

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 7/16

A61K 9/00

A61K 47/36



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03820825.3

[43] 公开日 2005 年 10 月 5 日

[11] 公开号 CN 1678286A

[22] 申请日 2003.9.3 [21] 申请号 03820825.3

[30] 优先权

[32] 2002. 9. 16 [33] US [31] 60/410,811

[32] 2003. 8. 7 [33] US [31] 10/635,439

[86] 国际申请 PCT/US2003/025847 2003.9.3

[87] 国际公布 WO2004/024111 英 2004.3.25

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.2

[71] 申请人 CP 凯尔科美国公司

地址 美国特拉华

[72] 发明人 R·克拉克

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 张 敏

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 2 页

[54] 发明名称 果胶薄膜

[57] 摘要

处理果胶薄膜以改变其溶解特性。 更具体地说, 通过降低起始果胶的分子量可制备溶解速度更快的薄膜。 果胶薄膜的应用包括药物递送和口腔清
净薄膜。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种用于向口腔递送至少一种活性剂的口服可消耗的薄膜，其中所述薄膜可在口腔中迅速地溶解，该薄膜由包含具有特性粘度为约 2.5 dl/g 或更少的果胶和至少一种活性剂的组合物制得。

2. 权利要求 1 的薄膜，其中特性粘度为大约 1.8 dl/g 或更少。

3. 权利要求 1 的薄膜，其中果胶是高甲酯果胶。

4. 权利要求 1 的薄膜，其中果胶是低甲酯果胶。

5. 权利要求 1 的薄膜，其中果胶以基于薄膜干重按重量计约 20 到约 80% 的浓度存在的。

6. 权利要求 1 的薄膜，其中活性剂是增香剂。

7. 权利要求 1 的薄膜，其中活性剂是一种药物。

8. 一种用于制备向口腔中递送至少一种活性剂的口服可消耗的薄膜的组合物，其可在口腔中迅速地溶解，该组合物包含具有特性粘度为约 2.5 dl/g 或更少的果胶和至少一种活性剂。

9. 权利要求 8 的组合物，其中特性粘度为大约 1.8dl/g 或更少。

10. 权利要求 8 的组合物，其中果胶是高甲酯果胶。

11. 权利要求 8 的组合物，其中果胶是低甲酯果胶。

12. 权利要求 8 的组合物，其中活性剂是增香剂。

13. 权利要求 8 的组合物，其中活性剂是一种药物。

14. 一种向口腔递送口腔清净剂的方法，该方法包括制备一种可在口腔中迅速地溶解的口服可消耗的薄膜组合物，该组合物包含具有特性粘度为约 1.8 dl/g 或更少的果胶和至少一种活性剂，并将该薄膜放置在口腔中。

15. 权利要求 14 的方法，其中特性粘度为大约 1.8 dl/g 或更少。

16. 一种制备可迅速溶解的果胶薄膜的方法，该方法包含以下步骤：降解具有约 4.9 dl/g 或更大的特性粘度的第一果胶溶液，得到具有约 2.5 dl/g，或更少的特性粘度的第二果胶溶液；由第二果胶溶液形成薄膜。

17. 权利要求 16 的方法，其中特性粘度为大约 1.8 dl/g 或更少。
18. 权利要求 16 的方法，进一步包括向第一或第二果胶溶液中加入活性成分。
19. 权利要求 16 的方法，其中第一果胶溶液通过均化降解。
20. 权利要求 16 的方法，其中均化是在约 5,000 psi 的压力下进行的。
21. 权利要求 16 的方法，其中第一果胶溶液通过氧化剂降解。
22. 权利要求 21 的方法，其中氧化剂是 5%过氧化氢。
23. 权利要求 16 的方法，其中第一果胶溶液通过解聚酶降解。
24. 权利要求 23 的方法，其中所述酶是果胶酶。
25. 权利要求 16 的方法，其中第一果胶溶液通过提高 pH 值降解。
26. 权利要求 25 的方法，其中用氢氧化钠提高 pH 值。
27. 权利要求 25 的方法，其中将 pH 值提高至约 6 到约 8。

果胶薄膜

有关申请的交叉引用

本申请要求以 2002 年 9 月 16 日申请的名为“果胶薄膜”的美国临时专利申请 No. 60 /410,811 为优先权，其在此引入作为参考。

发明领域

本发明涉及具有快速溶解速度的低分子量果胶薄膜。

发明背景

由水溶性聚合物形成的薄膜可用于施用各种药用化合物，包括药品和口服活性剂比如口腔清净剂（breath fresheners）。这样的聚合物实例公开在，例如，美国专利 6,419,903；6,284,264；6,177,096；和 5,948,430 中。

将聚合物溶液浇铸在适宜的表面上，而后干燥形成一种薄膜。更具体地说，将高浓度聚合物溶液或“涂布油（dope）”混合，而后加入活性剂以及增塑剂及其它组分，由此形成薄膜。将薄膜或成形物（shape）铸型，然后干燥此薄膜或成形物而得到最终产物。

果胶和许多其它水溶性聚合物的用途是众所周知的，见例如 U.S. 6,197,331。果胶溶液可以由许多种果胶形成，包括高甲氧基、低甲氧基、和低甲氧基-酰胺化类型的果胶。通常果胶溶液在高果胶浓度（3 wt%到差不多 15 wt%果胶固体）时沉淀。将果胶铸造在适宜的金属或聚合物表面，沉积成平滑的无砂眼的薄膜，该薄膜可从表面上以最小损坏脱除。干燥可通过任何适用的技术进行，例如在 Mylar 聚酯薄膜或类似的塑料输送带上室温空气-干燥、加热带干燥和折射窗干燥。

然而，果胶不容易在口腔中或水溶液中溶解。因此，对于口腔中药物或口服活性剂的快速释放通常不使用果胶。

发明的简要概述

人们发现可以改进溶解速率以使果胶更迅速地溶于水媒质和在口

中溶解。特别地，可通过处理果胶溶液以减少分子量的方法使果胶溶液适合于薄膜铸塑和更快地溶解。改进果胶的分子量可在薄膜已经形成后的溶解中使果胶溶液固体和助剂增加。这反过来使溶解速率增加，并可提供具有较好味道性质和口感不太胶粘的果胶。

因此本发明涉及一种用于向口腔递送至少一种活性剂的口服可消耗的薄膜组合物，其中薄膜可在口腔中迅速地溶解，该组合物包含特性粘度为约 2.5 dl/g 或更少、优选约 1.8 dl/g 或更少的高或低甲酯果胶，以及至少一种活性剂。

所述能迅速溶解的果胶薄膜可用于，例如，药物递送和口腔清淨薄膜。根据本发明形成的果胶薄膜具有可调整的溶解速率，具有好的水化作用可获得浇铸“涂布油”，且不具有不好的气味或味道。另外，薄膜可保持强度和挠性，不屏蔽香味或香气，且与活性剂相容。快速释放组合物的施用是容易地和不复杂的。

本发明涉及一种迅速溶解的果胶薄膜，其中果胶是具有以特性粘度为约 2.5 dl/g 或更少、优选约 1.8 dl/g 或更少表征的低分子量的高甲酯(“HM”)果胶。可以使用任何适宜的 HM 果胶。

本发明进一步涉及一种迅速溶解的果胶薄膜，其中果胶是具有以特性粘度为约 2.5 dl/g 或更少、优选约 1.8 dl/g 或更少表征的低分子量的低甲酯(“LM”)果胶。可以使用任何适宜的 LM 果胶。优选该 LM 果胶是酰胺化的 LM(“LMA”)果胶。

本发明进一步涉及一种制备可迅速溶解的果胶薄膜的方法，该方法包含以下步骤：得到一种具有以特性粘度为约 4.9 dl/g 或更大表征的分子量的果胶；降低果胶的分子量，以便减少果胶以特性粘度为约 2.5 dl/g 或更少、优选约 1.8 dl/g 或更少表征的分子量，形成一种低分子量果胶；由该低分子量果胶形成薄膜。

附图的简要说明

图 1 描述了制备果胶薄膜的一个实施方案。

图 2 描述了减少果胶溶液特性粘度的一个实施方案。

发明的详细说明

本发明涉及一种可在口中迅速口服溶解、并释放出药学或口服活性剂例如香味素的薄膜。该薄膜包含具有降低了的分子量的果胶和一种或多种药学或口服活性组分。

人们发现当果胶的分子量被降低时，用该果胶制备的薄膜可更迅速地溶于水媒质和在口中溶解。有利地是，分子量的减少还可在较高的固体装载量的情况下制备初始果胶溶液，同时保持粘度在易控制的限度内。较高浓度的果胶意味着必须在薄膜形成期间除去的水更少。

更有利的是，降低果胶的分子量使得还可形成比由较高分子量的聚合物制造的薄膜更挠性或更可塑的薄膜。较小且更挠性的聚合物链通常使薄膜更挠性，且在弯成“U”或发夹型时不易破碎。

这减少了对另外的增塑剂，例如聚乙二醇（PEG）和甘油的需求，增塑剂可使薄膜发粘和在高湿度条件下粘在一起。尽管少量增塑剂可以增加薄膜的延展度并由此增加薄膜强度，但大量的增塑剂将使薄膜过于软化。

通常，具有较高粘度的聚合物可制备强度更大的薄膜。具有更规则结构的聚合物还可形成具有高拉伸强力的薄膜。然而并不需要对强度要求过高，因为强度大的薄膜溶解较慢且以较低的速度释放活性材料。如果薄膜的分子量太低，则薄膜将会变得易碎，例如用蔗糖制成的薄膜。

薄膜性能的关键是获得适当的薄膜溶解速度。本发明的方法改善了果胶的粘度，使薄膜可非常快地完全溶解。溶解更迅速的薄膜可更迅速地释放出包含在薄膜中的活性剂。这对于，例如，具有高初始冲击效果的调味剂是非常需要的。

由经处理以降低其以特性粘度表征的分子量的果胶溶液制备的薄膜比由未经处理的果胶制备的薄膜更容易在口中迅速溶解和更容易释放出调味剂。快速溶解和调味剂的释放在例如口腔清净薄膜的应用中是特别重要的。通过较小范围降解果胶或通过加入另一种高分子聚合物可得到较低的溶解速度。当向果胶中加入仅仅 0.1% 那么少的黄原胶时，溶解速率就可降慢至显著的程度。

用降低了分子量的果胶制成的薄膜比先有技术薄膜具有更强的香味，且在贮存期间可将香味以高水平保持。而且，果胶是可以美国药典等级供应的，且在全世界很少调控壁垒。某些有竞争能力的产品例如凝胶、变性淀粉和合成聚合物具有更大的调控壁垒。

果胶薄膜可以由许多种类型果胶形成，包括高甲氧基、低甲氧基、和低甲酯-酰胺化类型的果胶。优选，使用高甲氧基果胶。果胶中的半乳糖醛酸残基被部分酯化并以甲酯形式存在。酯化度定义为羧基酯化的百分比。具有高于 50% 的酯化度（“DE”）的果胶称为高甲酯（“HM”）果胶或高酯果胶，而 DE 低于 50% 的果胶被称作低甲酯（“LM”）果胶或低酯果胶。大部分于水果和蔬菜中发现的果胶是 HM 果胶。

可使用各种技术降低果胶溶液中的分子量。这些技术包括机械法例如高压均化，用适宜的碱或苛性碱，例如氢氧化钠，或用各种氧化剂例如过氧化物，例如 5% 过氧化氢中和果胶的 pH。还可以使用设计成能裂解该聚合物骨架的酶例如果胶酶。对于用来减少分子量的氧化剂的选择可根据所使用的方法、组分的成本、及其它因素加以决定，以便得到具有分子量降低和溶解度增加的理想果胶。

用碱性材料例如氢氧化钠中和果胶是一种有效的降低果胶分子量的方式。当果胶溶液的 pH 值由其 3 - 4 的正常范围提高到 6 - 8 时，发生一种被称为“ β 消除”的过程。这种反应引起使果胶聚合的糖苷键的断裂。在 35℃ 或更高的温度下 5 分钟或更长一段时间后，果胶的分子量通过该过程被适度地降低。这种反应对 HM (高甲氧基) 等级的果胶进行得更迅速。降低果胶分子量的优选条件是 50 到 65℃、在 6.5 到 7.5 的 pH 值下、果胶溶液的起始浓度为按重量 5 到 10%。该过程可以进行一段时间，但最优选 15 到 30 分钟的时间。由起始 pH 值 3 - 4 开始用 10% NaOH 溶液调整 pH 值。还可以使用其它碱性材料。引起反应的是 pH 值的变化，而不是用于改变 pH 值的具体材料。所产生的分子量降低可得到与起始果胶相比溶解度增加的薄膜。

可通过在 5,000 psi 的压力下将 HM 果胶通过均化器 5 次将其均化而使 HM 果胶降解。做为选择，可以利用氧化剂、优选 5% 过氧化氢将

HM 果胶降解。还可以使用解聚酶例如由黑曲霉制得的果胶酶来降解 HM 果胶，该果胶酶得自 Worthington Biochemical Corporation 730 Vassar Ave Lakewood, NJ, 08701。还可以使用机械的、化学的或酶促的方法降解 LM 果胶或 LMA 果胶。

果胶分子量的降解度可以通过测定特性粘度的方法加以确定。当在 0.05 M pH 值 3.75 的柠檬酸盐缓冲系统中测定时，已经充分降解的果胶将具有小于 2.5 dl/g，优选小于 1.8 dl/g 的特性粘度。

一种适宜的 HM 果胶是 D Slow Set (得自 CP Kelco ApS)，其已经在用于迅速溶解薄膜时通过中和到 pH 值 6.5 而被降解。起始特性粘度为大约 4.9 dl/g，而最终产物的特性粘度为 1.8 dl/g。用于这种用途的标准支链淀粉具有 0.9 dl/g 的特性粘度。

所得到的薄膜具有瞬间湿润性，其使薄膜在对粘膜组织给药后马上软化，这可防止患者体验到口中长时间的不佳感受。薄膜还具有适合于正常的包衣、切割、纵切和包装操作的拉伸强度。

图 1 显示了薄膜制备操作的一个实施方案。首先制备聚合物溶液或涂布油，并充分混合 (surge) 得到一种高聚物装载物。混合罐 (1) 可以是温度控制的，且第二个缓冲罐可垂直于体系以允许连续运转。

在混合步骤后，将溶液浇铸 (均匀分布的) 在一种可释放的载体例如输送带 (2) 上。可使用支管、刮刀、喷嘴和 / 或其它适宜的装置来浇铸聚合物。所述载体材料必须具有可使薄膜溶液均匀地分散于欲涂载体宽度的表面张力，而不致于渗透形成薄膜和载体底物之间的破坏性粘接。适宜的载体材料的例子包括玻璃、不锈钢、聚四氟乙烯和聚乙烯-浸渍纸。

优选具有尽可能高的聚合物载量的浇铸溶液或涂布油。这使得在干燥过程将除去较少的水，导致薄膜较小程度的卷曲且干燥更迅速。快速干燥还将保存挥发性成分如香味。当适当地处理时可以制备浓度为 10% 或更高的果胶。根据所使用的将薄膜浇铸在输送带上的体系，涂布油的理想粘度可以在 5,000 cp 到 50,000 cp 以上的范围。还可在将涂布油在带上涂布之前加热涂布油，其可降低粘度、减少干燥时间

和使原料处理更简便。

浇铸薄膜应该具有均匀的厚度，且比最终的薄膜稍厚。当干燥时，薄膜不会从一端到另一端收缩太多，因为其在横截面上将变得较薄。例如，最终厚度为 0.0015 英寸 (1.5 mils) 和涂布油的固体含量为 10% 的薄膜，将具有约 0.012 (12 mils) 的初始薄膜厚度。

在可释放的载体上浇铸组合物并干燥。薄膜的干燥可以使用干燥箱、干燥终端、真空干燥器或任何其它适宜的不会对组成薄膜的成分产生不利影响的干燥设备在高温下进行。

在图中，在输送带上的浇铸薄膜通过一个加热区段 (3)。可以以任何适宜的方法例如蒸汽或红外辐射进行加热。浇铸薄膜和输送带可以从上面或下面、乃至两边被加热。典型地，可在输送带上使用遮光板 (4) 或其它设备以在干燥时除去湿气和控制环境。优选，用例如反射红外线仪器监测干燥。应避免过热，因为过热会导致薄膜在贮存后卷曲。当干燥时产物的水分活度应为约 0.3 到 0.5 (30% 到 50% RH)。在输送带上的浇铸薄膜然后通过一个冷却区段 (5)。在加热步骤制备薄膜后可以使用冷却以由输送带除去薄膜。

然后以任何适宜的方法从载体上除去薄膜。在图中，用刮板 (6) 从输送带上除去薄膜。对于平稳运转操作从输送带上将薄膜清除干净是十分必要的。为有助于除去，可在开始干燥之前在输送带上施加表面活性剂。另外，因为果胶具有低粘度和高聚物装载量，所以相对容易被除去。应该避免过量的增塑剂，因为它将导致薄膜粘在输送带上。

一旦除去后，可将薄膜切割成条状和缠在辊上。还可以通过冲切或纵裂-和-冲切将薄膜节段为剂量单元。节段的薄膜具有通常为约 15 到约 30 毫米的条宽和约 20 到约 50 毫米的长度。薄膜具有约 10 到约 200 微米，且优选约 25 到 75 微米的厚度范围。

薄膜最好加工成适合在口中放置的形状和大小。薄膜是挠性的，粘附在口腔表面，通常在腭或舌表面，且迅速地溶解，典型地在小于两分钟，优选在 15 秒到一分钟内溶解。溶解速率可通过薄膜厚度加以控制。

根据本发明的果胶薄膜具有高于未经处理的果胶至少 10%，优选至少 25%，更优选至少 35%的溶解速率。典型的改善范围为 25 到 50% 的改善。

低分子量果胶及其它水溶性聚合物可用于给予各种药用化合物，包括药品和口腔清净剂。

薄膜可进一步包括水，另外的成膜剂、增塑剂、增香剂、抗恶臭剂、表面活性剂、乳化剂、着色剂、甜味剂和香味。

增香剂包括熟练的技术人员已知的那些，例如天然的和人造的香料。这些香料可选自合成香料油剂和香料芳族化合物，和 / 或来源于植物、叶、花、果实等等的油剂、油酞树脂和提取物，和它们的组合。代表性的香料油类包括：留兰香油、肉桂油、薄荷油、丁香油、月桂油、麝香草油、雪松叶油、肉豆蔻油、南欧丹参油、和苦杏仁油。这些香料剂可分别地或以混合物使用。通常使用的香料包括薄荷例如胡椒薄荷、人造香子兰、肉桂衍生物、和各种果类香料，不论是分别地或以混合物使用。通常，可以使用例如在 Chemicals Used in Food Processing, publication 1274 by the National Academy of Sciences, 63 - 258 页中所描述的任何香料或食品添加剂。所使用的增香剂的量通常是偏爱问题，受香料的类型、个别的香料、和想要的浓度这样的因素影响。通常增香料是以按重量约 2.0 到约 20% 和优选按重量约 5 到约 10% 的量结合进本发明的薄膜中的。

可有效用于本发明的实际应用中的甜味剂既包括天然甜味剂也包括人工甜味剂。适宜的甜味剂包括水溶性的甜味剂例如单糖，二糖和多糖例如木糖、核糖、葡萄糖(右旋糖)、甘露糖、glucose、果糖(左旋糖)、蔗糖(糖)、麦芽糖、水溶性的人工甜味料例如水溶性糖精盐，即，糖精钠或钙盐，基于环己磺酸盐二肽的甜味剂，例如 L-天冬氨酸衍生的甜味剂，例如 L-天冬氨酸 L-苯基丙氨酸(phenylalanine)甲酯(天冬甜素)或其它甜味剂例如三氯半乳糖(Sucralose)。

本发明的组合物还可以含有着色剂或染色剂。着色剂是以有效制备想要的颜色的量使用的，包括天然食用色素和适合于食物、药物和

化妆品使用的染料。这些染色剂被称为 FD & C 染料和色淀。可为上述用途所接受的材料优选是水溶性的，且包括 FD & C 蓝 No. 2，其为 5,5-靛蓝二磺酸二钠盐。类似的，被称为 No. 3 绿的染料包含 15 三苯甲烷染料，且为 4 - [4 - N-乙基-对-磺基苄基氨基)二苯基-亚甲基] - [1 - N- 乙基 1 - N-铈苄基) - 2,5 - 环己二烯亚胺 (hexadienimine)] 的单钠盐。所有 FD & 和 D & C 染料和它们的相应化学结构的详述可以在 Kirk - Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 第 5 卷, 857 - 884 页中得到，其相应地在此引入作为参考。

可将活性口腔清净试剂结合进本发明的薄膜组合物中以形成本发明的口腔清新带材。活性组分包括葡萄糖酸锌、柠檬酸锌和 / 或 α 芷香酮。这些试剂能屏蔽口腔臭味和减少导致细菌硫化化合物的挥发性气味。这些试剂可以以按重量约 0.1 到约 2.0% 和优选按重量约 0.15 到约 0.5% 的浓度结合进本发明的薄膜中。

通常，使用有效量的甜味剂以提供对于具体的组合物而言所希望的甜味水平，且甜味剂的有效量将随所选择的甜味剂而变化。该量通常为按组合物重量的大约 0.01 % 到约 2%。

实施例 1

通过与去离子水在 65℃ 下混合制备浓度 14% 的 CP Kelco D Slow Set 果胶溶液。一旦完全溶解，将果胶溶液用 10% NaOH 中和到 pH 值 6.5。这使溶液大大地变稀。加入增塑剂 (甘油 1% 和 PEG - 200 0.5%) 以及 2.3% 香料油和 0.4% 糖精钠。使用刮刀装置将溶液浇铸在塑料 (刚性聚苯乙烯) 表面。初始薄膜为 0.018 英寸厚，在室温和湿度下干燥 24 小时后干燥到 0.0015 英寸厚。

实施例 2

在此实施例中将溶液由标准酸性的 pH 中和到接近中性的 pH。这导致果胶分子大小的降低，可获得具有较高固体含量的溶液，且在制备浇铸成薄膜的涂布油的起始原料时是有利的。此外当与水接触时由改进的果胶制成的薄膜溶解更迅速。这可得到较好的口感，并使香味被更快地感觉到。

如图 2 所示，在混合罐(7)中制备溶液。使用振动式给料器(8)和漏斗(9)向混合罐的顶开口加入果胶粉。该罐安装有调节搅拌速度的变频器，和用来循环果胶溶液的泵(10)。该泵优选是由用来控制速度的变频马达驱动的大容量正排量泵。

胶体磨(11)是与加入到磨进口的注射器 T 一起使用的。使用带有变频机的正排量泵(12)在混合 T 中加入苛性碱。

	Kg	%
水*	75.8	84.3%
果胶	11	12.2%
柠檬酸 Na	0.087	0.1%
对羟基苯甲酸甲酯	0.087	0.1%
12.5%NaOH**	3	3.3%
合计	89.974	100.0%

*以 20 加仑测定

** 测定 NaOH 的量，用量由测定 pH 值确定。

不计算在操作温度下 50 - 60 分钟的蒸发损耗。

在约 55℃+/- 3℃温度下向混合罐中加入二十加仑的自来水。将混合罐的速率设置为约 25 Hz。使用振动式给料器向混合罐中逐步地加入十一千克果胶。将果胶加入到混合器的涡旋漏斗中。使水通过胶体磨，并向水中加入柠檬酸钠。随着果胶的加入逐步增加混合速率。混合器在约 7 或 8 分钟内将达到约 60 赫兹。

约 12 分钟后，溶液中典型地加入总量为 11 千克果胶的约 8 - 9 千克，但由于粘度高使得混合物不再能较好地循环。通过关掉果胶进料、打开 NaOH 正排量泵并设定速率为 40 - 45%，加入少量苛性碱以降低粘度。在约 2 分钟的时间，粘度降到足够可再次加入果胶。保持 NaOH 正排量泵的开启，并设定为 40 - 45%。

加入果胶和 NaOH，以使 NaOH 降低粘度的速度与溶解果胶增加的速度相同(约 14 分钟)。理想地，将粘度保持在混合器可以混合的几乎最大限度。不要在速度足够高以致产物过于稀的条件下加入 NaOH。

约 22 分钟后，应将所有果胶加入，温度应为约 58 - 60℃且粘度应非常高，接近混合器可以混合的极限。加入剩余的苛性碱，调整 pH 值到终点。

将产物正排量泵设置到 20 Hz，以提高通过胶体磨的流速。压力应不超过 20 psi。将苛性碱正排量泵的加料速度提高至约 55 - 60%。产物将不会出现黄色或绿色，那将表明苛性碱的加入速度过高。

监测罐中和来自胶体磨出口的材料 pH 值，优选平面 pH 电极。起始 pH 值应小于 5，且加入大部分苛性碱后将慢慢地升高。从所述磨出料的材料将保持 pH 值低于 7.5。在这期间，需要将混合器的速率降低，直到接近过程结束时混合器的速率为大约 15 Hz。温度应为约 60 - 63℃。

接近过程完成时，pH 值开始迅速地提高。在约三十分钟后，所述罐的 pH 值将达到约 6.5，应将苛性碱泵停止。加入对羟基苯甲酸甲酯，并混合 2 - 3 分钟以确保均匀性。将产物用 60 目筛过筛，并趁热保存在容器中。

进料器可以是任何适宜的进料器例如螺杆给料机或振动式给料器。正排量泵可以是任何适宜的泵例如蠕动泵或螺杆泵。

不应该将苛性碱与果胶接触，除非在磨的高剪切下。最好以高流速通过磨，以使苛性碱是逐渐加入的，不会使单个的单位容积果胶被碱过度处理。应该设定流速，以使混合器在约 2 分钟左右“翻个身”。优选结束点通过粘度，而不是 pH 值来确定。过程结束时可以加入柠檬酸以使 pH 值降到约 5，并确保不发生进一步的降解。

可通过用本发明中一般和具体描述的组分和 / 或操作条件替代前述实施例中所使用的组分和 / 或操作条件，得到本发明范围内的适宜的果胶薄膜。

尽管已经用具体实施例、包括进行本发明的优选方式对本发明进行了描述，本领域技术人员将完全了解对于以上描述的体系和技术的大量改变和重新排列都将落入本发明的实质和范围内。

图1

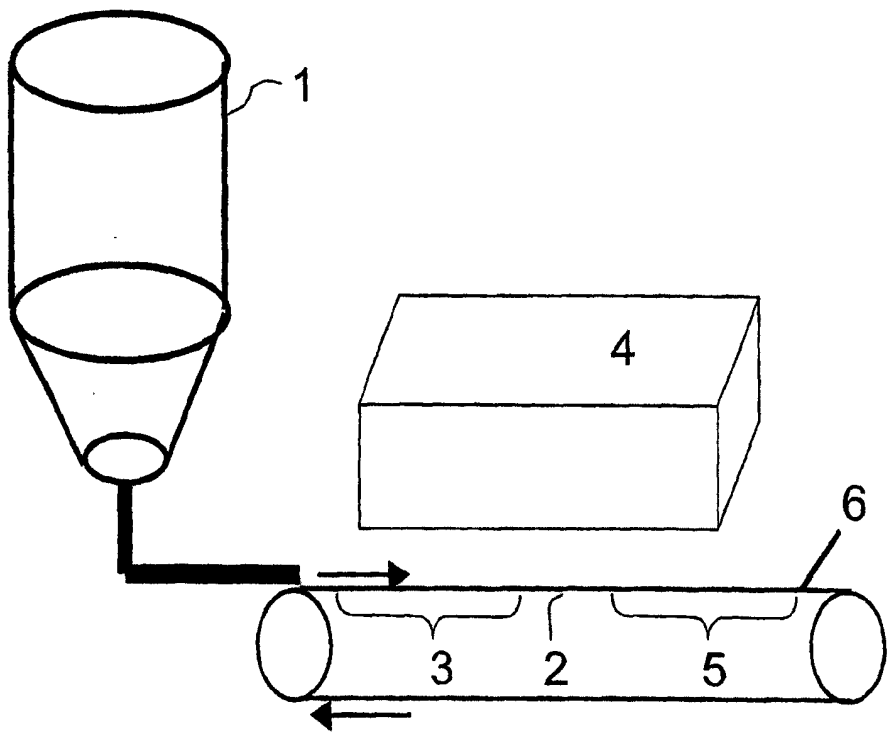


图2

