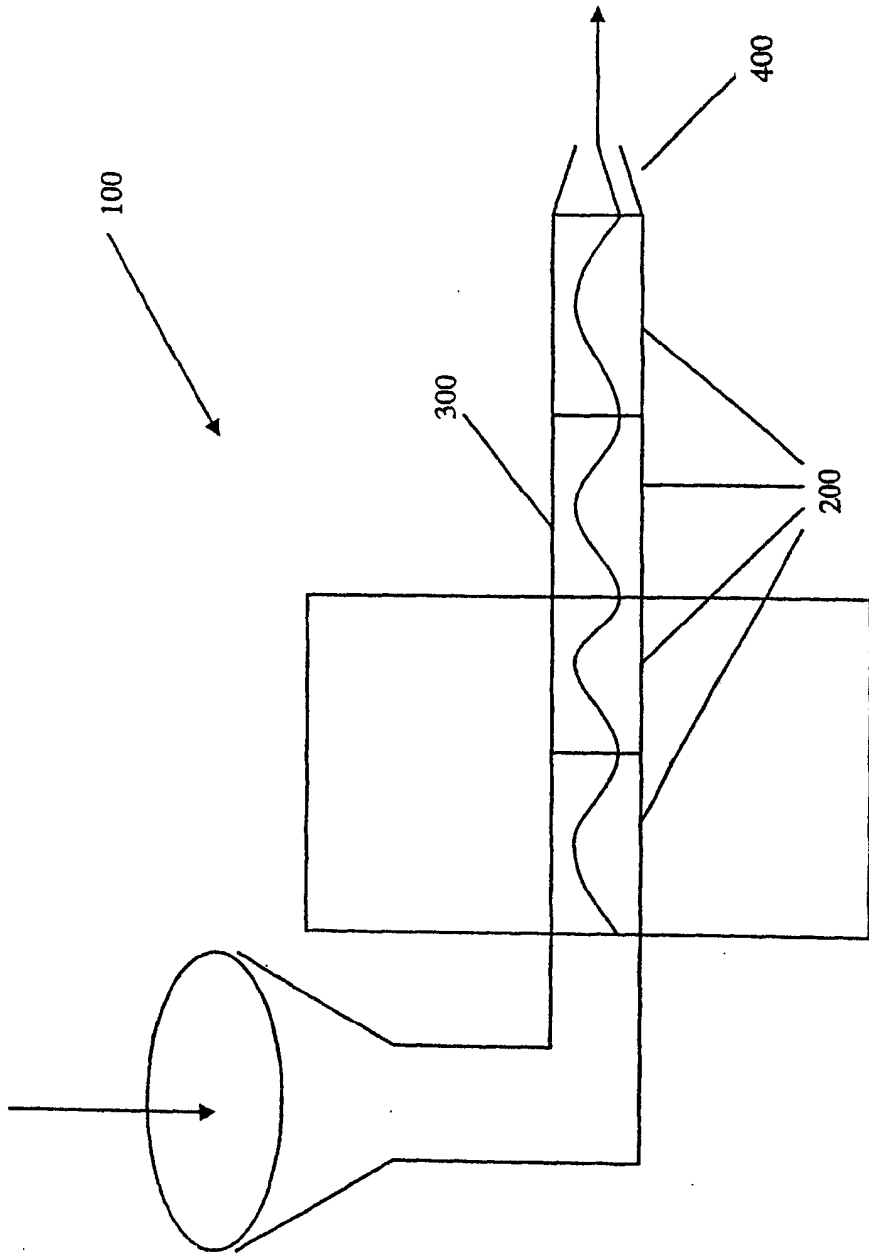


图 37

实施 例	聚合物组 分参考	溶液 中的 固体 %	5rpm 时 的粘度 (cpm)	水分 %	膜厚 度(密 耳)	膜强 度	抗撕 裂性	膜粘 附到 口腔 顶部 的趋 势	180° 弯曲 试验	膜成 型	溶解 (秒)	在口中 溶解的 评分	炉中 时间 (分 钟)
EI	PEO/PVP (60/40)	45.0	14800	2.21	3.8	足够	优	低	通过	无	3	快速到 中等	9
EJ	PEO/PVP (60/40)	50.0	6600	2.86	4	弱	低到 中等	高	通过	无	3	快速	8
EK	PEO/淀粉 (60/40)	40.0	3440	2.27	4.5	足够 到良 好	优	高	通过	无	3	快速到 中等	8
EL	PEO/CMC (80/20)	37.5	121,200	1.96	4.1	良好	优	高	通过	无	5	慢	9
EM	PEO/CMC (60/40)	30.0	82,000	4.21	3.45	弱	良好	高	通过	无	3	慢到中 等	9
EN	PEO/CMC (40/60)	30.0	185,000	3.07	3.5	足够	非常 低	高	通过	无	4	慢	9
EO	PEO/HPC (80/20)	37.5	21,200	1.65	4	良好	优	高	通过	无	4	快	8
EP	PEO/HPC (60/40)	37.5	17,000	2.84	3.8	足够	优	高	通过	无	4	快	9
EQ	PEO/HPC (40/60)	42.5	43,400	2.83	4.5	弱到 足够	低到 良好	高	通过	无	7	快速到 中等	7
ER	PEO/HPC (20/80)	42.5	46,400	2.33	4.4	足够 到良 好	低	低	通过	无	14-15	慢	9
ES	PEO/HPMC (80/20)	37.5	29,000	2.14	4.4	足够	良好	高	通过	有	4	快速到 中等	8
ET	PEO/HPMC (60/40)	37.5	47,000	2.37	3.9	弱到 足够	轻微	高	通过	有	3	快速到 中等	9
EU	PEO/HPMC (40/60)	35.0	54,800	3.55	4.5	足够 到良 好	低	低	通过	有	8	慢	8
EV	PEO/HPMC (20/80)	35.0	96,600	4.43	4.5	良好	低	低	通过	无	22	慢	10
EW	PEO/PVA (80/20)	37.5	41,600	2.92	9	弱	中等	高	通过	无	3	中等	10

图 38