



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110167510 B

(45) 授权公告日 2021.12.14

(21) 申请号 201780070689.7

(73) 专利权人 R·P·谢勒技术有限公司

(22) 申请日 2017.12.08

地址 美国内华达

(65) 同一申请的已公布的文献号

(72) 发明人 莱斯特·大卫·富勒 诺顿·哈特

申请公布号 CN 110167510 A

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

(43) 申请公布日 2019.08.23

代理人 王璇 李新娜

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

62/431,569 2016.12.08 US

A61J 3/07 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

审查员 王妍

2019.05.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/065398 2017.12.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/107080 EN 2018.06.14

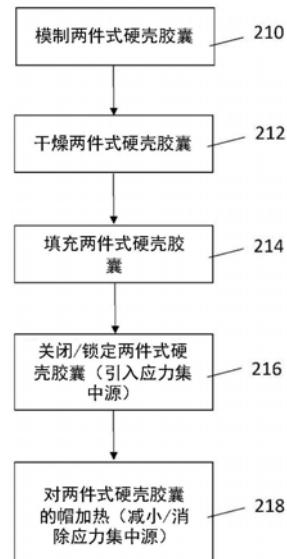
权利要求书1页 说明书8页 附图4页

(54) 发明名称

减轻胶囊壳中的应力以降低破裂倾向的方法

(57) 摘要

本发明公开一种处理软胶囊壳或硬胶囊壳以减少或减轻胶囊壳中的应力的方法。该方法包括将软胶囊壳或硬胶囊壳的至少一部分加热至胶囊壳的玻璃化转变温度以上但在胶囊壳的熔融温度以下的温度，并保持足以减少胶囊壳中的内部应力的一定时间的步骤。该方法可用于通过在制造和填充之后，对填充的胶囊壳应用热处理来减少硬胶囊壳或软胶囊壳的破裂。



1. 一种处理硬胶囊壳的方法,包括以下步骤:

将所述硬胶囊壳的部分加热至所述硬胶囊壳的玻璃化转变温度以上但在所述硬胶囊壳的熔融温度以下的温度,并保持足以减少所述硬胶囊壳中的内部应力的持续时间。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述硬胶囊壳的所述部分加热至比所述硬胶囊壳的所述熔融温度低2℃至10℃。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述硬胶囊壳的所述部分加热至比所述硬胶囊壳的所述熔融温度低2℃至7℃。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述硬胶囊壳的所述部分加热至比所述硬胶囊壳的所述熔融温度低2℃至3℃。

5. 根据权利要求2所述的方法,其中在低于60%的相对湿度下进行加热步骤。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述硬胶囊壳的所述部分是帽部分。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述硬胶囊壳的所述部分是所述硬胶囊壳的帽部分与主体部分重叠的部分。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述硬胶囊壳的所述部分是整个胶囊壳。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中加热步骤在即将通过将所述硬胶囊壳的帽部分和主体部分装配在一起而关闭所述硬胶囊壳之前进行。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中加热步骤在通过将所述硬胶囊壳的帽部分和主体部分装配在一起而关闭所述硬胶囊壳之后进行。

11. 根据权利要求5所述的方法,其中加热的所述持续时间为2秒至12小时。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中加热的所述持续时间为2秒至1小时。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中加热的所述持续时间为1小时至12小时。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述硬胶囊壳包括选自以下项的锁定机构: (i) 过盈配合, (ii) 模制到所述硬胶囊壳的帽部分和主体部分中的锁定环, (iii) 将带解溶液施加到所述硬胶囊壳的帽部分和主体部分之间的界面或接缝,以及 (iv) 模制所述硬胶囊壳的帽部分和主体部分的凹口。

15. 根据权利要求1的方法,其中所述硬胶囊壳封装吸湿性填充物。

16. 根据权利要求1的方法,其中所述硬胶囊壳中增塑剂与聚合物的比率为0至0.25。

## 减轻胶囊壳中的应力以降低破裂倾向的方法

### 技术领域

[0001] 本公开涉及一种处理胶囊壳以减轻胶囊壳内的应力并降低在储存或处理期间壳破裂或损坏的可能性的方法。

### 背景技术

[0002] 胶囊是众所周知的剂型,其通常由填充有包含一种或多种药物或其他物质的填充材料的壳组成。这种胶囊可具有软的或硬的胶囊壳。

[0003] 硬胶囊壳通常使用浸渍模塑工艺制造。在该工艺中,通过将模具销浸入聚合物溶液中来制备胶囊,聚合物溶液可选地含有一种或多种胶凝剂和共胶凝剂。模具销设计成模制帽和相应的胶囊主体。将帽和胶囊主体模制为在两个部件之间提供伸缩配合。然后移出模具销,翻转并干燥以在表面上形成薄膜。然后将干燥的胶囊薄膜从模具移除并切成所需长度。然后将伸缩配合帽与填充的胶囊主体组装在一起,并且通常施加液体带解溶液(banding solution)以将胶囊的帽和主体结合在一起。使带解溶液干燥,并包装胶囊。这种类型的胶囊和工艺的一个示例描述于专利号为1 915 121的欧洲专利中。

[0004] 专利号为8,181,425的美国专利公开了一种密封可伸缩连接的硬壳胶囊的装置,通过将密封流体均匀地施加到胶囊中的间隙,在胶囊周围提供低压区域以去除多余的密封液体来进行密封。加热胶囊使密封流体固化,以便密封胶囊。

[0005] 液体封装微喷雾密封也用于制造硬壳胶囊。在该方法中,水/乙醇微喷雾穿透胶囊的帽和主体部分以降低胶囊密封区域中的熔点,并且胶囊在空气中加热以完成主体和帽部分的熔化和熔合。

[0006] 随着液体填充硬胶囊(LFHC)的普及增加,需要解决胶囊壳破裂的问题。当用可能导致胶囊破裂的吸湿填充材料填充胶囊时,这可能特别成问题。装有粉末的胶囊破裂会造成麻烦,而LFHC的破裂是不可接受的,因为单个破损的胶囊会污染整个包装。

[0007] 胶囊有时会在带解后在带解物在托盘上干燥时自发破裂。破裂通常仅发生在胶囊的帽中。该问题可以与用于制造胶囊的浸渍过程相关联,该浸渍过程可能导致胶囊的肩部区域是最薄的,因此是胶囊的最薄弱区域。此外,帽的肩部区域与用于将帽连接到胶囊主体的锁定环机构重合,由此胶囊主体和帽之间的紧密过盈配合用于防止胶囊在闭合后弹开。在锁定环处的这种过盈配合会在帽的肩部区域产生附加应力。

[0008] 大量的胶囊根本不会破裂。这一点很重要,因为它表明存在一些胶囊属性,这种胶囊属性如果被定义和控制,则可以提供可与吸湿填充材料一起使用的胶囊。以前的研究表明,制造过程中室内湿度的差异会影响胶囊的破裂率。这与填充有吸湿性材料的胶囊有关,因为胶囊壳中的水在暴露于吸湿填充材料时可能由于水从壳体向填充物迁移而导致破裂。

[0009] “应力集中源”的存在也被记录。“应力集中源”是胶囊壳的应力集中的点或区域。应力集中源在制造过程完成后在胶囊壳中的存在,可增加胶囊壳中破裂的可能。当集中应力超过材料的理论粘结强度时,会发生破裂。(由于应力集中源,材料的实际阈值或“断裂强度”总是低于理论值。)应力集中源可以表现为过渡区域的尖角、预成型的孔或裂缝、或两种

不同材料或具有不同微观结构的两种材料之间的界面的形式。

[0010] 先前已经研究了三种不同的可能解决方案来解决破裂问题,如Fulper等人的“机械应力对两件式胶囊裂缝形成的影响 (Influence of mechanical stress on the formation of cracks in two-piece capsules)”,片剂和胶囊,2010年1月,和Fulper等人的“用吸湿填料评价胶囊裂缝:另一种观点 (Evaluation of capsule cracking with hygroscopic fills: An alternative view)”,片剂和胶囊,2009年9月中所述的。这些解决方案中的每一个都提供了一些益处,阐明了裂缝形成的一些原因。

[0011] 首先,可以增加肩部区域的壳厚度。然而,有一点是厚度不再对观察到的破裂量产生影响。其次,在制造过程中降低相对湿度导致壳厚度上的水含量梯度较低,也降低了破裂的发生率。然而,降低相对湿度倾向于使胶囊壳变得更脆,导致胶囊更容易由于冲击力而破裂。最后,锁定环形状的变化可用于减少锁定环区域中“应力集中源”的数量和影响。然而,改变锁定环的设计可能会对帽和主体彼此固定的安全性产生不利影响。

[0012] 在软弹性胶囊的制造过程中也存在破裂问题,因为在填充过程之后干燥胶囊时胶囊壳中可能存在应力集中源。软弹性胶囊通常包括增塑剂以降低胶囊壳的熔融温度或玻璃化转变温度,以防止或减少胶囊壳中的诱发应力。然而,这种增塑剂可能使胶囊太软和/或耐热性降低到不可接受的程度,从而对胶囊性能产生不利影响。另外,增塑剂可能对胶囊的稳定性具有负面影响。因此,出于这些原因,希望从胶囊壳中减少或消除增塑剂。然而,太少的增塑剂的存在可能导致胶囊壳变脆和/或在高应力区域失效。

[0013] 因此,需要一种处理和/或制造胶囊的系统和方法来减少胶囊壳中的裂缝形成和/或允许在胶囊壳中使用较少量的增塑剂。

## 发明内容

[0014] 在第一实施例中,本公开涉及一种处理软胶囊壳或硬胶囊壳的方法。该方法包括将软胶囊壳或硬胶囊壳的至少一部分加热至胶囊壳的玻璃化转变温度以上但在胶囊壳的熔融温度以下的温度并保持足以减少胶囊壳中的内部应力的一定时间的步骤。

[0015] 在前述实施例中,胶囊壳的一部分可被加热至比胶囊壳熔融温度低2°C至10°C,或比胶囊壳熔融温度低2°C至7°C,或比胶囊壳的熔融温度低2°C至3°C。

[0016] 在每个前述实施例中,胶囊壳可以是硬胶囊壳。在该实施例中,硬胶囊壳的一部分可以是帽部分,或者硬胶囊壳的一部分可以是帽部分与胶囊壳的主体部分重叠的部分,或者硬胶囊壳的一部分可以是整个胶囊壳。

[0017] 在每个硬胶囊壳实施例中,加热步骤可以在即将通过将帽和主体部分装配在一起关闭硬胶囊壳体之前进行或者在通过将帽和主体部分装配一起来关闭硬胶囊壳体之后立即进行。

[0018] 在可选实施例中,胶囊壳可以是软弹性胶囊壳。在该实施例中,热处理步骤可以与干燥软弹性胶囊壳同时进行,或者在软弹性胶囊壳干燥完成时进行。在每个软胶囊壳体实施例中,软弹性胶囊壳的部分可以是整个胶囊壳。

[0019] 在每个前述实施例中,时间可以是从2秒到24小时,或从12小时到24小时,或从2秒到1小时,或从1小时到12小时,或从1小时到2小时。

## 附图说明

- [0020] 图1是干燥和加热过程中胶囊中的聚合物链的示意图。
- [0021] 图2是示出根据本公开的第一实施例的制造和处理两件式硬胶囊的方法的步骤的流程图。
- [0022] 图3是示出根据本公开的第二实施例的制造和处理弹性体形式的填充胶囊的方法的步骤的流程图。
- [0023] 图4是示出在制造过程中甘油增塑明胶的熔融温度随相对湿度变化的曲线图。
- [0024] 图5是示出在制造过程中甘油增塑明胶的玻璃化转变温度随相对湿度变化的曲线图。
- [0025] 图6是示出与对照实施例相比的根据本公开的实施例的在制造处理的胶囊的过程中硬度和冲击强度随平衡相对湿度变化的曲线图。
- [0026] 图7是示出与对照实施例相比,根据本公开的实施例的处理的胶囊的冲击强度和硬度的曲线图。

## 具体实施方式

[0027] 出于说明性目的,通过参考各个示例性实施例来描述本发明的原理。虽然本文具体地描述了本发明的某些实施例,但是本领域普通技术人员将容易地认识到的是,相同的原理同样适用于并且可以应用于其他系统和方法中。在详细解释本发明的公开实施例之前,应该理解的是,本发明的应用不限于所示的任何特定实施例的细节。另外,本文所使用的术语是出于描述的目的而不是为了限制。此外,尽管参考本文以一定顺序呈现的步骤描述了某些方法,但在许多情况下,这些步骤可以以本领域技术人员可以理解的任何顺序执行;因此,该新颖方法不限于本公开的步骤的特定安排。

[0028] 必须注意的是,如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数引用,除非上下文另有明确说明。此外,术语“一”(或“一个”)、“一个或多个”和“至少一个”在本文中可互换使用。术语“包含”,“包括”,“具有”和“由……构造”也可以互换使用。

[0029] 除非另有说明,否则在说明书和权利要求中使用的表示成分的量、例如分子量、百分比、比率、反应条件等性质的所有数字应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰,而不管是否出现术语“约”。因此,除非有相反的指示,否则说明书和权利要求书中列出的数值参数是近似值,其可以根据本公开内容寻求获得的所需性质而变化。至少,并不是试图将等同原则的应用限制在权利要求的范围内,每个数值参数至少应该根据报告的有效数字的数量并通过应用普通的圆整技巧来解释。尽管阐述本公开的广泛范围的数值范围和参数是近似值,但具体实施例中列出的数值尽可能精确地列明。然而,任何数值固有地包含必然由其各自的测试测量中发现的标准偏差引起的某些误差。

[0030] 应理解的是,本文公开的每种组分、化合物、取代基或参数应解释为单独使用或与本文公开的一种和每种其他组分、化合物、取代基或参数中的一种或多种组合使用。

[0031] 还应理解的是,本文公开的每种组分、化合物、取代基或参数的每一个量/值或量/值的范围应解释为也与本文公开的任何其他组分、化合物、取代基或参数的每一个量/值或量/值的范围一起公开,并且为了本描述的目的,本文公开的两种或更多种组分、化合物、取

代基或参数的量/值或量/值的范围的任何组合也因此彼此组合公开。

[0032] 进一步应理解的是,本文公开的每个范围的每个下限应解释为与本文公开的相同组分、化合物、取代基或参数的每个范围的每个上限组合公开。因此,两个范围的公开将被解释为通过将每个范围的每个下限与每个范围的每个上限组合而得到的四个范围的公开。三个范围的公开内容将被解释为通过将每个范围的每个下限与每个范围的每个上限组合而得到的九个范围的公开等。此外,在说明书或示例中公开的组分、化合物、取代基或参数的具体数量/值应当被解释为范围的下限或上限的公开,并且因此可以与在本申请中其他地方公开的相同组分、化合物、取代基或参数的范围或特定量/值的任何其他下限或上限组合,以形成该组分、化合物、取代基或参数的范围。

[0033] 在一个实施例中,本公开涉及一种减轻胶囊壳中的应力以减少或防止壳破裂的方法。不受理论束缚,认为位于胶囊壳内的柔性聚合物链在壳形成过程中失去一些分子流动性,从而将聚合物链锁定为更刚性的构象,该构象更加易碎,从而增加了胶囊破裂的倾向。据设想的,本发明的热处理方法允许聚合物链松弛成较不易碎的状态,其在冷却时保留,从而降低胶囊壳的脆性和内应力。这被认为可以减少或防止处理过的胶囊的破裂。该方法特别适用于填充有吸湿填充材料的胶囊,否则该填充吸湿填充材料的胶囊会表现出更大的破裂倾向。

[0034] 在胶囊、帽部分和/或胶囊主体的制作或制造期间,可在胶囊壳中产生应力集中源,这可能导致胶囊过早失效。用于制造胶囊的例如明胶等材料在干燥过程中硬化和收缩。聚合物链变得受应力,因为它们在壳达到特定干燥程度后不易重新排列。软弹性胶囊通常可包括增塑剂以降低胶囊壳的熔融温度或玻璃化转变温度,以防止或减少上述诱发的应力情况。然而,这些增塑剂可能对胶囊性能或胶囊的稳定性具有负面影响,因此需要从胶囊壳中减少或消除增塑剂。

[0035] 术语“两件式胶囊”和“硬壳胶囊”可互换使用,并且都指的是使用两件式系统制造的胶囊,其中两个部件在填充材料装入之后通常使用过盈配合装配在一起。硬壳胶囊中的增塑剂与明胶或聚合物的比例通常为0-0.25。

[0036] 本系统和过程既适用于干燥硬壳胶囊也适用于干燥软弹性胶囊。术语“软弹性胶囊”可以指含明胶的软胶囊以及不含明胶的其他类型的软胶囊。类似的测试可用于不含明胶的胶囊,以确定在下述过程中待热处理的特定胶囊制剂的熔点和玻璃化转变温度。在整个说明书中使用的“柔软胶囊”,“软胶囊”和“软弹性胶囊”是指含有明胶或其它聚合物的与如甘油的显性增塑剂或例如水的本征增塑剂组合的胶囊。

[0037] 胶囊的“硬度”或“柔软度”可以通过增塑剂与明胶或其他聚合物的比例来确定。硬胶囊具有较低的比例,通常为0至0.25,而软胶囊具有较高的比例,其通常范围可以为0.25至约0.7。

[0038] 该方法利用热量来减轻在胶囊壳的制造和/或干燥过程中引起的应力。施加热,并且可任选的,受控干燥可用于允许壳的分子排列减少应力集中源,从而降低胶囊壳失效的倾向。

[0039] 在本公开的第二应用中,两件式胶囊壳系统的帽部分和胶囊主体通过将胶囊的主体伸缩到胶囊的帽中而连接在一起。帽和/或主体可包括形成在内表面中或内表面上的结构,以提供用于一旦组装就将帽部分和胶囊主体保持在一起的过盈配合或锁定机构。例如,

凹口可以以布置成形成锁定机构的方式模制到帽和主体中。不利的是,这种锁定机构或其他“配合过盈”能对胶囊壳施加应力,特别是对胶囊的帽部分的较薄部分施加应力,从而导致应力集中源的形成(Fulper等人的“机械应力对两件式胶囊裂缝形成的影响 (Influence of mechanical stress on the formation of cracks in two-piece capsules)”,片剂和胶囊,2010年1月)。将热量施加到胶囊壳的应力区域可以为胶囊壳的这些区域提供应力消除,从而降低胶囊壳破裂的倾向。

[0040] 众所周知,由于水迁移的动态某些材料会导致在胶囊中形成应力集中源,这可能导致胶囊破裂。(Fulper等人的,“用吸湿填充物评估胶囊裂缝:另一种观点 (Evaluation of capsule cracking with hygroscopic fills:An alternative view)”,片剂和胶囊,2009年9月)。施加热量可用于缓解由于水迁移而产生的应力条件,从而降低这种胶囊壳破裂的倾向。

[0041] 本公开的系统和方法显着减少了通过自发开裂或通过机械冲击力形成不可接受的裂缝的胶囊的数量。本公开的方法通过通常在胶囊制造和灌装过程完成之后将胶囊壳加热至胶囊壳材料的玻璃化转变温度以上的温度并且优选接近熔融温度,来使用热量使胶囊壳中的内应力标准化/退火/降低。本发明的方法在软弹性胶囊中提供了允许减少或消除胶囊壳中的增塑剂的额外优点。

[0042] 制造和填充胶囊的任何合适的常规方法可以与本方法结合使用。在本方法的一个应用中,首先制造、干燥、填充胶囊并且根据需要并根据常规方法组装胶囊。在胶囊形成期间或之后施加热量以允许胶囊壳的分子重排成较不脆的构象,从而减少或消除胶囊壳中的应力集中源。

[0043] 图1示意性地示出了对胶囊施加热量的设想效果。当用于制造胶囊壳的膜是湿的时,通常在模制过程中聚合物链是柔性的100。当薄膜干燥时,聚合物链失去其柔韧性,并被锁定成脆性且易于破裂的刚性构象102。在向干燥的胶囊壳材料施加足够的热量时,允许分子运动并且聚合物链松弛成较不脆的状态,其在随后的冷却中保留104。

[0044] 在本方法中,施加一定量的热量以将胶囊壳的至少一部分加热至接近胶囊壳材料的熔融温度。

[0045] 图2是描绘包括本公开的热处理步骤的用于制造硬壳胶囊的第一实施例的流程图。在图2的方法的第一步骤中,在步骤210中模制硬壳胶囊的帽和主体部分。帽和主体部分可以通过任何合适的常规方法形成。优选地,帽和主体部分使用销浸渍方法制成。示例性的销浸渍方法可包括以下步骤。首先,制备热凝胶溶液。然后将胶囊主体销和胶囊帽销浸入热凝胶溶液中以充当模具。溶液粘附在浸入销上,然后将浸入的销从溶液中取出,并在步骤212中干燥留在销表面上的溶液。然后可以通过夹紧胶囊主体部分和帽部分然后将它们从销上拉下来将胶囊主体部分和帽部分从销上移除。

[0046] 在形成胶囊帽部分和主体部分并从销上取下之后,在步骤214中填充硬壳胶囊,并在步骤216中通过将胶囊壳的帽部分和主体部分装配在一起关闭或锁定胶囊的帽部分和主体部分,优选地使用过盈配合或锁定机构。合适的锁定机构在本领域中是已知的,包括例如模制到胶囊帽部分和主体部分中的锁定环以及/或者将带解溶液施加到胶囊的帽部分和主体部分之间的界面或接缝处以将两个部分结合在一起。在许多实施例中,帽部分和主体部分作为伸缩部分配合在一起,即主体部分在帽部分内滑动一定距离。如上所述,干燥步骤

212和关闭或锁定步骤216可以在胶囊壳中引入应力集中源或在胶囊壳中更可能发生破裂的点。

[0047] 就在步骤216中组装胶囊壳之前,或在胶囊壳组装之后,在步骤218中对胶囊壳的至少一部分进行热处理。可以在即将关闭和/或锁定胶囊之前应用热处理步骤218,使得由于胶囊在关闭期间处于接近临界应力消除温度的温度而在关闭胶囊期间产生效果。可选地,可以在关闭胶囊之后应用热处理步骤218。优选地,对整个胶囊应用热处理,但是也可以仅对帽部分应用热处理,或者对硬胶囊壳中的应力增加的特定位置应用热处理,例如由于胶囊的伸缩组装而导致的帽部分和主体部分的重叠区域,因为这是胶囊壳由于使用例如过盈配合组装胶囊壳而受到应力的部分。

[0048] 图3是描述包括本公开的热处理的用于制造和填充软弹性胶囊壳的方法的流程图。图3的方法的第一步骤320是弹性壳胶囊的铸造,这可以使用任何合适的常规方法完成。然后在步骤322中用所需材料形成和/或填充弹性胶囊。一旦填充/形成,则在步骤324中干燥弹性胶囊壳。通常,应力集中源在干燥步骤324期间被引入。

[0049] 在一个实施例中,干燥步骤324和/或胶囊制造过程不会将胶囊壳材料加热到胶囊材料的玻璃化转变温度以上。在该实施例中,热处理步骤可用于减轻在干燥步骤324和/或胶囊制造过程中引入的应力。

[0050] 在另一实施例中,干燥步骤324不在胶囊材料的玻璃化转变温度以上的温度处结束,并且本发明的加热步骤也可用于减轻在干燥步骤期间引入的应力。

[0051] 在又一实施例中,热处理步骤可用于通过任何方法制备的弹性胶囊壳,由于胶囊干燥后的储存和/或处理,需要减轻胶囊材料中的应力。

[0052] 热处理步骤326可以在干燥步骤324期间、干燥完成之后或其组合中进行。在该方法中,在步骤326中加热弹性胶囊壳以减少或消除应力集中源。热处理优选地应用于整个胶囊壳,但也可以特别地应用于胶囊壳的一个或多个位置,特别是在预期应力增加的一个或多个位置。

[0053] 对于硬壳胶囊或软胶囊,胶囊壳的热处理部分升高到的温度应选择为应力消除将发生的温度。该温度高于胶囊壳材料的玻璃化转变温度并低于胶囊壳材料的熔融温度。优选地,该温度接近但在用于形成胶囊壳的材料的熔融温度以下,并且通常比用于形成胶囊壳的材料的熔融温度低至少2°C以避免熔化胶囊壳材料。例如,胶囊壳的热处理部分的温度可以达到比用于形成胶囊壳的材料的熔融温度低2°C至10°C的温度,或比用于形成胶囊壳的材料的熔融温度低2°C至7°C,或比熔融温度低2°C至5°C,或比熔融温度低3°C至8°C,或比熔融温度低3°C至6°C,或最优先比熔融温度低2°C至3°C。

[0054] 如果待处理的材料具有非常高的熔融温度或没有熔融温度,则应将这种材料加热到其玻璃化转变温度以上的温度,以实施本发明的方法。

[0055] 对于大多数材料,处理温度将在22°C至120°C的范围内。期望在OSHA规定的温度安全限度内操作,因此在某些情况下可能需要具有隔热或其他安全特征的特种设备来执行热处理步骤。

[0056] 图4是示出具有各种不同比率的增塑剂与明胶的甘油增塑明胶的熔融温度的曲线图。图5是示出具有各种不同比率的增塑剂与明胶的甘油增塑明胶的玻璃化转变温度的曲线图。这些曲线图用于确定用于胶囊壳的热处理的合适温度。可以通过已知方法制作不同

聚合物或具有不同增塑剂和熔融性质的材料的类似曲线图。尽管上面讨论了相对于熔融温度的优选温度范围,但是可以使用玻璃化转变温度和熔融温度之间的任何温度。

[0057] 将胶囊壳的升高的温度保持一段时间,该时间足以减少胶囊壳中的内应力。处理所需的时间取决于所选择的温度、胶囊壳材料、设备类型和加热技术的类型。对于接近熔融温度的温度,热处理所需的时间将较短,而对于更接近玻璃化转变温度的温度,热处理所需的时间较长。如果使用例如滚筒式烘干机的较大的设备,则需要更长的处理时间。红外加热或微波也可用于加热胶囊壳材料。

[0058] 总的来说,根据所选参数,热处理通常持续几秒钟至24小时。技术人员可以通过对热处理过的胶囊进行硬度测试和/或冲击测试来确定它们是否具有可接受的性质,从而确定必要的时间长度。因此,加热时间可以是2秒至24小时或10秒至18小时。加热时间也可以是2秒至1小时或1小时至12小时。在与软胶囊一起使用的优选实施例中,使用传送带进行1小时至2小时的热处理。如果使用例如滚筒式烘干机的较大的固定设备,则热处理可持续12小时至24小时。对于硬壳胶囊,优选地选择减少处理时间的温度。因此,可以选择接近熔点的较高温度,其结果是热处理可以进行少至几秒。

[0059] 热处理期间的相对湿度优选保持低于60%,并且应该与成品储存的相对湿度相似或在该相对湿度以下。

[0060] 本发明的热处理方法的另一个优点是它允许使用通常会在胶囊壳中引起应力的加速干燥过程更快地干燥弹性胶囊壳材料。本发明的热处理过程可以在加速干燥步骤之后应用于这种胶囊,以减轻由加速干燥产生的胶囊壳中的应力。因此,当使用本过程的热处理步骤时,可以显着缩短干燥时间。

[0061] 本发明的热处理方法的另一个优点是它可以允许在胶囊壳中使用较少量的增塑剂,因为在胶囊制造过程中引起的应力可以通过热处理过程减少。这是有益的,因为使用增塑剂也有一些缺点,可以通过减少胶囊壳中所需的增塑剂的量来减少或避免这些缺点。

[0062] 本公开的以下示例是说明性而非限制性的。通常在本领域中遇到的并且对于本领域技术人员显而易见的各种条件和参数的其他合适的修改和调整也在本公开的范围内。以下的示例说明了在一些优选实施例中的本公开的实践。

[0063] 示例

[0064] 示例1(热处理的胶囊的冲击和硬度):

[0065] 研究了热处理对软胶囊硬度和冲击反应的影响。对于对照实验,在环境条件下将含有亲脂性填充材料的胶囊置于上面放有餐巾的称重舟中并使其干燥。预计使用亲水材料会得到类似的结果。

[0066] 对实验胶囊进行加速干燥,在干燥过程中发生热处理。对于该过程,温度从大约30°C升高到大约48°C持续大约14小时,之后温度降回到25°C。在整个实验过程中,相对湿度也保持在较高水平,并随着温度的升高,在79%RH至2%RH的范围内变化。

[0067] 使用Bareiss Digitest Gelomat根据ASTM D2240以0.01mm/sec的速率并持续20秒的时间段来测量样品的硬度。通过将237.6g的重物从不同高度掉落到胶囊上直至胶囊破裂来测量冲击反应。进行盐柜湿度研究以比较在宽范围的平衡相对湿度下的冲击和硬度结果。

[0068] 图6是在平衡相对湿度(ERH)为10%至50%的范围内的硬度和冲击测试的结果的

曲线表。在所有ERH处,热处理胶囊的冲击结果都高于对照胶囊的结果。更重要的是,如图7所示,在7N和10N之间存在最佳硬度,其中热处理胶囊的冲击结果比对照胶囊高得多。这是大多数胶囊可接受地被认为是干燥的硬度范围。

[0069] 还测试了胶囊的崩解,并且热处理的胶囊和对照胶囊之间没有显着差异。

[0070] 然而,应该理解的是,尽管在前面的描述中已经阐述了本公开的许多特征和优点,以及本公开的结构和功能的细节,但是本公开仅是说明性的,并且在表达所附权利要求的术语的广泛一般含义所指示的全部范围内可以作细部的更改,尤其是在本公开的原理内的部件的形状、尺寸和布置方面的更改。

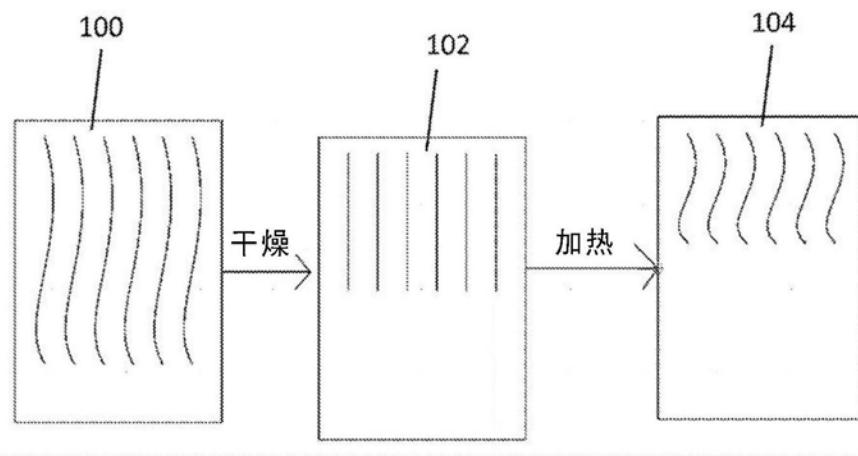


图1

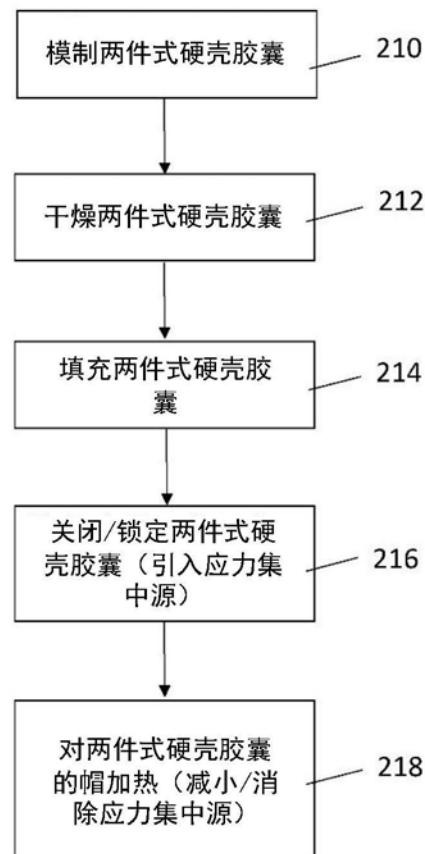


图2

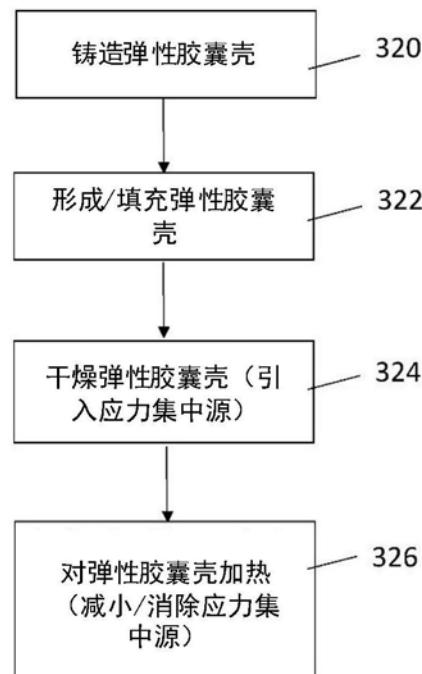


图3

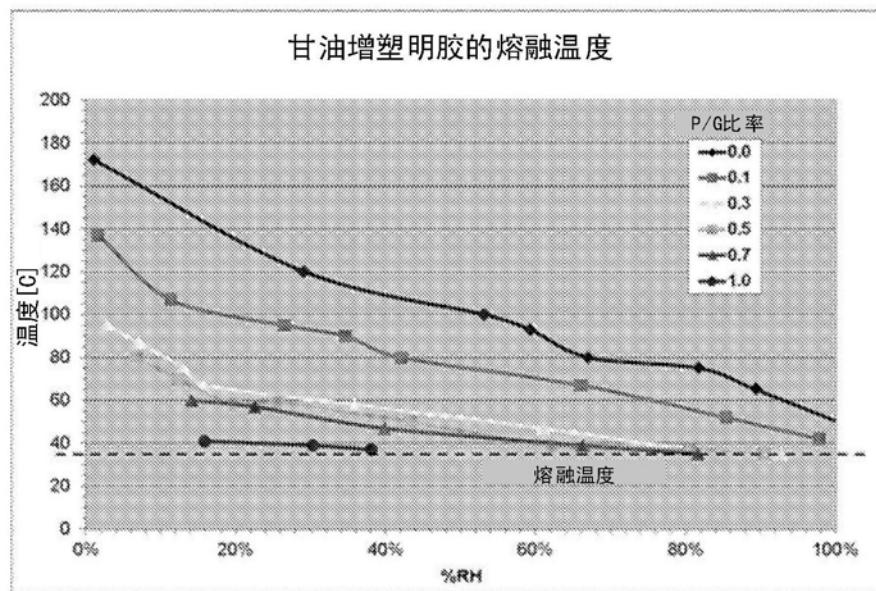


图4

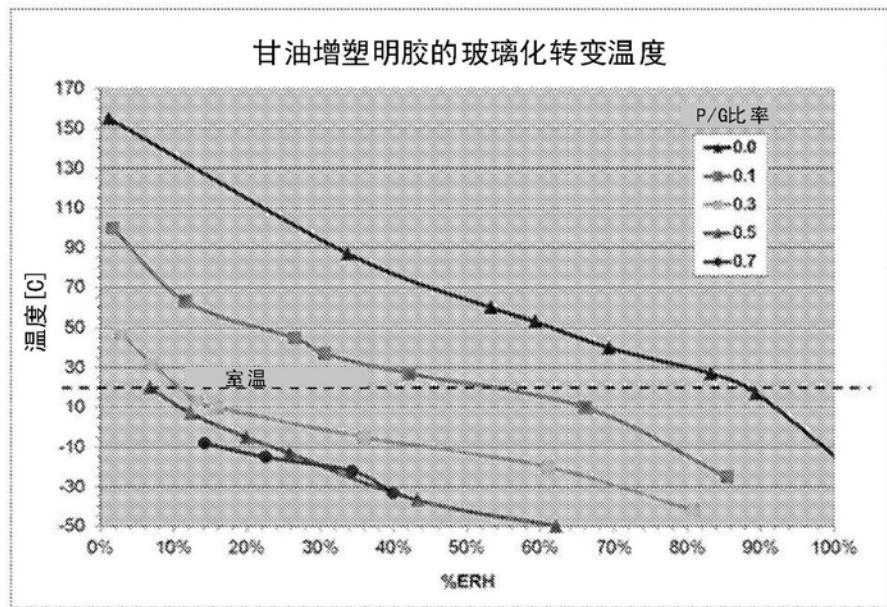


图5

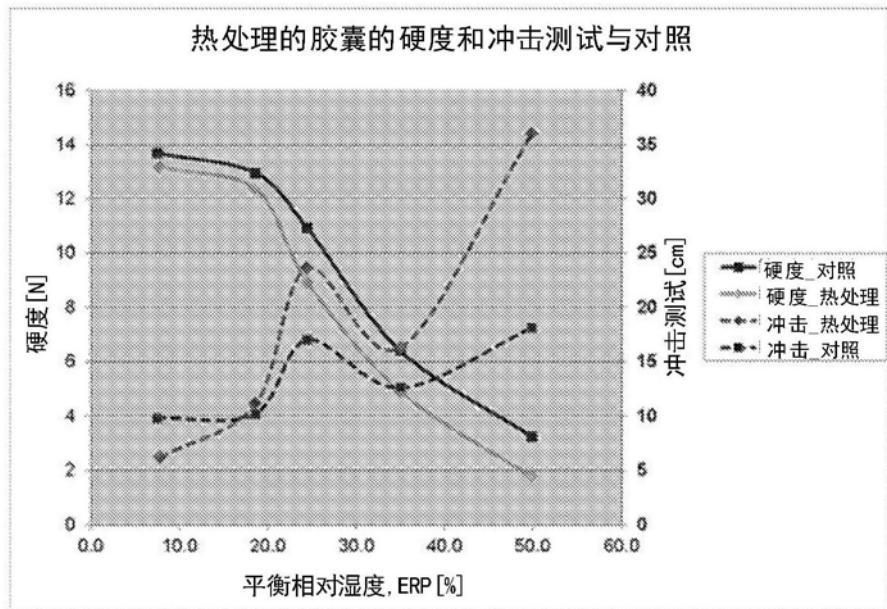


图6

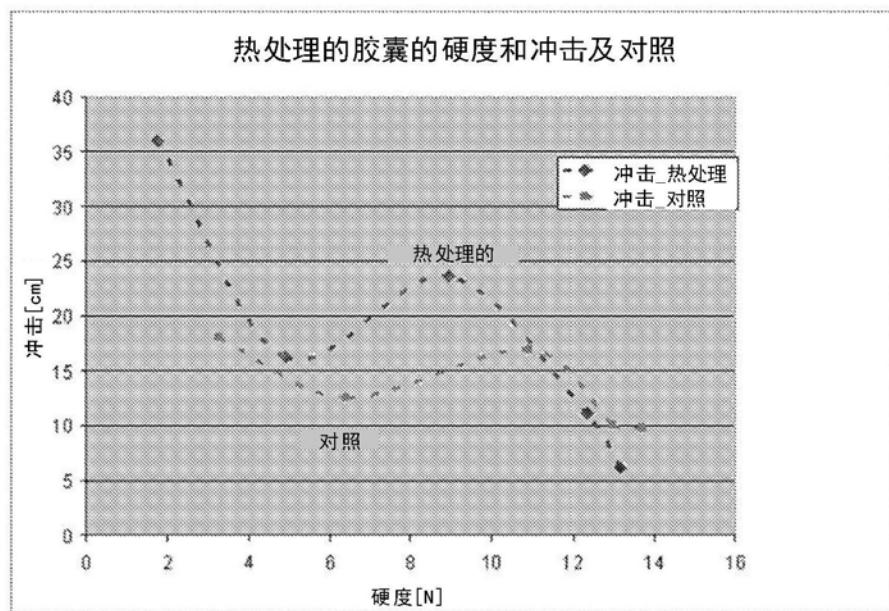


图7