

[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 03806246.1

[51] Int. Cl.

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 3 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100467065C

[22] 申请日 2003.1.15 [21] 申请号 03806246.1

[30] 优先权

[32] 2002.1.18 [33] US [31] 10/051,201

[86] 国际申请 PCT/US2003/001134 2003.1.15

[87] 国际公布 WO2003/061633 英 2003.7.31

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.17

[73] 专利权人 贝纳制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

[72] 发明人 林纳斯 G·梵科威

东恩 A·亚基巴德

亚瑞史提普斯·坚拿迪欧

[56] 参考文献

WO 0191721A 2001.12.6

WO0103677A 2001.1.18

审查员 李凤云

[54] 发明名称

包含 iota 型卡拉胶以及 kappa 型卡拉胶的非明胶胶囊壳配方

[57] 摘要

本发明涉及一种非动物性原料亲水性胶体成膜组合物，用于制备胶囊，包囊各种药剂。上述成膜组合物包含：占组合物重量的 1% 至 15% 的 iota 型卡拉胶、膨化剂、Kappa 型卡拉胶以及增塑剂，其中：卡拉胶总合比例至少介于 1:1 到 20:1 之间，kappa 型卡拉胶占整体卡拉胶总重量的比例为小于或者等于 50%；增塑剂重量占整体组合物重量的比例介于 10% 至 50% 左右。加上水之后所有的混合物的重量达到 100%。其中所含的卡拉胶的重量少于或者等于所有混合物总重量的 20%。其中 kappa 型卡拉胶为该成膜组合物提供胶强度，而 iota 型卡拉胶提供弹性。用本文所述的成膜组合物制备胶囊，首先要将成膜组合物中所有的材料混合在一起，然后一边加热一边搅拌直至成为不含颗粒的顺滑液体。将亲水性胶体中的 iota 型卡拉胶和 kappa 型卡拉胶与膨化剂以及其他可供选择的干的成分均匀混合。然后再将增塑剂加入这堆干的混合物中。接下来加入水并且维持继续搅拌，然后加热直至这些成分完全分散为止，最后将前述成膜组合物加入到挤压机进行药物包囊加工。

[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 李华英

权利要求书 2 页 说明书 18 页

1. 一种制备成膜组合物的方法，包括：

a. 将 iota 型卡拉胶、Kappa 型卡拉胶和膨化剂混合形成干燥混合物，其中 iota 型卡拉胶的量为组合物重量的 2.3%-10.0%，Kappa 型卡拉胶的量少于 iota 型卡拉胶重量的 100% 并且 Kappa 型卡拉胶的量为成膜组合物重量的 0.5%-7.5%，膨化剂与总卡拉胶的比例介于 1:1 到 20:1 之间，所述膨化剂为改性淀粉，

b. 混合增塑剂和水以形成液体混合物，

c. 加热液体混合物至 75°C-90°C 之间的温度，

d. 添加干燥混合物到加热的混合物中，同时搅拌以形成分散性物质，和

e. 加热同时搅拌分散性物质至 85°C-95°C 之间的温度以形成均匀的分散性物质。

2. 权利要求 1 中所述的方法，进一步包括用均匀的分散性物质塑造形成条状物。

3. 权利要求 2 中所述的方法，进一步包括将条状物装填到旋转式冲模包囊机中。

4. 权利要求 2 中所述的方法，进一步包括将条状物加以干燥至含水量介于 5% 至 20% 之间。

5. 权利要求 4 中所述的方法，进一步包括将干燥后的条状物装填到旋转式冲模包囊机中。

6. 权利要求 1 所述的方法，进一步包括挤压出均匀的分散性物质。

7. 权利要求 6 中所述的方法，其中所述挤压出的均匀分散性物质的形状为膜状、带状、片状或管状。

8. 权利要求 7 中所述的方法，进一步包括将挤压出的均匀分散性物质装填到旋转式冲模包囊机中。

9. 一种由按照下列方法制备的成膜组合物形成的胶囊，所述方法包括：

- a. 将 iota 型卡拉胶、Kappa 型卡拉胶和膨化剂混合形成干燥混合物，其中 iota 型卡拉胶的量为组合物重量的 2.3%-10.0%，Kappa 型卡拉胶的量少于 iota 型卡拉胶重量的 100% 并且 Kappa 型卡拉胶的量为成膜组合物重量的 0.5-7.5%，膨化剂占总卡拉胶的比例为 1:1 到 20:1，所述膨化剂为改性淀粉，
- b. 混合增塑剂和水以形成液体混合物，
- c. 加热液体混合物至 75℃-90℃ 之间的温度，
- d. 添加干燥混合物到加热的混合物中，同时搅拌以形成分散性物质，
- e. 加热分散性物质同时搅拌至 85℃-95℃ 之间的温度以形成均匀的分散性物质，和
- f. 由均匀的分散性物质形成胶囊。

## 包含 iota 型卡拉胶以及 kappa 型卡拉胶的非明胶胶囊壳配方

### 技术领域

本发明涉及成膜或成胶组合物，特别是涉及利用可替代基于哺乳类动物的成胶材料制备软胶囊或囊片。

### 背景技术

明胶在商业用途方面应用广泛。例如，湿法加工感光乳剂、药剂型、化妆品（粘合剂）以及各式各样的食品。明胶有许多实用的物理以及化学特性，所以应用范围相当广泛。

明胶是通过水解含有胶原蛋白的动物副产品制成的。通常可以在动物的骨头、皮肤及缔结组织中发现这类成分。含有胶原蛋白的原料在水中加热，浓缩干燥该液体后，就会留下无色的或是淡黄色的蛋白，这就是大家所熟知构成亲水性胶体材料的明胶。

明胶主要的来源就是牛和猪类动物。另外，鱼类和家禽类也含有少量的明胶。不过，明胶的来源对于部分可能的应用或是对特定的消费者来说会造成困扰。因为世界上有很大的一群人选择不摄取任何和猪有关的产品（例如素食主义者、犹太人以及回教徒）或者是牛肉制品（例如素食主义者和印度教徒）。当药品以及/或是营养添加剂被装在明胶胶囊里却不见任何有关其来源的说明时，那些宗教信仰人士怀疑明胶来源的地区就禁止这些胶囊的使用。另外，由于报导指出介于不同物种之间可能相互传染疾病，例如牛海绵状脑病（也就是“BSE”，俗称“疯牛病”）；使用未经管理的动物副产品已经导致产品丧失某种程度的市场接受性。简单地来说，需要以非动物性材料作为明胶成分。

卡拉胶是一种天然的亲水性胶体，更具体地说是一种多糖类亲水性胶质；它来自红色海藻，特别是 Rhodophycea 的红色海藻。卡拉胶

是一种由重复半乳糖和 3, 6-脱水半乳糖（糖）单位的碳水化合物多聚物，它是线型的并无明显分支或取代。虽然并非全部如此，大部分卡拉胶分子上的半乳糖单位都具有一个硫酸酯基团。硫酸基团的准确位置、硫酸基团上的阳离子以及分子上可能存在的无水桥（anhydrous bridge）区分出不同类型的卡拉胶。

卡拉胶有五种不同的类型，而每一种类型的作用不同，特性也不尽相同。这五种卡拉胶分别为 iota、kappa、lambda、mu 和 nu 型。这些卡拉胶类型在性质上完全不同。举例来说，溶液中的 lambda 型卡拉胶不能交联形成结构，因此无法形成凝胶体；但是，却可以当成增稠剂使用。而最主要的两种卡拉胶，Kappa 和 iota 型卡拉胶则可以形成凝胶体。已知 Kappa 型卡拉胶在钾离子存在的条件下形成强而有力的凝胶体。然而，Kappa 型卡拉胶比较易碎并且会脱水收缩（从凝胶中渗出液体）。相对于 Kappa 型卡拉胶，iota 型卡拉胶则较易很强烈地与钙离子反应，进而形成一种较弱却较具有弹性的凝胶体。iota 型卡拉胶没有像 Kappa 型卡拉胶那样容易脱水收缩。mu 和 nu 型卡拉胶分别被认为是 Kappa 型和 iota 型卡拉胶的前体，而且只在纯 Kappa 型和 iota 型卡拉胶中作为杂质极少量存在。mu 和 nu 型卡拉胶不具商业价值。

所使用的卡拉胶种类会影响最终凝胶体或薄膜的物理特性。W099/07347 及 W001/03677 描述的成胶组合物是以 iota 型卡拉胶为唯一的凝胶剂。尽管 Kappa 型卡拉胶也能成凝胶，但是这些文献指出当我们所需求的最终产品为制备胶囊的薄膜时，Kappa 型卡拉胶是不利的。因为存在脱水收缩的现象和会形成易碎胶质，所以避免使用 Kappa 型卡拉胶来制备胶囊膜。

当我们为了随后制备医药、化妆品或者营养食品胶囊而制成薄膜时，密封性、延展性和张力强度等产物的物理特性是很重要的。因此含有卡拉胶的凝胶组合物必须提供适当的物理性质以利制备。相较于 iota 型卡拉胶，Kappa 型卡拉胶是一种较便宜的起始材料。因此，开发含有 Kappa 型和 iota 型卡拉胶的成胶或成膜组合物是很有益处的，

其中终产物薄膜提供了胶囊制备所需的物理特性。

## 发明内容

本发明涉及非动物来源的亲水性成膜组合物，用于制备胶囊剂型。

上述成膜组合物包含：

iota 型卡拉胶，占组合物重量的大约 1% 到大约 15%；

膨化剂，其中膨化剂：总的卡拉胶的比例至少为介于大约 1:1 到大约 20:1 之间；

kappa 型卡拉胶，占卡拉胶总重的比例为小于或等于 50%；

增塑剂，占组合物总重量的比例介于大约 10% 至大约 50%；

水，使组合物的重量达到 100%；

其中所有卡拉胶的总重量小于或等于组合物总重量的 20%。Kappa 型卡拉胶提供该成膜组合物胶强度，而 iota 型卡拉胶则提供其弹性。

该成膜组合物可任选包含一种或多种添加剂，比如本领域技术人员熟知的乳浊剂、防腐剂、芳香剂和着色剂等。

该成膜组合物是通过将 iota 型卡拉胶、Kappa 型卡拉胶、一种或多种膨化剂、增塑剂和水加以混合之后，一边加热一边搅拌直到获得没有颗粒的顺滑混合物为止。比较好的方式是将所有干的成分（包括 iota 型卡拉胶、Kappa 型卡拉胶以及一种或是多种膨化剂）先混合在一起，同时也将全部液体成分（包括水和增塑剂）混合在一起并且至少加热到大约 75°C 左右；然后将干的混合物搅拌，加入加热过的液体混合物中，然后再继续加热，直到混合物顺滑且完全没有颗粒为止。不过加热的温度不可高于大约 95°C 左右。另外，可以将这些干的混合物和液体混合物放进挤压机里，其中干燥的混合物与液体混合物可以在里面同时混合并且加热形成顺滑且没有颗粒的混合物，然后透过冲模挤压成形。

对于本领域的技术人员来说，在阅读以下有关发明的具体实施方式之后，将很容易地理解本文所述的关于发明的部分或是其它方面。本文所说明的这些具体实施方式并不会限制本发明的范围，而是要涵

盖这个领域的业者所熟知的等同的材料、方法以及组合物，并且列在所附的权利要求书中。

本段叙述有关制备非动物性原料亲水性成膜组合物的配方与制备方法。成膜组合物用于液体、固体、胶状、糊状或是悬浮液型的包囊剂型。而这些剂型包括医学、药学、营养或是饮食药物剂型，以及化妆品、颜料、沐浴用品或者是其它期望包囊的剂型。

在这里所述的“软胶囊”是指软的明胶胶囊，而这是一个受到 SoftGel Association (SoftGel 协会) 认可的专有名词。被认可的专有名词是一个软的、具有弹性的明胶 (SEG) 胶囊。一般来说，软胶囊是一个单件的、密封的、软性明胶（或其它成膜材质）的壳，其中包含溶液、悬浮液或是半固态糊状物。

其它本领域技术人员所熟知的可装填胶囊剂型包括但不限于囊片（小胶囊，caplet），例如 Banner Pharmacaps 公司生产的 SOFLET™ gelatin-enrobed hard tablet（明胶膜硬片）。

本文中所述的术语“剂型”包含任何适合本文中所叙述的成膜组合物包囊的原料或者组合物。因此，一种剂型可以是药学组合物或是营养组合物，也可以是化妆品、颜料、香皂、沐浴油或是其它想要装填的产品。所述剂型可以是固体、液体、凝胶、悬浮液或任何其它适于包囊的剂型。

如同我们先前所说明的，术语“包囊剂型”所指的是任何利用非动物原料亲水性成膜组合物包囊的剂型。这种包囊剂型可以是如本领域技术人员所知的多种型态，例如软胶囊或是囊片，不过并不局限于此。

本文中所述的“encapsulated（包囊的）”或是“encapsulate（包囊）”的其它形式，其意思是指将剂型放入成膜组合物内部，以使剂型完全被成膜组合物包覆。可利用本领域的技术人员所熟悉的方式，如用某些方法将剂型注入成膜组合物中，或是让成膜组合物将剂型完全包覆住。

本文中所述的“capsule shell (胶囊壳)”是指这里所描述的成膜组合物；当这种成膜组合物被用来装填某种物质（如某种剂型），制成胶囊时，即成为胶囊壳。

“capsule (胶囊)”指软胶囊、囊片或本领域技术人员熟知的任何其他可装填胶囊的剂型。

本文中所述到的术语“solids content (固体含量)”是指成膜组合物中干的成膜组合物成分占组合物总重量的比率，以百分比表示。

标准的胶囊壳的生产要求成膜组合物具有良好的“加工性能”；即非常重要的是在加工处理的过程中，当成膜组合物和滚动条或机器的其它部分接触时能够不沾粘到这些机器部分上。不过，恰当的密合成型步骤和在囊片的制备中，为了要改善包裹的材料和固体片核心之间的接触，某种程度的粘度是必要的。

文中提到的成膜组合物恰当的加工性能的物理特性（在成膜、胶囊壳成形以及装填剂型进入胶囊的过程中，不论使用何种方式或机器）是指具有本领域技术人员所熟知的物理特性，包括理想的延展性、密合度、粘度，以及成膜组合物破裂时的抗拉伸强度。

本文中的术语“延展性”定义为，当先前说明过的成膜组合物，在一旦形成含有约 5% 到约 20% 水分的干膜后，在承受施加的外力（拉力）时，其长度的增加。对于一块长 50 毫米、宽 20 毫米的薄膜，期望其最大的长度的增加为介于 20 毫米到 80 毫米之间；最期望的是在约 35 毫米到 70 毫米之间。

术语“胶粘度”是指运用本领域熟知的方法，将一块或一块以上的前述的成膜组合物融合在一起的能力，例如采用高温或是压力，不过并不局限于此。当融合薄膜上产生的接缝时必须能够持久和坚固，以防止装填在胶囊中的剂型渗漏。

使用流变仪在剪切率为每秒 0 到 100 之间，在两分钟范围内、布氏粘度计或其它本领域技术人员人士熟知的仪器测试粘度时，当在 90 °C 下成膜组合物的理想粘度为大约 100cP 到大约 1200cp，更理想的是在大约 350cP 到大约 750cp 之间。

利用本领域技术人员熟知的方法检测由成膜组合物制备得到的膜在断裂时的抗拉伸强度，（前述成膜组合物的含量为大约 5%至大约 20%），其理想的抗拉伸强度为约 5N 到大约 40N 之间，最理想的是大约 10N 到大约 25N 之间。一种检测在断裂时的抗拉伸强度的适用装置是使用英国 Surrey 地区 Stable Micro Systems 公司的 TA-XT2 物性分析仪。

此成膜组合物混合有 iota 型和 kappa 型卡拉胶，因此克服了 kappa 型卡拉胶的已知缺点。此成膜组合物具有期望的物理特性，包括延展性、密合性、粘度以及在破裂时的抗拉伸强度等。kappa 型卡拉胶为亲水胶体膜提供了胶强度，同时 iota 型卡拉胶提供了延展性。不需要额外的成凝胶盐或加工过程，例如表面活性剂或缓冲剂，就能够制备出适合本发明的成膜组合物。所以，由于运用便宜的起始材料和较少的成分，和其它到目前为止能够取得的材料相比，本文所述的成膜组合物提供了更经济有效的成膜材料。

成膜组成物含有占重量大约 1%到大约 15%的商业可获得的 iota 型卡拉胶，例如选用马里兰州 Belcamp 地区 TIC Gums 公司提供的 TIC Pretested® COLLOID 881M，但不局限于此产品。其它本领域技术人员熟知的 iota 型卡拉胶也可使用于此。比较理想的是 iota 型卡拉胶占组合物重量的 2.3%到大约 10%，更理想的是占组合物重量的 2.5%到大约 7.5%。

成膜组合物同样还含有 kappa 型卡拉胶，其重量占成膜组合物中总的卡拉胶的重量的 50%或少于 50%。在卡拉胶的总重并未超过成膜组合物重量的 20%的情况下，理想的是所含 kappa 型卡拉胶的量为小于或等于大约 100% iota 型卡拉胶的重量，更理想的是 kappa 型卡拉胶占 iota 型卡拉胶重量之比例为小于大约 100%。所含 kappa 型卡拉胶的量为组合物重量的大约 0.1%到大约 15%之间，更理想的是为组合物重量的大约 0.5%到大约 7.5%之间的量。可以使用任何商业来源的 kappa 型卡拉胶，例如马里兰州 Belcamp 地区 TIC Gums 公司提供的 TIC Pretested® COLLOID 710H。其它本领域技术人员熟知的商业来源的

kappa 型卡拉胶亦适合使用于本文的组合物中。

kappa 型卡拉胶和葡甘露聚糖的混合物可用来替代组合物中的部分或全部的 kappa 型卡拉胶；所述葡甘露聚糖例如本领域技术人员人士熟知的蒟蒻粉，不过不局限于此。此种混合物的一个例子就是美国费城的 FMC Biopolymer 公司提供的 NUTRICOL® GP751；这是一种可商业上获得的 kappa 型卡拉胶和蒟蒻粉的混合物。其它本领域技术人员人士熟知的 kappa 型卡拉胶和葡甘露聚糖的混合物也适合用于用来替代在本文所说明的成分中的部分或全部的 kappa 型卡拉胶。

此成膜组合物中的卡拉胶的总重量为低于或等于大约 20% 组合物的重量。理想的是卡拉胶的总重量占组合物重量的比例为低于或等于大约 10%。

在此组合物中可以添加有限量的其它本领域技术人员熟知的亲水性胶体。包括卡拉胶但不含膨化剂的亲水性胶体的总重量最好不超过组合物重量的 22%。这类亲水性胶体中含有能够修饰最终的凝胶或膜的物理特性的增稠剂。本领域技术人员认识到添加基于植物的亲水性胶体和橡胶于成膜组合物里，可增加组合物的粘度。适用于此处所述组合物的增稠剂包括不过并不局限于：海藻胶、瓜尔豆胶、果胶、刺槐豆胶、黄原胶、琼脂、非改性淀粉、预胶化淀粉、吉兰胶等，和其它本领域技术人员人士熟知的增稠剂。为增加此成膜组合物的粘度，可选择性地添加亲水性胶体作为增稠剂，所添加的亲水性胶体的量少于或等于成膜组合物重量的大约 2%。

包含增稠剂、但不包含膨化剂和卡拉胶的亲水性胶体在组合物中所占的比例约低于或等于 iota 型卡拉胶重量的 100%，期望低于或等于 kappa 型卡拉胶的重量，最理想的是少于此组合物重量的 2%。包括卡拉胶但不含膨化剂的所有亲水性胶体的量理想的是不超过此组合物重量的 22%。

成膜组合物包括膨化剂，例如改性淀粉。这种膨化剂可以增加成膜组合物的固体含量，一旦成膜组合物制成胶囊或胶囊壳时，就会有助于减少干燥成膜组合物所需的能耗和时间。理想的膨化剂是低粘度

改性淀粉，它对于成胶的贡献很小，但是对增加该成胶组合物的膜强度和密合性有帮助，并且能够减少在湿制剂中的水含量。而且，膨化剂提供粘着性，减少 kappa 型卡拉胶的脱水收缩作用，改善接缝形成和增加成膜组合物的粘度。理想的是，如本领域技术人员所熟知的，此种膨化剂是一种低粘度酯化淀粉，例如由纽泽西州 Bridgewater 地区 National Starch & Chemical Company 所销售的 N-LOK®（辛烯基丁二酸钠淀粉），这是一种改性的腊质玉米淀粉，其中添加了玉米浆固体物，不过并不局限于此。理想的是，该改性的淀粉是以玉米为基础的。此外，可用不超过 30% 的改性淀粉替代传统未改性淀粉和/或改性预胶化淀粉，例如纽泽西州 Bridgewater 地区的 National Starch & Chemical Company 所提供的 Ultra Sperse®M，不过并不局限于此。成膜组合物中的膨化剂的重量和全部卡拉胶的重量之间的比例大约为 1:1 到大约 20:1 之间，理想的是大约 2:1 到大约 15:1。膨化剂重量约占成膜组合物总重的大约 10% 到大约 60%，理想的是占成膜组合物总重的大约 15% 到大约 50%。本领域技术人员熟悉其它膨化剂也可用于该组合物中，如改性预胶化淀粉、瓜尔豆胶、阿拉伯胶、刺槐豆胶等，但并不局限于此。然而，并不推荐在该组合物中使用水解淀粉和湖精。

此外，这个成膜组合物包含了一个到多个本领域技术人员所熟悉的增塑剂。增塑剂可增加该成膜组合物的延展性，在将剂型装入胶囊时，允许形成强的接缝。另外，增塑剂降低了该成膜组合物制成的膜的抗拉伸强度。理想的增塑剂是山梨糖醇和麦芽糖醇的组合，最理想的是非结晶山梨糖醇和麦芽糖醇的组合；前者如美国德拉威州 New Castle 地区的 SPI Poloyols 公司所提供的 SORBITOL SPECIAL，后者如美国爱荷华州 Keokuk 地区的 Roquette 公司所提供的 LYCASIN®。非结晶山梨糖醇比常规的山梨糖醇好；因为已知常规山梨糖醇会导致胶囊的乳白化（blooming），这是一种在储存胶囊过程中，其表面会产生结晶的缺陷。其它适合替代非晶态山梨糖醇的增塑剂包括本领域技术人员熟知的甘油、聚乙二醇和它们的组合，不过并不局限于此。此

成膜组合物中使用的增塑剂重量约为成膜组合物总重的大约 10%到大约 50%。理想的是成膜组合物总重的大约 12%到大约 36%之间。

此成膜组合物中所含水分足够让全部组合物总重达到 100%。通常，所含水分占组合物重量的大约 10%到大约 90%。理想的是，水分占组合物重量的大约 14%到大约 79%，更理想的是组合物重量的大约 20% 到大约 60%之间。最好选用蒸馏水。如果成膜组合物用于制备药物、营养性的或是其它人用的胶囊或是囊片的话，最好使用净化过的蒸馏水。

如本领域技术人员所熟知的，在此成膜组合物中也可以含有其它成分，例如：矫味剂、乳浊剂或是着色剂、防腐剂或是其它类似的添加剂，但是不能够显著影响该成膜组合物的性能。本领域技术人员可添加任何量的上述添加剂，以达到期望的效果，但是不能改变组合物的成膜特性。所有添加剂的总重量不超过此组合物重量的 5%，最好不超过组合物重量的 2%。

形成的湿的成膜组合物中的固体物的重量占湿的组合物的重量的大约 11%到大约 90%，理想的是大约 40%到大约 90%重量，最理想的是湿组合物的大约 50%到大约 80%。

所需的湿的成膜组合物的物理特性取决于本领域技术人员熟知的包囊剂型时使用的机器。本领域技术人员熟知的一种包囊生产方法是使用转模（轮转式冲模）方法，在这个方法中，大量熔化的明胶成膜组合物从储存器倒入冷却的鼓模上以形成两片分开的呈现半熔化状态的膜或是带状物。这些膜片供应到滚轮的周围，然后在聚合角汇合进入包括相对的冲模腔的背面有一对咬送辊冲模之间。剂型被供应到膜片上楔形接合处，膜片继续在冲模上传送，然后例如药物类的剂型被填入胶囊，陷入冲模腔内侧的膜片间。然后膜片被“压”在一起（密合），接着围绕每个冲模切开使相对的膜片的边缘封在一起，以便将剂型填入胶囊，或者包覆住剂型，制成胶囊。收集在制备胶囊的过程里从膜片上切下来的膜片部分，根据剂型的内容物或丢弃或再循环利用。冲模胶囊以增强膜的完整性，然后包装用于后续的配送和销售。

其它适合本文所述的成膜组合物用来装填胶囊的机器和方法都是本领域技术人员熟知的，例如在美国专利号 5146730 和 5549983 中公布的包衣硬片 LSOFLET<sup>TM</sup> 的方法，不过并不局限于此。

要用本文所述的成膜组合物制成胶囊，首先，成膜组合物的形成是将所有的材料混合在一起，然后一边加热一边搅拌直到成为不含颗粒的顺滑液体，由此形成。（理想地）将含有 iota 型卡拉胶和 Kappa 型卡拉胶的亲水性胶体与膨化剂及其它可选的干的成分均匀混合。然后再将增塑剂加入干的混合物中。接下来加入水并且持续搅拌，然后加热直到全部混合物完全搅散为止。在搅拌的过程中，可以加入添加剂，如着色剂、乳浊剂、防腐剂、香料剂和其它本领域技术人员熟知的期望在混合过程中加入的物质。

在一个实施方式中，所有干的成分（Kappa 型卡拉胶、iota 型卡拉胶和膨化剂以及干的添加剂）一起搅拌形成干的混合物。在分开的容器中，水、增塑剂还有任何液态添加剂一起搅拌成液体混合物，并且至少加热到大约 75°C，最好加热到大约 90°C。一边搅拌热的液体混合物，一边慢慢的将干的混合物加入到热的液体混合物中以减少形成大硬块。一边搅拌一边加热形成的分散混合物，至大约 85°C 到大约 95°C。在搅拌的过程中维持温度直到成膜组合物溶解，变成顺滑没有颗粒的液体。

液态的成膜组合物可以依照本领域技术人员熟知的一个或多个方式来处理。所述处理包括将液化组合物塑成条状或膜状，让条状物干燥，然后调节它的水分含量，通常如本领域技术人员所熟知的，为条状物重量的大约 5% 到大约 20%，为条状物重量的优选大约 5% 到大约 15% 的湿度。可以先将干燥后的条状物或膜片储存起来或在干燥后直接应用。理想的是，干燥后的条状物或膜片用来装填剂型，例如利用轮转式冲模胶囊填充机器；也可使用其它本领域技术人员熟悉的方式。另外，也可将成膜组合物在轮转式胶囊填充机器上的鼓模上塑成湿的薄膜，然后用湿的薄膜装填剂型。填入的剂型包括药物剂型、营养品、化妆品、沐浴油和胶、颜料球等等，不过并不局限于此。

可以通过添加干的和液体混合物到之前提到的挤压机然后制成成膜组合物，在挤压机中干的和液体的混合物被混合在一起并且加热，然后透过冲模挤压成片状、膜状或管状。预先搅拌好的成膜组合物也可以加入挤压机里然后压成片状、膜状或管状。压出的成膜组合物会被送到胶囊填充机，然后装填剂型。可装填的剂型包括药物剂型、营养添加剂、化妆品、沐浴油和胶、颜料球等等，不过并不局限于此。

本文中所用的术语“片状”或“条状”是指所有适合将成膜组合物用来装填剂型成为胶囊的本领域技术人员人士所熟知的形态，包括片状、膜状、管状、半球状、锥状等，不过并不只局限于此。尽管其它厚度也可形成胶囊并且也被本领域技术人员人士使用，湿塑或压出的条状物的理想厚度为0.4毫米到大约1.0毫米。对于本领域技术人员来说厚一点或薄一点都可使用，但是干燥的条状物通常厚度为大约0.5到大约0.7毫米之间。本领域技术人员人士通常会依照最终的使用目的确定湿的条状物厚度。理想的是干的条状物的水分含量，通常为条状物重量的大约5%到大约20%，最理想的是条状物重量的大约5%到大约15%。

成膜组合物一旦制成想要的形状后，就可以根据本领域技术人员所熟知的方法包囊剂型，剂型包括液态、固态、胶状、悬浮物等。通常，为了包囊，包囊的过程中，成膜组合物会被加热并且维持在大约60°C到大约100°C，最好是维持在大约75°C到大约95°C。例如，当我们使用轮转式冲模胶囊装填机时，成膜组合物会在冲模上方的楔形模上加热。在装填剂型制成胶囊时，成膜组合物的温度会维持在大约60°C到大约99°C，通常为大约75°C到大约95°C。其它的设备、加热方法和温度等的实施例都是本领域技术人员人士所熟知的。

在装填胶囊的过程中，为了避免条状物粘在机器上，以及预防胶囊内产生气泡，通常会频繁地润滑条状物。本领域技术人员熟知的适合的润滑油包括甘油三酯、矿物油和乙酰化单甘油酯，不过并不局限于此。

一旦干的成膜组合物形成胶囊壳，其中所含有的固体含量的重量

占干的组合物重量的大约 80% 到大约 95%。所含 Iota 型卡拉胶的重量占干的组合物重量的大约 2% 到大约 20%，理想的为干组合物的大约 2.5% 到大约 10%。kappa 型卡拉胶的重量占干的组合物重量的大约 0.4% 到大约 20%，理想的为干组合物的大约 0.5% 到大约 10%。所含膨化剂的量占干组合物重量的大约 10% 到大约 80%，理想的为干组合物的大约 40% 到大约 70%。所含增塑剂的量为干组合物重量的大约 15% 到大约 40%，理想的为干组合物重量的大约 20% 到大约 30%。水分含量的量为干组合物重量的大约 2% 到大约 10%，理想的为干组合物的大约 5% 到大约 7%。

### 具体实施方式

#### 实施例

本发明成膜组合物的实施例将说明如下。组合物的成分将以其重量占组合物总重的百分比表示。“ $\iota$ ”代表 iota 型卡拉胶，“ $\kappa$ ”代表 kappa 型卡拉胶。

kappa 型卡拉胶和 iota 型卡拉胶是由美国马里兰州 Belcamp 地区的 TIC Gums 公司所提供的标准化卡拉胶（用麦芽糊精标准化）。标准化 kappa 型卡拉胶以 TIC PRETESTED®COLLOID 710H 提供。标准化 iota 型卡拉胶以 TIC PRETESTED®COLLOID 881M 提供。改性淀粉为 N-LOK®, 是一种添加玉米糖浆固体物的辛烯基丁二酸钠淀粉；另外改性预胶化淀粉为 Ultra Sperse®M；两者都是由纽泽西州 Bridgewater 地区的 National Starch & Chemical Company 提供的。SORBITOL SPECIAL™ 是一种由美国德拉威州 New Castle 地区 SPI Polyoils 公司提供的非晶态山梨糖醇。麦芽糖醇则是使用美国爱荷华州 Keokuk 地区 Roquette 公司提供的 LYCASIN®。甘油则是例如美国俄亥俄州 Cincinnati 地区的 Henkel 公司所生产的商业用 USP GLYCERIN。二氧化钛则是由纽泽西州 South Plainfield 地区 Warner-Jenkinson Co., Inc. 提供的。水是自己内部净化过的蒸馏水。

实施例 1	
Kappa 型卡拉胶	2.0%
Iota 型卡拉胶	2.0%
改性淀粉	20.0%
淀粉：总卡拉胶的比例	5: 1
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	36.0%
蒸馏水	40.0%

实施例 2	
Kappa 型卡拉胶	2.0%
Iota 型卡拉胶	2.0%
改性淀粉	15.0%
淀粉：总卡拉胶的比例	7.5: 2
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	35.0%
二氧化钛	0.5%
蒸馏水	45.5%

实施例 3	
Kappa 型卡拉胶	1.0%
Iota 型卡拉胶	3.0%
改性淀粉	20.0%
淀粉：总卡拉胶的比例	5: 1
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	30.0%
二氧化钛	1.0%
蒸馏水	45.0%

实施例 4	
Kappa 型卡拉胶	2.0%
Iota 型卡拉胶	3.0%
改性淀粉	20.0%
淀粉：总卡拉胶的比例	4: 1
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	35.0%
二氧化钛	0.5%
蒸馏水	39.5%

实施例 5	
Kappa 型卡拉胶	1.5%
Iota 型卡拉胶	2.5%
改性淀粉	20.0%
淀粉：总卡拉胶的比例	5:1
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	25.0%
二氧化钛	0.5%
蒸馏水	50.5%

实施例 6	
Kappa 型卡拉胶	1.5%
Iota 型卡拉胶	2.5%
改性淀粉	20.0%
淀粉：总卡拉胶的比例	5:1
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	25.0%
二氧化钛	0.5%
蒸馏水	50.5%

实施例 7	
Kappa 型卡拉胶	1.5%
Iota 型卡拉胶	2.5%
改性淀粉	20.0%
淀粉：总卡拉胶的比例	5:1
甘油 (USP)	12.5%
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	12.5%
二氧化钛	0.5%
蒸馏水	50.5%

实施例 8	
Kappa 型卡拉胶	1.5%
Iota 型卡拉胶	2.5%
改性淀粉	20.0%
淀粉：总卡拉胶的比例	3.25:1
麦芽糖醇	5.0%
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	15.0%
二氧化钛	0.5%
蒸馏水	50.5%

实施例 9	
Kappa 型卡拉胶	2.5%
Iota 型卡拉胶	2.5%
改性淀粉	23.0%
淀粉：总卡拉胶的比例	4.6:1
麦芽糖醇	16%

Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	8. %
二氧化钛	-
蒸馏水	48. 0%

实施例 10	
Kappa 型卡拉胶	1. 5%
Iota 型卡拉胶	3. 5%
改性淀粉	25. 0%
淀粉：总卡拉胶的比例	5: 1
麦芽糖醇	7. 0%
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	13. 0%
二氧化钛	0. 10%
蒸馏水	49. 90%

实施例 11	
Kappa 型卡拉胶	1. 5%
Iota 型卡拉胶	3. 5%
改性淀粉	25. 0%
淀粉：总卡拉胶的比例	5: 1
麦芽糖醇	8. 0%
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	15. 0%
二氧化钛	0. 10%
蒸馏水	46. 90%

实施例 12	
Kappa 型卡拉胶	2. 5%
Iota 型卡拉胶	2. 5%
改性淀粉	40. 0%
预胶化淀粉	5. 0%
淀粉：总卡拉胶的比例	9: 1
麦芽糖醇	3. 75%
Sorbitol Special™ (山梨糖醇)	18. 75%
二氧化钛	-
蒸馏水	27. 50%

上述实施例 1~12 中的成膜组合物会被塑成膜然后干燥到水分含量为大约 5% 到大约 15%。薄膜会被切成宽 20 毫米，长 50 毫米的带状物。利用英国 Surrey 地区 Stable Micro Systems 公司生产的 TA-XT2 物性分析仪对实施例 2~12 进行在断裂时的抗拉伸强度和延展性测试。下列表格是将最终的膜的抗拉伸强度和延展性测试结果制成图表，

其中的数值是从四次重复试验所得的带有标准差的平均值。

表一

实施例号	在断裂时的抗拉伸强度 (N)	在断裂时的最大延伸长度 (mm)
2	10.7 ± 0.2	53.1 ± 3.3
3	14.8 ± 0.7	63.6 ± 4.7
4	12.9 ± 0.5	45.7 ± 2.1
5	5.8 ± 0.4	43.2 ± 1.6
6	13.2 ± 1.2	51.4 ± 2.2
7	7.1 ± 0.6	45.9 ± 8.3
8	15.6 ± 2.4	64.9 ± 5.7
9	10.3 ± 0.3	42.4 ± 2.2
10	29.7 ± 2.0	56.6 ± 2.0
11	18.7 ± 4.5	41.4 ± 9.2
12	29.5 ± 0.6	59.8 ± 7.2

为显示本发明中所使用的形成溶液的 kappa 型卡拉胶、iota 型卡拉胶和膨化剂的特性，一般商业用途的 kappa 型卡拉胶、iota 型卡拉胶和改性淀粉的特性如粘度、凝胶点、熔点和胶强度等皆经过测量并建档制表。所使用的材料如下：

kappa 型卡拉胶：TIC Gums of Belcamp MD 公司的 Colloid 710 (Lot#1025)

iota 型卡拉胶：TIC Gums of Belcamp MD 公司的 Colloid 881 (Lot#1539)

改性淀粉（辛烯基丁二酸钠淀粉）：纽泽西州 Bridgewater 地区的 National Starch & Chemical Company 所提供的 N-Lok (lot#FK17502)。

流程：

准备 3% 分散的卡拉胶和蒸馏水，一边将水加热至 70°C 然后慢慢加入卡拉胶并同时搅拌。使分散物加热到 70°C，直到变得滑顺而且不含颗粒为止（无一分散的卡拉胶）。同样地制备 10% 的改性淀粉分散物。

可利用机械式流变仪（美国达拉威尔州 New Castle 地区 TA

Instruments 公司所制备的 AR1000 Advanced Mechanical Rheometer)，使用 4°钢锥测试粘度、胶凝作用、支撑性、频率和热度(熔点)等。粘度可通过在两分钟内以每秒 0 到 120 的速率剪切样本做测试。

胶凝特性是通过将温度以每分钟降 5°C 的速率从 80°C 降到 10°C，分别维持 2% 的张力和 1Hz 的频率测定的。测定的胶凝点代表一个温度值，在该温度下储能模量和损耗模量 (storage and loss moduli) (分别为 G' 和 G") 交叉。胶凝后测试样本在 10°C 下被夹住 5 分钟，以便取得支撑性特性。在支撑步骤后，凝胶的力学光谱 (mechanical spectrum) (频率特性) 可通过将样本在 10°C 时以 0.1Hz 到 100Hz 的频率扫过，同时维持 2% 的张力来测定。选定 1Hz 的储能模量 (G') 作为卡拉胶分散物所形成的胶体强度。然后凝胶样本以每分钟 5°C 的速率从 10°C 加热到 95°C，同时维持 2% 的张力和 1Hz 的频率，以此取得熔点数据。测定的熔点是一个温度值，在此温度下储能模量和损耗模量 (分别为 G' 和 G") 交叉。测试结果示于表二。

表二

样本	粘度 (cP)	胶凝点 (°C)	熔点 (°C)	胶强度 (Pa)
含 3% kappa 型卡拉胶分散物的水	618.4	40.6	60.3	35,740
含 3% iota 型卡拉胶的分散物的水	93.8	61.2	64.9	976
含 1.5% kappa 型卡拉胶 + 1.5% iota 型 卡拉胶分散物的水	206.6	47.2	70.8	19,800
含 10% 辛烯基丁二酸钠淀粉	3.8	-	-	-

以上对 iota 型卡拉胶和 kappa 型卡拉胶以及膨化剂的粘度、胶凝点、熔点和胶强度的测试结果都是在所需的范围内。表三中详细记载了 iota 型卡拉胶、kappa 型卡拉胶和膨化剂分散物的这些参数的范围。

表三

样本	粘度 (cP)	胶凝点 (℃)	熔点 (℃)	胶强度 (Pa)
3%的 kappa 型卡拉胶在水中的分散物	580-650	38-43	57-64	33,000-38,000
3%的 iota 型卡拉胶在水中的分散物	85-100	58-65	60-69	920-1,100
1.5%kappa 型卡拉胶+1.5%iota 型卡拉胶在水中的分散物	190-220	44-50	67-75	18000-21,000
10%辛烯基丁二酸钠淀粉	3-5	-	-	-

通过具体的实施方式详细描述了本发明，可以理解本发明并不只局限于以上提供的这些发明实施方式的详细说明。并不应该将它视为本发明的限制。对本领域技术人员而言显而易见的修改和其它替代和所有改变或替代品只要不违背本发明的精神都包括在本发明所要保护的范围内。