

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01815500.6

[51] Int. Cl.

*G12P 19/04 (2006.01)*  
*C08B 30/20 (2006.01)*  
*C08L 3/12 (2006.01)*  
*C08L 3/14 (2006.01)*  
*A61L 15/14 (2006.01)*  
*A61L 24/08 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2006年4月19日

[11] 授权公告号 CN 1252279C

[51] Int. Cl. (续)

*A61L 31/04 (2006.01)*

*A61K 47/36 (2006.01)*

*A61K 9/48 (2006.01)*

*C09D 103/12 (2006.01)*

*C09D 103/14 (2006.01)*

*C09D 167/04 (2006.01)*

*A01N 25/00 (2006.01)*

*A01N 25/34 (2006.01)*

*C09J 103/12 (2006.01)*

*C09J 103/14 (2006.01)*

*C09J 167/04 (2006.01)*

*C05G 3/00 (2006.01)*

*C08J 5/18 (2006.01)*

[22] 申请日 2001.7.17 [21] 申请号 01815500.6

[30] 优先权

[32] 2000. 7. 17 [33] JP [31] 216335/00

[86] 国际申请 PCT/JP2001/006147 2001.7.17

[87] 国际公布 WO2002/006507 日 2002.1.24

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.11

[71] 专利权人 江崎格力高株式会社

地址 日本大阪府大阪市

共同专利权人 三和兴产株式会社

[72] 发明人 北村进一 白石信夫 吉冈真理子

工藤谦一 冈田茂孝 鹰羽武史

藤井和俊 寺田喜信

审查员 谢妍

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟凡宏

权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 1 页

[54] 发明名称

由酶合成的直链淀粉得到的生物可降解制品

[57] 摘要

本发明提供由磷酸化酶合成的直链淀粉制得的生物可降解制品，其特征在于所述酶合成直链淀粉包括仅通过  $\alpha$ -1, 4-葡糖苷键结合的葡萄糖单体，并且重均分子量不低于 100kDa、优选不低于 600kDa。本发明中优选使用的酶合成直链淀粉的分子量分布不超过 1.25，可以根据需要进行化学改性。本发明的生物可降解制品可以单独用上述酶合成直链淀粉或其化学改性体制备，或者用 (a) 上述酶合成直链淀粉和/或其化学改性体与 (b) 另一种聚合物材料组合制备。

1. 生物可降解制品，它由使用磷酸化酶合成的直链淀粉和/或其改性体制得，或者由所述直链淀粉或其改性体与另一种聚合物材料的组合来制得，其中所述酶合成直链淀粉由葡萄糖单体仅通过 $\alpha$ -1,4-葡糖苷键结合而构成，并且重均分子量不低于 100 kDa，而分子量分布(Mw/Mn)不超过 1.25。

2. 权利要求 1 的生物可降解制品，其中所述酶合成直链淀粉的重均分子量不低于 600 kDa。

3. 权利要求 1 或 2 的生物可降解制品，其中所述酶合成直链淀粉通过酯化、醚化、氧化、接枝聚合和/或交联反应进行化学改性。

4. 权利要求 1 的生物可降解制品，其中所述酶合成直链淀粉是以葡糖-1-磷酸为底物、麦芽寡糖为引物、通过葡聚糖磷酸化酶的作用而酶合成的。

5. 权利要求 1 的生物可降解制品，其中所述酶合成直链淀粉是以蔗糖为底物、麦芽寡糖为引物、在无机磷酸存在下通过蔗糖磷酸化酶和葡聚糖磷酸化酶两种酶的作用而酶合成的。

6. 权利要求 5 的生物可降解制品，其中所述蔗糖磷酸化酶衍生自明串珠菌属(*Leuconostoc*)的细菌。

7. 权利要求 5 的生物可降解制品，其中所述葡聚糖磷酸化酶衍生自植物。

8. 权利要求 1 的生物可降解制品，其中所述葡聚糖磷酸化酶衍生自马铃薯或甘薯。

9. 生物可降解制品，它是用包括下述组成的原料获得的：

(a)使用磷酸化酶合成的直链淀粉和/或通过酯化、醚化、氧化、接枝聚合和/或交联反应得到的所述直链淀粉的化学改性体，其中所述酶合成直链淀粉由葡萄糖单体仅通过 $\alpha$ -1,4-葡糖苷键结合而构成，并且重均分子量不低于 100 kDa，而分子量分布(Mw/Mn)不超过

1.25, ; 和

(b)另一种聚合物材料,

其中酶合成的直链淀粉与其他聚合物的用量比为 99/1-1/99。

5 10. 权利要求 9 的生物可降解制品, 其中所述其它聚合物材料是聚乳酸酯。

11. 权利要求 1 或 9 的生物可降解制品, 其中所述制品是薄膜、片材、丝、纤维或无纺布。

12. 权利要求 1 或 9 的生物可降解制品, 其中所述制品是涂料或粘合剂。

10 13. 权利要求 1 或 9 的生物可降解制品, 其中所述制品是医药、农药或肥料。

14. 权利要求 1 或 9 的生物可降解制品, 其中所述制品是生物相容的医用材料。

15 15. 权利要求 1 或 9 的生物可降解制品, 其中所述制品是胶囊。

## 由酶合成的直链淀粉得到的生物可降解制品

### 5 技术领域

本发明涉及生物可降解制品，特别是由用磷酸化酶合成的直链淀粉形成的生物可降解制品。

### 用语的定义

10 本说明书中术语“制品”采用广义的概念，不仅包括一般概念的有形的物体，也包括没有形态的物体，但不包括食品、食品添加剂或者含内容物的胶囊。更具体地说，“制品”包括通常由合成聚合物形成的物品，例如(i)包括薄膜、片材、容器和包装材料的成型品；(ii)涂料或粘合剂；和(iii)医药品、农药或肥料。

15 “胶囊”一般是指封装口服困难的药物等的容器，但在本说明书中是指不含任何内容物的容器本身。本文中所用的“胶囊剂”是指其中含一些内容物的常规“胶囊”。尽管“胶囊”可以非常广泛地包括仅包覆有树脂等的物质，或者树脂和其他物质的粉碎混合物，本文中所用的“胶囊”不使用这种广泛的含义。

20

### 背景技术

以石油为原料容易地制备并且已在地球上大量生产的合成聚合物引起了废弃聚合物处理方面的社会问题，这是由于当其焚烧时会放出有毒气体并且在自然环境下不降解。另外，已经指出由石油制成的塑料，例如聚苯乙烯或聚碳酸酯含有可能损害人类生活的环境激素。其他塑料也常含有一些低聚物，但已经告诫所述低聚物可能伤害人体。

25

从石油资源枯竭后的能源对策和构筑二氧化碳零排放体系的观点来看，已注意到用来自农产品，特别是淀粉原料的制品替代来自

石油的塑料。

因此，已经开发出得自淀粉或木材的另一种聚合材料替代这种以石油为原料的聚合材料，原因是它们对人体无害又不破坏自然环境。这些产品已使用多年并且对人体是安全的。它们也被埋在土壤中并且被细菌或微生物降解。

已经可以得到由淀粉形成的一些制品，如在水存在下通过挤出加工工艺得到的淀粉基疏松材料(loose bill)、在加热下将淀粉浆模塑成型得到的盘子或杯子。然而，与得自合成聚合物的产品相比，淀粉产品的耐水性和强度特性较差。也已提议将淀粉与其他可生物降解的合成聚合物混合而制成薄膜、片材或成型品，但最终产品不具有足够的工业产品所需性质，仍有待开发具有与得自石油基合成聚合物的产品相当的足够物理和化学性质的淀粉产品。

淀粉产品固有的一些问题如下：

(a)天然淀粉通常包括直链淀粉(具有线状结合的葡萄糖结构的聚合物)与支链淀粉(包括带有支链的直链淀粉的串形聚合物)的混合物。线性直链淀粉具有与合成塑料相当的良好加工性、薄膜特性和成型性，但支链淀粉的强度较差。然而，天然淀粉没有这么高的直链淀粉含量。例如，玉米淀粉的直链淀粉含量低至约 25%，即使直链淀粉含量高的玉米淀粉的直链淀粉含量也不超过约 70%。

因此，考虑到加工性和成型性较差，难以原样利用天然淀粉。

(b)虽然能够从天然淀粉中提取或分离出直链淀粉，但其操作复杂，并且直链淀粉的收率极低。所述操作不具有工业成本效率。

(c)天然淀粉中存在的直链淀粉的分子量一般低至约数万至数十万 Da，所以容易老化并且机械强度低。因此，即使是从天然淀粉中有效提取或分离的直链淀粉，所产生的直链淀粉也不具备代替塑料的足够特性。

(d)天然淀粉中存在的直链淀粉的分子量分布( $M_w/M_n$ )不低于 1.3，因此是(i)容易结晶的低分子量直链淀粉、(ii)易溶于水的高分子

量直链淀粉和(iii)易于凝胶化的中等分子量直链淀粉的混合物。这三类直链淀粉相互妨碍，混合物不能表现出足够的加工性能等。

5 (e)天然淀粉中存在的直链淀粉不完全是线性结构，还有少量的分支结构。所以天然直链淀粉的成核速度快，并且天然直链淀粉自身容易结晶。天然直链淀粉的这一性质使薄膜或片材的结构不均匀，透明性和机械强度显著降低。

(f)天然淀粉中存在的直链淀粉易溶于不低于 130℃的热水，但是由于上述(c)、(d)和(e)项的原因，在低于 130℃的温度下发生沉淀(重结晶)而形成白色粘性溶液。由此得到的成型品结构也不均匀，并且表现出不良的加工性、较差的透明性和较低强度。

10 (g)天然淀粉中存在的直链淀粉在环境温度下不易溶解于水，但溶解于特定的有机溶剂，如二甲亚砜和二甲基甲酰胺。因此，使用天然直链淀粉时要求回收有机溶剂，由于成本效率方面的原因使所述过程不利于生产。对于通过化学改性改变直链淀粉的聚合特性来说，缺乏良好和有用的溶剂也是一个严重的缺陷。

(h)为了改变天然淀粉的聚合特性，也提议用乙烯基单体，如丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯或苯乙烯等接枝聚合淀粉分子。这种改性增加了生产成本，却没有相应地提高聚合性质。另外，乙烯基接枝部分不具有生物降解性。

20 (i)难以通过化学交联反应控制天然直链淀粉的溶胀。

基于上述理由，天然直链淀粉的工业应用没有进展。

#### 发明的公开

因此，本发明提供由直链淀粉形成的生物可降解制品，该直链淀粉消除了天然淀粉或天然直链淀粉的缺点。本发明者发现通过使用完全线性的直链淀粉可以克服天然直链淀粉的缺点，所述完全线性的直链淀粉由磷酸化酶通过酶合成法制得，其重均分子量不低于 100 kDa，并且分子量分布较窄。

也就是说, 本发明提供生物可降解制品, 该制品由使用磷酸化酶合成的直链淀粉形成, 其中酶合成的直链淀粉包括仅通过 $\alpha$ -1,4-糖苷键结合的葡糖单体, 并且重均分子量不低于 100 KDa。本发明的制品具有优良的生物降解性、透明性、加工性和强度特性。

5            所述酶合成直链淀粉可以是以葡糖-1-磷酸为底物、麦芽寡糖为引物、通过葡聚糖磷酸化酶的作用而酶合成的, 或以蔗糖为底物、麦芽寡糖为引物、在无机磷酸存在下通过蔗糖磷酸化酶和葡聚糖磷酸化酶两种酶的作用而酶合成的。蔗糖磷酸化酶可衍生自明串珠菌属(*Leuconostoc*)的细菌。葡聚糖磷酸化酶衍生自植物, 例如马铃薯或  
10           甘薯。

#### 附图简述

图 1 是示意用于制备本发明的胶囊剂 10 的已知双喷嘴液滴法中所用装置 100 的剖面图。在装置 100 中, 内容物 12 和胶囊壳 11 分别从内径 $\phi$ 1 的喷嘴 110 和内径 $\phi$ 2 的胶囊壳用喷嘴 120 喷出, 然后滴  
15           落到水和乙醇的混合液 130 中, 之后进行干燥。

#### 实施本发明的最佳方式

##### (酶合成直链淀粉)

20           用酶合成直链淀粉的几种方法是已知的。例如, 通过使用脱支酶, 如异淀粉酶或支链淀粉酶选择性水解天然淀粉中存在的支链淀粉的 $\alpha$ -1,6-连接的支化键可得到直链淀粉(称为淀粉脱支法)。可是, 该淀粉脱支法制得的直链淀粉的聚合物链较短, 例如平均聚合度是 15-20, 并且分子量分布宽。 $\alpha$ -1,6-糖苷键的酶脱支不能完全进行, 故  
25           该方法不能提供完全线性的直链淀粉。

也已知通过酶的作用使葡萄糖结合而合成直链淀粉(称为酶合成法)。作为该方法的一个例子, 提议了将蔗糖用作底物, 用淀粉蔗糖酶( EC 2.4.1.4)进行处理的 AMSU 法。但在 AMSU 法中, 由于淀粉

蔗糖酶不仅催化直链淀粉的合成反应，也催化一些其他反应，包括蔗糖的水解和用蔗糖或果糖作为受体的转移反应，除直链淀粉以外产生大量副产物，如可溶性寡糖。所以，直链淀粉的收率降低(参看 FEBS Letters 471, Montalk 等, 219-223 页(2000))。在 AMSU 法中，  
5 聚合度和分子量分布也难以控制。在 AMSU 法中得到的直链淀粉是水不溶性的，或者是聚合度低的。Montalk 等人的文章报道了即使用

高度纯化的淀粉蔗糖酶，产生的直链淀粉的分子量仍是 8,941(即聚合度 55)。这样的直链淀粉易形成沉淀、易老化、因而机械强度差。用 AMSU 法酶合成的直链淀粉不适合制造需要足够强度的生物可降解制品。

5           AMSU 法以外的酶合成法有使用磷酸化酶的方法。磷酸化酶是催化磷酸解反应的酶。例如，通过葡聚糖磷酸化酶( $\alpha$ -葡聚糖磷酸化酶、EC 2.4.1.1; 通常叫做磷酸化酶)的作用，把葡糖-1-磷酸(称为 G-1-P)的葡糖基单元转移至麦芽庚糖引物等，可以合成直链淀粉(称为 GP 法)。还已知在无机磷酸盐的存在下，通过蔗糖磷酸化酶(EC 2.4.1.)与  
10           葡聚糖磷酸化酶对蔗糖的联合作用可以合成直链淀粉(称为 SP-GP 法)。上述 GP 法的缺点是 G-1-P 昂贵，因此该方法成本高。但由于葡萄糖单体仅由 $\alpha$ -1,4-葡糖苷键彼此连接，其优点是能够得到完全线性的直链淀粉，并且可以自由控制其聚合度。所述 SP-GP 法的优点是可以使用廉价的原料蔗糖来降低直链淀粉的生产成本，而且，与  
15           GP 法类似，可以在控制聚合度的情况下制备完全线性的直链淀粉。

          本发明者通过选择性使用线性的酶合成直链淀粉完成了本发明。所述直链淀粉是用磷酸化酶通过酶合成法得到的，其重均分子量不低于 100 kDa、优选不低于 300 kDa、更优选不低于 600 kDa，并且分子量分布(Mw/Mn)窄，不超过 1.25、优选不超过 1.15。

20           本发明中使用的酶合成直链淀粉是通过采用磷酸化酶的酶合成法，优选通过 GP 法和/或 SP-GP 法得到的。本发明的酶合成直链淀粉具有理想的分子量范围和窄的分子量分布，而且具有完全线性的分子结构。所述直链淀粉提供的生物可降解制品性质超过由传统淀粉产生的生物可降解制品。

25           上述酶合成法，如 GP 法和/或 SP-GP 法中使用的酶是磷酸化酶，只要能合成具有所需分子量范围和分子量分布的直链淀粉，则对其没有限制，包括任何来源于动物、植物、微生物等的酶。所述酶也可以通过遗传工程技术产生。优选来自明串珠菌属(*Leuconostoc*)

细菌的蔗糖磷酸化酶。优选葡聚糖磷酸化酶可以来自于植物，特别是更为有用的马铃薯或甘薯。

5 本发明的生物可降解制品包括酶合成的直链淀粉，它优选通过GP法或SP-GP法得到，其Mw不低于100 kDa，优选不低于300 kDa，更优选不低于600 kDa，并且Mw不超过6,000 kDa，Mw/Mn不超过1.25，优选1.0-1.2，更优选1.0-1.15。上述方法也能产生Mw超过6,000 kDa的直链淀粉，但考虑到实际生产的工业应用性，优选Mw不超过6,000 kDa的直链淀粉。

10 使用Mw不低于600 kDa的酶合成直链淀粉并将其制成涂层或薄膜，所得制品具有不低于800 kgf.cm<sup>2</sup> (78.4MPa)的高拉伸强度。这样高的拉伸强度范围是天然淀粉或天然直链淀粉形成的制品达不到的，而且也超过取向聚苯乙烯的拉伸强度700 kgf/cm<sup>2</sup> (68.6MPa)。这种高拉伸强度范围适合于医用缝合线或薄膜。

15 分子量至少300 kDa，优选至少600 kDa并且分子量分布窄的直链淀粉显示出稳定的水溶性。分子量100至300 kDa的直链淀粉的粘度低于高分子量的直链淀粉，因此容易处理。可是，低分子量直链淀粉比高分子量直链淀粉更易凝胶化或结晶，因此难以成膜或难以将其加工成一定形状。低分子量直链淀粉的缺点(凝胶化或结晶)可以通过对直链淀粉进行化学改性，例如如下所述向直链淀粉中引入疏水基团，增强其加工性能而得到改进。化学改性并不总是应用于低分子量的直链淀粉，如果需要，也应用于Mw不低于300 kDa的高分子量直链淀粉。

(酶合成直链淀粉的化学改性体)

25 本发明的酶合成直链淀粉可以通过酯化、醚化、氧化、接枝聚合和/或交联反应进行化学改性。改性后的直链淀粉老化稳定性高，加工性良好。

上述酯化反应可通过在溶剂的存在或不存在下，使直链淀粉与酸酐、有机酸、酰基卤、酮或其他酯化试剂反应来进行。可以对直

链淀粉进行酰化，例如乙酰化或丙酰化。

醚化反应可与淀粉的改性相同，在碱的存在下使直链淀粉与烷基卤或硫酸二烷基酯反应来进行。

5 氧化一般可通过于低温下在含水悬浮液中氧化，或者在氧化剂的存在下加热粉状直链淀粉来进行。所述氧化剂可优选为次氯酸钠、过氧化氢等。

10 接枝聚合与通常的淀粉接枝相同，可以通过在铁或铈离子存在下，向直链淀粉中加成乙烯基单体如丙烯酸或甲基丙烯酸；或者通过缩聚将具有羟基的羧酸如乳酸枝状加成到直链淀粉上来进行。为维持尽可能高的生物降解性，接枝剂也应当与乳酸或己内酯那样可生物降解。

交联反应与通常的淀粉交联反应相同，可通过使甲醛、表氯醇、戊二醛、二环氧甘油醚和酯与直链淀粉反应来进行。

15 当通过化学改性引入直链淀粉分子中的基团是疏水基团时，取代度(DS)越高，改性直链淀粉的疏水性越强。这样，低分子量的直链淀粉可以控制吸收性或在有机体内的生物降解性，并且粘度低，易于加工。化学改性也改变了生物适合性，因此本发明得到的制品适合于医用材料。

20 随着通过上述化学改性引入的取代基数量的增加，直链淀粉的热塑性也增大。通过接枝反应引入的大取代基可经常大幅降低热流动温度。与未经改性的直链淀粉相比，热流动性的降低提高了在塑料成型设备中的成型加工性。

25 上述化学改性的直链淀粉可在要求耐水性的领域用作薄膜、片材或成型品。上述化学改性的直链淀粉也可容易地制成水溶液、糊状或膏状物，它们能够装到玻璃瓶或管中长时间保存。

酶合成的直链淀粉还能通过接枝反应制成高吸水性凝胶，或者通过交联反应使其不溶于水或溶剂。酶合成的直链淀粉可通过接枝聚合或交联反应制成溶胀度范围很广的凝胶。

(生物可降解制品)

本发明的生物可降解制品可以通过(a)上述酶合成的直链淀粉和/或其改性体产生, 或者通过(a)上述直链淀粉或其改性体与(b)另一种聚合物材料的组合来产生。

5 所述其他聚合物材料(b)可以不一定有生物降解性。在其他聚合物材料(b)没有生物降解性时, 产生的制品中来自本发明的酶合成直链淀粉的部分生物降解, 其他部分不降解而残留下来。所以, 直链淀粉的含量越高, 制品的生物降解性越高。当其他聚合物具有生物降解性时, 聚合物(b)包括聚乳酸酯、聚乙醇酸、聚( $\beta$ -羟基丁酸酯)、  
10 聚( $\beta$ -羟基戊酸酯)、聚( $\beta$ -羟基链烷酸酯)以及脂族生物降解性聚酯等。优选的其他聚合物(b)是聚乳酸酯。

本发明的酶合成直链淀粉在自然环境下的生物降解迅速, 而且降解过程的中间产物也对人无害。优选使酶合成的直链淀粉含量较高。当直链淀粉与其他聚合物组合使用时, 优选酶合成的直链淀粉  
15 与其他聚合物量的比为 99/1-1/99, 优选 95/5-5/95, 更优选 90/10-10/90。

所述生物可降解制品可以含有增塑剂以改进加工性和强度特性。用于本发明的增塑剂包括脲、天然油(如大豆油、蓖麻油等)、用于化学领域并且具有生物降解性的酸性酯。具有生物降解性的酸性  
20 酯包括邻苯二甲酸一或二烷基酯、琥珀酸烷基酯、乳酸烷基酯、柠檬酸烷基酯、己二酸烷基酯、硬脂酸烷基酯、油酸烷基酯、蓖麻油酸烷基酯、芥酸烷基酯等。所述烷基包括甲基、乙基、丙基、己基、庚基、辛基等。所述酸性酯也可以是甘油酯, 如甘油三乙酸酯、甘油一或二乙酸酯、甘油一、二或三丙酸酯、甘油一、二丁酸酯、甘油一、二或三硬脂酸酯等。对于降低流动温度或提高伸长率来说,  
25 优选的增塑剂是脲或甘油。

本发明的生物可降解制品可以包含无机或有机添加剂以扩大最终产品的特性范围。无机或有机添加剂的例子有滑石、二氧化钛、

碳酸钙、粘土、砂、白垩、石灰石、硅藻土、硅酸盐、云母、玻璃、石英和陶瓷等无机添加剂；淀粉、纤维素、木粉、纤维等有机添加剂等。

(生物可降解制品的应用)

5 本发明的生物可降解制品可以通过常规塑料成型设备加工成薄膜或片材。成型方法没有特别限定，包括挤出成型、注塑成型、薄膜成型等。通过将含特定直链淀粉的成型组合物应用于常规成型设备和装置可以制成本发明的制品。

10 所述制品可以是薄膜、片材、丝、纤维、无纺布或其他形态。所述制品可用作汉堡包、热狗、油炸马铃薯、烤章鱼、饼、米饭、冰淇淋、拉面、咖喱饭、蔬菜、水果、肉、鱼、果汁、咖啡、啤酒、牛奶等的容器；以及冰淇淋的玉米杯等可食性容器。它也可以用作花盆、高尔夫球座、包装材料、日用品等。

15 当本发明的生物可降解制品用作包装材料时，所述包装材料具有比常规塑料薄膜优良的塑料特性，例如透明性和光泽度，能够透过包装材料看出内容物的颜色和图案。所述生物可降解制品具有抗静电效果，所以在使用或保存中，特别是印刷时不会吸收表面的灰尘。当所述制品为薄膜时，该膜可以热合或湿粘合。

20 由本发明的酶合成直链淀粉制得的生物可降解制品具有良好的加工性和良好的强度特性，因而可用于通常使用淀粉或水溶性合成聚合物如聚乙烯醇的涂料或粘合剂领域。所述应用包括(i)用于纤维加工的浆料，如纱线浆、织物整理浆或印花浆；用改性树脂加工织物时使用的改性剂；用于毡或无纺布的粘合剂，(ii)用于纸加工的颜料粘合剂或表面上浆剂，(iii)用于纸，如各种纸袋、纸箱、瓦楞板纸、25 纸管的粘合剂；装订用粘合剂或办公用粘合剂，(iv)用于胶带、邮票、标签等的再湿性粘合剂，(v)胶合板用粘合剂等。

所述生物可降解制品还可用作肥料或者医药或农药的基材，而所述基材通常是水溶性的合成聚合物、天然淀粉或蛋白质。

本发明的生物可降解制品被埋在土壤中，并且被细菌或微生物分解。所述制品不会引起废弃物的环境污染问题，因此不同于由合成塑料制成的常规制品。分解所需时间没有特别限制，取决于制品的组成或环境条件，但通常为几周到几个月。根据最终的成型制品不同，除埋入土壤中以外，所述制品还可以用作饲料或者堆肥。

所述生物可降解制品还可以是由酶合成直链淀粉和/或其改性体制成的胶囊。

根据本发明，可以通过改变胶囊的内容物而将其用于广泛的领域，并且对胶囊的形状和形态没有限制。

可以通过已知方法得到上述胶囊，例如，(i)用于软胶囊的旋转法，其中用两层片材包覆内容物并在模具中成型；(ii)用于软胶囊的化学法，如在空气或液体中固化和包覆；和(iii)用于硬胶囊的方法，其中将阳胶囊单元和阴胶囊单元互相结合。

上述胶囊可用于工业产品、医药或农药、医疗产品、饲料、肥料、日用品或化妆品。

根据本发明，所述胶囊壳可以由本发明的化学改性直链淀粉形成，因此可以通过改变改性度(DS)或者添加添加剂或填料对胶囊壳进行改性，以满足胶囊内容物的特性要求(如疏水性或亲油性和亲水性等)，或者该胶囊用途的特性要求(如加工性、机械特性、成膜性和对人体的亲和性)。当所述胶囊由化学改性的低分子量酶合成直链淀粉得到时，所得胶囊具有优良的老化稳定性。

对胶囊的内容物没有限制，可以是固体粉末、亲水性或疏水性液体或溶液。如果内容物疏水，所述胶囊由未取代或低乙酰化的亲水性直链淀粉形成；如果内容物亲水，所述胶囊由高乙酰化的疏水性直链淀粉形成。当所述胶囊用于经口给予时，将所述胶囊制成在消化器内消化或分解的胶囊；当所述胶囊用于药品或医疗产品时，将所述胶囊制成在体内分解或吸收的胶囊。

本发明的酶合成直链淀粉由低分子量的糖类如葡糖-1-磷酸制

成，由于没有病毒、细菌或阮病毒的侵入，所以对人体无害。本发明的生物可降解制品可用于生物适合的医用材料或者使用所述生物适合的医用材料的医疗器具。术语“医用材料”是指以治疗为目的直接用于人体的材料。医疗器具与医用材料一样，也是以治疗为目的用于患部，如皮肤、肌肉组织或内脏组织的器具，它是由上述医用材料和其他基材、溶剂、部件或装置组合而成的。所述医疗器具例如包括置于患部组织之间防止组织粘连的防粘连剂；用于患部如缝合部使组织粘合的组织粘合剂；覆盖患部如创伤部加以保护的创伤敷料；用于患部如创伤部或切开部以止血的止血剂或棉塞等。

10 在本发明中，可以如上所述，通过改变化学改性时取代基即亲水性基团和疏水性官能团之比或通过改变 DS 控制医用材料与人体的亲合性。在患部治愈后所述制品也可在体内分解和/或吸收。

可以根据患部的面积、形成凝胶的时间和期间等改变医用材料或医疗器具的量。在本文中，术语“形成凝胶”是指医用材料由于吸收或保持从患部渗出的体液或血液而凝胶化。医用材料的凝胶化使患部保持湿润状态，并促进表皮形成，防止细菌等侵入。

20 根据本发明，所述医用材料或医疗器具可通过将上述各组分(酶合成的直链淀粉和/或其化学改性体(a)，其他聚合物材料(b)以及任选的添加剂如增塑剂)混合，制成所需形状而得到。可以在混合后或者成型后或者两者之后进行灭菌。所述医用材料或医疗器具可与抛射剂一起装入到喷出容器(喷射器类容器)中，通过喷出用于患部。也可以将上述各组分制成包括涂层和可剥离的保护层的敷剂(compressing material)或密封剂，然后用于患部。

25 上述医用材料或医疗器具本质上对人体无害，并且具有生物相容性或机械特性。它可以被制成丝或织物、无纺布、薄膜、片材、管材、胶囊或其他成型品、糊状物、膏状物或它们的组合形态。

上述医用材料或医疗器具除了人以外，还可适用于各种哺乳动物，如家畜和宠物。它对于维持健康、内科处理和外科处理(或外科

手术)是有用的。

#### 实施例

##### 比较例 1(从马铃薯淀粉中提取直链淀粉)

5 在搅拌下将 20 g 得自马铃薯的淀粉加入 1 升热水中，制成 2%的  
胶化淀粉溶液。将该溶液置于 120℃的高压釜中 30 分钟，用玻璃漏  
斗滤除不溶解部分。向滤液中加入丁醇，形成 15%丁醇饱和的溶液，  
加热至 95℃30 分钟，之后在保温瓶中缓慢冷却。一日后，将沉淀物  
离心分离，得到直链淀粉和丁醇的混合物。再次沉淀丁醇饱和的溶  
10 液，分离直链淀粉和丁醇的复合物。将分离的复合物洗涤两次，真  
空干燥。得到 3.5 g 直链淀粉，其重均分子量 Mw 为 450 kDa、分子  
量分布(Mw/Mn)为 1.9。所得直链淀粉不溶于冷水，即使将其置于 130  
℃的高压釜中，该溶液仍为白色乳状液。用流延法将所述溶液制成  
薄膜，但由于其脆性而得不到薄膜。也不能测定所述薄膜的强度。

15

##### 比较例 2(从玉米淀粉中提取直链淀粉)

除使用玉米淀粉代替马铃薯淀粉外，与比较例 1 同样处理，得  
到分子量为 250 kDa、分子量分布为 1.4 的直链淀粉。所得直链淀粉  
的外观以及不良的强度特性与比较例 1 的结果类似。所得薄膜脆，  
20 不能测定强度。

##### 实施例 1(酶合成直链淀粉的合成(DS: 0.0))

25 将 60 g 葡糖-1-磷酸(G-1-P)与 5 mg 麦芽戊糖溶解于 1.3 升 0.2M  
的马来酸缓冲液(pH 6.0)中，向其中加入 1500 单位衍生自马铃薯的磷  
酸化酶。然后在 50 °C 下搅拌使其反应。反应 86 小时后，加热所述  
溶液使酶失活，用玻璃漏斗滤除失活的酶。向滤液中加入 2 倍量(体  
积)的乙醇使直链淀粉沉淀并离心分离。用 300 毫升水与乙醇的 1:1  
混合物洗涤沉淀 2 次，除去共存的 G-1-P。再用乙醇洗涤 2 次，在 70  
°C 下真空干燥。得到 18.7g 直链淀粉。1 单位磷酸化酶是 1 μmol 磷

酸在 1 分钟内产生的。得到的酶合成直链淀粉的  $M_w$  为 820 kDa,  $M_w/M_n$  为 1.05。

测定由所得直链淀粉产生的薄膜对于波长 300-800 nm 的光的吸光度。所述直链淀粉薄膜的吸光度值最高为 0.05, 而由天然直链淀粉产生的薄膜的吸光度仅为 0.18-0.38。酶合成直链淀粉在 100 毫升 15 °C 水中溶解至少 2g, 在 100 毫升 70 °C 水中溶解至少 5g。它在室温下不结晶, 因此也不形成白色乳状混浊。

将上述酶合成直链淀粉的水溶液在聚苯乙烯板上流延, 并在 37 °C 下干燥 1 小时, 再于 40 °C 下干燥 24 小时而形成膜。该膜透明性良好、拉伸强度不低于 500 Kg/cm<sup>2</sup>(490 MPa), 与聚乙烯或聚丙烯相当。已调节至平衡水分的该直链淀粉具有热塑性, 容易通过热压制成膜或片材。将所述直链淀粉与增塑剂(如甘油或脲)混合, 并通过熔融挤出(solution-extruded)容易地制成片材。

在常规技术中, 天然淀粉或胶已被用作粘合纸袋、纸箱、瓦楞板纸、纸管或装订用的纸用粘结剂, 但这些天然粘合剂存在如质量不稳定或保存中变质的问题。在将本发明的直链淀粉用于粘合纸时, 将固体含量 10% 的水溶液按 10 g/cm<sup>2</sup> 涂在纸上, 其粘合强度为 10 Kg/cm<sup>2</sup>, 比胶化玉米淀粉溶液的强度(4 Kg/cm<sup>2</sup>)高数倍。

#### 20 实施例 2(酶合成直链淀粉的合成)

除了把 G-1-P 的量增加到 100 g、麦芽戊糖的量减少到 2.5 mg 以外, 与实施例 1 同样处理, 反应 75 小时得到  $M_w$  为 1,400 kDa 的直链淀粉。所得直链淀粉的  $M_w/M_n$  为 1.07, 产量为 17g。

该实验证明 G-1-P 与麦芽戊糖的重量比的变化可以控制直链淀粉的分子量。延长反应时间可以得到高分子量的直链淀粉。

#### 25 实施例 3(酶合成直链淀粉的合成)

在本实施例中比较了本发明的酶合成直链淀粉与用已知的

AMSU 法得到的直链淀粉的特性。

向各为 1 升的反应容器中加入 6 mM 磷酸缓冲液(pH 7.0)、106 mM 蔗糖和各种浓度的麦芽寡糖(2,200 mg/L、880 mg/L、176 mg/L、132 mg/L、44 mg/L 或 8.8 mg/L)，向其中加入 1 单位/毫升衍生自马铃薯的纯化葡聚糖磷酸化酶和 1 单位/毫升衍生自肠膜明串珠菌 (*Leuconostoc mesentroides*) 的蔗糖磷酸化酶，保持在 37℃ 下 16 小时，反应结束后得到直链淀粉。测定所得直链淀粉的收率(%)、重均分子量(Mw)和分子量分布(Mw/Mn)，结果如下表 1 所示。

表 1

样品编号	麦芽寡糖混合物的浓度(mg/升)	收率 (%)	Mw (kDa)	Mw/Mn	直链淀粉的外观
1	2,200	95.1	11.9	1.05	沉淀
2	880	90.4	29.8	1.03	沉淀
3	176	90.7	84.4	1.02	白色混浊溶液
4	132	88.8	110.0	1.01	透明溶液
5	44	87.9	276.1	1.01	透明溶液
6	8.8	85.3	741.9	1.01	透明溶液
AMSU 法的直链淀粉	0	57.0	8.9	1.1	沉淀

10

为了进行比较，表 1 中也列出了用 AMSU 法得到的直链淀粉的值(如 FEBS Letters 471, Montalk 等人, 219-223 页(2000 年)所述)。

由表 1 可以看出，通过改变葡萄糖与引物(即麦芽寡糖混合物)的浓度比可以使直链淀粉的分子量在 Mw 11.9-741.9 kDa 间变化。因此所得直链淀粉的分子量分布都很窄，不超过 1.05。样品 1 和 2 形成低分子量直链淀粉的沉淀，但随着聚合度的增大不再发生沉淀。样品 4 和 5 保持透明，因此得到水溶性直链淀粉。

15

虽然用于比较的 AMSU 法是在预期产生高分子量直链淀粉的条件下进行反应的,但所得酶合成直链淀粉是水不溶性的,分子量为 8.9 kDa。

5 由上述实验可知,在本发明中所用的 SP-GP 法可以产生已知的 AMSU 法得不到的、具有高分子量并且分子量分布窄的水溶性直链淀粉。

#### 实施例 4(酶合成直链淀粉的交联反应)

10 用氢氧化钠溶液将在实施例 1 中得到的直链淀粉的 32 g 2.5%水溶液调节至 pH 12.8 以后,与 0-3.840 g 九甘醇二缩水甘油醚(Denacol EX-830,分子量 526.6,得自 Nagase Sangyou K.K.)反应。得到的溶液在聚乙烯板上、37℃下流延 1 小时,再于 40℃下流延 24 小时,得到酶合成直链淀粉凝胶的薄膜。用纯水洗涤所述薄膜,除去残余的 Denacol EX-830、氢氧化钠和非交联直链淀粉。

15 Denacol EX-830 的用量为 0-0.0245 g 的薄膜在室温下溶胀,加热至 130℃后熔融。而 Denacol EX-830 的用量为 0.483-3.840 g 的薄膜虽然也溶胀,但加热也不熔融。

以上所得薄膜都透明,具有优良的强度特性。

#### 20 比较例 3(从玉米淀粉中提取的直链淀粉的交联反应)

除了使用比较例 2 的直链淀粉以外,与实施例 4 同样进行交联反应。所得流延薄膜全都不透明,而且脆。

#### 比较例 4

25 除了用实施例 3 中所得样品 2 的直链淀粉(Mw 29.8 kDa、Mw/Mn 1.03)外,与实施例 4 同样制成薄膜。所得薄膜太脆而不能测定强度特性。

#### 实施例 5

除用实施例3中所得样品4的直链淀粉( $M_w$  110 kDa、 $M_w/M_n$  1.01)外,与实施例4同样制成薄膜。所得薄膜的拉伸强度为 430  $\text{Kgf/cm}^2$ (42.14MPa)。

#### 5 实施例6

将 10 g 在实施例1中得到的直链淀粉溶解于 80 g 二甲亚砜中,并与 2 g 碳酸钠混合,向其中加入 16 g 乙酸乙烯酯,在 80°C 下反应 120 分钟。反应后,向其中加入水以沉淀产物,将其过滤并用水洗涤数次,得到收率 90%、取代度(DS) 2.1、热流动温度 275°C 的乙酰化直链淀粉。

#### 实施例7(乙酰化直链淀粉的接枝聚合物及其应用)

向 10 g 实施例6中得到的乙酰化直链淀粉中加入 60 g  $\epsilon$ -己内酯,在辛酸锡(II)存在下,于 120°C 接枝聚合。接枝聚合随着时间增加而持续进行,约 10 分钟后反应完成。由摩尔取代度(每单元葡萄糖的结合 $\epsilon$ -己内酯的摩尔数)以及产物的重量增加率来判断反应是否完成。产物的热流动温度从 275°C 降至 55°C。从重量增加率来看接枝度大约 70-200%。得到的薄膜透明性优良并且无结晶性,原因是用差示扫描量热计(DSC)测定时没有吸热峰。

将接枝度 61.5%的上述乙酰化直链淀粉制成厚 25  $\mu\text{m}$  的热压片材,然后再切成宽 1cm、长 5cm 的试验片,用拉力计按 50mm/分钟的拉伸速度测定拉伸强度。该试验片的拉伸强度是 180  $\text{Kgf/cm}^2$ (17.64MPa)、伸长率为 5%。如上所述对接枝度 276%的上述乙酰化直链淀粉进行处理和试验。测试样品的拉伸强度是 130  $\text{Kgf/cm}^2$ (12.74 MPa)、伸长率为 18%。两种试验片都显示与常规聚烯烃相当的良好强度特性。

上述制品如薄膜或片材可容易地用可买到的塑料成型设备制得。

实施例 8(由乙酰化酶合成直链淀粉制备薄膜)

5 将实施例 6 的乙酰化酶合成直链淀粉与等摩尔量的聚-ε-己内酯在丙酮/二氯甲烷溶液中混合后, 在玻璃板上流延。放置 1 日后在室温下真空干燥 1 小时。得到的薄膜透明而且柔软, 这表明两种聚合物的相容性良好。所得薄膜的拉伸强度是 150 Kgf/cm<sup>2</sup> (14.7 MPa), 伸长率为 20%。

实施例 9(直链淀粉薄膜的生物降解性)

10 把实施例 1 中得到的薄膜埋在土壤中, 1 周内完全分解。

实施例 10(酶合成直链淀粉的纺丝)

15 将实施例 1 的直链淀粉的 5%水溶液放入具有直径 0.1mm 的单喷丝孔的挤出机中, 常温下挤出到甲醇中, 形成约 20 μm 的单丝。该单丝用筒管卷取后室温下干燥。干燥后单丝的强度是 1,450 Kgf/cm<sup>2</sup>(142.1MPa), 伸长率是 20%。

实施例 11(使用乙酰化直链淀粉(DS 0.27)的聚乳酸膜层压品)

20 除使用 0.26 g 碳酸钠和 2 g 乙酸乙烯酯外, 与实施例 6 同样制备取代度(DS)为 0.27 的乙酰化直链淀粉。把该乙酰化直链淀粉的 5%水溶液用涂布机涂布在厚 25 μm 的聚乳酸酯薄膜上, 然后干燥得到厚 3 μm 的直链淀粉膜。把湿的机制纸覆盖在层压膜的直链淀粉膜表面, 在加压下干燥, 形成纸、直链淀粉膜和聚乳酸酯膜的三层层压膜, 其中直链淀粉膜作为粘合剂。

25 对所得三层层压品进行 90 度剥离试验, 结果表明其粘结强度极为优良, 虽然纸层有一些破坏, 但直链淀粉层内没有破坏, 酶合成直链淀粉层与纸或者聚乳酸酯膜之间也没有界面剥离。

本发明使得用生物降解材料层压聚乳酸酯膜成为可能。

### 实施例 12(乙酰化酶合成直链淀粉的生物相容性)

将 5 周龄的 Wistar/ST 雄性大鼠饲养 1 周，并确认健康无异。刮掉肩部和臀部手术部分的毛，在皮肤上切开小口，将单丝放在小口内。手术 2 周后，解剖大鼠并对放入单丝的部位进行病理观察，确认是否发生炎症反应。没有观察到炎症，因此表明生物相容性良好。

### 实施例 13(防粘连剂的效果和体内分解性)

本实施例评价了实施例 4 的流涎膜(由使用 3.840 g Denacol EX-830 的交联直链淀粉制得)作为防粘连剂的效果和体内分解性。

将雌性大鼠的一侧输卵管切口并缝合，将切口部分用经紫外线灭菌的流涎直链淀粉膜包覆。将同一只大鼠的另一侧输卵管切口并缝合，保持原样。一周后，未使用直链淀粉薄膜的对照切口部分痊愈但与腹膜粘连。而直链淀粉薄膜包覆的部分没有任何粘连，并且在切口痊愈后薄膜完全分解。

### 实施例 14(由酶合成直链淀粉制成的胶囊)

用实施例 1 得到的酶合成直链淀粉(Mw 829 kDa, Mw/Mn 1.05)，按下面的成分和制法制备胶囊。

<u>胶囊成分</u>	<u>量(重量%)</u>
<u>壳成分</u>	
酶合成直链淀粉	5
豚	2
离子交换水	93
<u>内容物成分</u>	
柠檬油	8.5
薄荷	1.5

## 椰子油

90

采用传统的双喷嘴液滴法得到胶囊。胶囊 10 包括壳 11 和内容物的双层结构。图 1 是用于双喷嘴液滴法的装置 100 的剖面图。在该方法中，从双喷嘴喷出的胶囊剂滴落到水-乙醇混合液 130 中以便干燥。在所述装置中，用于内容物的内喷嘴 110 的直径( $\phi_1$ )是 1.0 mm，用于壳的外喷嘴 120 的直径( $\phi_2$ )是 1.2 mm。得到的胶囊 10 的平均直径(d)是 1.2 mm，包覆率是 10%重量。包覆率是指壳相对于胶囊总重量的百分比。胶囊 10 显示出优良的强度特性和良好的内容物保持性。

实施例 15(乙酰化酶合成直链淀粉(DS: 2.6)的胶囊)

除了用 2.5 g 碳酸钠和 20 g 乙酸乙烯酯以外，与实施例 6 同样得到乙酰化酶合成直链淀粉(DS 2.6)。按下面的成分和制法制备胶囊。

胶囊剂配方

量(重量%)

壳成分

乙酰化酶合成直链淀粉(DS: 2.6)	5
邻苯二甲酸二乙酯	5
乙腈	90

内容物成分

对乙酰氨基酚	0.02
离子交换水	99.98

使用上述成分与实施例 14 同样制得双层胶囊。所得胶囊 10 的平均直径是 1.2 mm、包覆率是 10%重量。胶囊 10 显示出优良的强度和良好的内容物保持性。

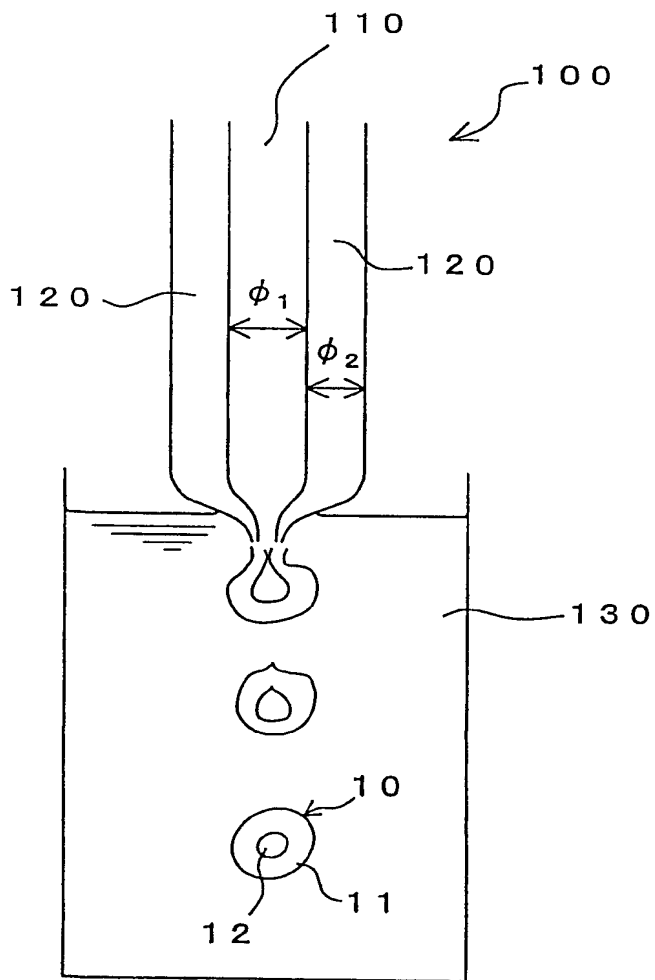


图 1