

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C08L 1/28

C08K 5/092

C08K 5/05

A61K 9/48



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03810720.1

[43] 公开日 2005 年 8 月 10 日

[11] 公开号 CN 1653127A

[22] 申请日 2003.5.12 [21] 申请号 03810720.1

[30] 优先权

[32] 2002.5.13 [33] GB [31] 0210859.5

[86] 国际申请 PCT/GB2003/001996 2003.5.12

[87] 国际公布 WO2003/095548 英 2003.11.20

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.12

[71] 申请人 生物进展技术国际公司

地址 美国乔治亚州

[72] 发明人 V·J·艾尔斯 J·特克

E·Z·诺瓦克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 范 赤 邹雪梅

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 改性聚合物薄膜

[57] 摘要

一种羟丙基甲基纤维素薄膜,其包含由包括有机酸或有机酸的盐,优选乳酸,或醇或醇的盐的增塑剂所增塑的羟丙基甲基纤维素。该膜能安全用于人体消费并发现能用作可吸收的传送胶囊的壁材料,例如包含一定剂量的药物制剂。

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

1. 一种羟丙基甲基纤维素薄膜，其包含由包括有机酸或有机酸的盐的增塑剂所增塑的羟丙基甲基纤维素。
- 5 2. 一种按照权利要求 1 的薄膜，其中增塑剂是羧酸。
3. 一种按照权利要求 2 的薄膜，其中增塑剂包括马来酸、富马酸、己二酸的一种或多种。
4. 一种按照权利要求 3 的薄膜，其中增塑剂包括马来酸。
5. 一种羟丙基甲基纤维素薄膜，其包含由包括有机醇或有机醇的盐的增塑剂所增塑的羟丙基甲基纤维素。
- 10 6. 一种按照权利要求 5 的薄膜，其中增塑剂包括与马来酸、富马酸、己二酸中的一种或多种结合的醇苯甲醇。
7. 一种按照权利要求 6 的薄膜，其中增塑剂包括苯甲醇。
8. 一种按照权利要求 1、2、4、5 或 7 的薄膜，其中增塑剂是以薄膜总重的 5—40 重量%的量存在。
- 15 9. 一种按照权利要求 4 或 7 的薄膜，其包含约 23 重量%的增塑剂和 77 重量%的 HPMC。
10. 一种按照前面任一项权利要求的薄膜，其中薄膜是发泡、膨胀或充气的。
- 20 11. 一种按照前面任一项权利要求的薄膜，其中薄膜具有 50—200 微米之间的厚度。
12. 一种具有封闭壁的传送胶囊，该封闭壁包含根据前面任一项权利要求的薄膜。
13. 一种适于形成胶囊的 HPMC 薄膜的生产方法，包括在薄膜操作而形成胶囊之前和/或之中时，用前面任一项权利要求提到的酸和/或醇处理 HPMC 薄膜。
- 25

改性聚合物薄膜

5 技术领域

本发明涉及一种改性聚合材料薄膜，更具体地为改性纤维素材料羟丙基甲基纤维素（HPMC）薄膜，和该薄膜的应用。

背景技术

羟丙基甲基纤维素是一种合成塑料材料，其是天然存在的聚合物、纤维的
10 改性形式。HPMC 的薄膜（或者薄片或者膜）可以商购并且具有各种各样的用途，包括提出的用作传送胶囊的壁材料，例如，将胶囊设计得可以保留并保护其内含物，直到遇到预定的传送部位或传送条件，在该点胶囊的内含物会释放出来。HPMC 适于人体吸收，因此具有 HPMC 壁的传送胶囊发现了作为可吸收胶囊的潜在用途，例如，其作为基于明胶的胶囊的可能的替代品，用于药物
15 制剂的准确剂量的传送和饮食增补的传送。例如参见 WO97/35537, WO00/27367 和 WO01/03676。

当生产 HPMC 薄膜时，为了给予或提高薄膜的柔韧性，通常用增塑剂处理 HPMC。用作增塑剂的材料包括聚乙二醇（PEG），单丙二醇、甘油和也可以是乙酸甘油酯（其是甘油的醋酸酯）。

20 在制造流延 HPMC 薄膜的典型方法中，HPMC、PEG 和水混合在一起以生产水溶液，如果需要非充气膜，接下来可对溶液进行任选的脱气。然后，将该薄膜以可控的方式加入到传送带的表面，经过为干燥薄膜而进行的加热方式之后，将其加到传送带上以生产所需厚度的流延薄膜。然后，将干燥的薄膜从传送带上移开，并缠绕到分卷机上。

25 本发明关注用于聚合物薄膜、更具体地为 HPMC 薄膜的新的增塑剂材料。

发明内容

本发明的一个方面提供一种羟丙基甲基纤维素薄膜，其包括由包含有机酸、或此种酸的衍生物或盐的增塑剂所增塑的羟丙基甲基纤维素。

本发明的另一个方面提供羟丙基甲基纤维素薄膜，其包括由有机醇、或此
30 种醇的衍生物或盐所增塑的羟丙基甲基纤维素。

适合的有机酸是羧酸，例如单、双、三或四或其它多价的羧酸。

按照本发明包括以下羧酸：

具有 1、2、3 或 4 个羧基的 C1—C6 饱和或不饱和、直链或支链羧酸

包括 β 羟基酸 (BHA' s) 的具有任一 1、2、3、4 羟基/羧基组合的 C1—

5 C6 的羟基酸

环化酸和环化羟基酸

按照本发明包括以下酸的特例：

不饱和羧酸

己二酸

10 fumeric acid

富马酸

马来酸

Propionic acid

饱和羧酸

15 乙酸

丙酸

丁酸

戊酸

己酸

20 羟基酸

α 羟基丁酸

苦杏仁酸

环化酸和环化羟基酸

γ 丁内酯

25 γ 戊内酯

β 丙内酯

本发明的另一个方面提供羟烷基甲基纤维素薄膜，其包含由有机醇、此种醇的衍生物或盐所增塑的羟烷基甲基纤维素。

按照本发明的醇包括 C1—C8 取代或未取代、饱和或不饱和、直链或支链

30 脂肪醇。

按照本发明包括以下醇的实例：

苯甲醇

乙醇

丙醇

5 异丙醇

丁醇，和结构同分异构体

戊醇，和结构同分异构体

己醇，和结构同分异构体

以上酸和醇易于商购，其中的一些被批准可用作药物和食品用途，因此，

10 按照本发明的 HPMC 薄膜的一些形式适用于并被批准可用作食品和药物用途。按照本发明的一些 HPMC 薄膜适于人体吸收。这样，按照本发明的一些 HPMC 薄膜可用作可吸收目的，例如，可吸收传送胶囊的壁材料。

目前按照本发明优选的酸增塑剂为马来酸，富马酸和而后的己二酸是接下来优选使用的。另外，苯甲醇已经为特定的目的显示出良好的特性。

15 因为，非盐形式通常具有好的增塑性，优选增塑剂以酸或醇的形式而不是以酸/醇的盐的形式（尽管包括部分盐在内的如酸/醇的钠和钾盐的盐可以使用，特别是使用缓冲铸塑溶液会较方便）。

酸，尤其是马来酸，和醇，尤其是苯甲醇，也同样发现具有好的增塑性并且能够生产与用传统的增塑剂所制备的 HPMC 薄膜相比具有一定的益处和优势 20 的 HPMC 薄膜。这些益处和优点如下：

a) 该薄膜在更低的温度并且使用更少的能量的情况下，热成型非常容易。

b) 变形的薄膜保持它的形状，即该薄膜没有记忆。

c) 该薄膜容易与自身结合并且可在更低的温度下使用更少的热量和压力 25 的情况下密封。

d) 该薄膜口感好并能具有生津的效果。

e) 该薄膜具有高光表面，改善了成品的外观。

f) 增塑剂可包含一种或多种材料，包括一种或多种酸/醇和/或一种或多种该酸/醇的盐，可能的话与一种或多种其它增塑剂结合使用，如在现有技术 30 中的那些，如聚乙二醇、单丙二醇、甘油和乙酸甘油酯。

增塑剂适于以占薄膜总重量的 2—40 重量%的量存在，特别是占薄膜总重量的约 23 重量%。这样优选的薄膜包含约 23 重量%的马来酸和约 77 重量%的 HPMC。在使用增塑剂的混合物的情况下，按照本发明使用一种酸或醇也能看到好处，特别是马来酸，在更低的水平，如约占薄膜总重的 5 重量%。

- 5 该薄膜可按已知方式包括任选的颜料，如已知食物颜料类型中的如 FD 和 C 黄色 5 号、任选调味料、人造甜味料、纹路等。

使用小袋的空气，如以已知方式在薄膜结构中含空气，可将该薄膜任选地发泡、膨胀或充气。

- 10 单层未发泡薄膜的最小厚度，在实践上是 20 微米，而实践上单层发泡薄膜的最大厚度为 300 微米。

薄膜厚度可按已知方式控制，该薄膜典型的具有 50—200 微米范围内的厚度，例如在 60—130 微米范围内，更优选 70—90 微米。不同厚度的薄膜适于不同的用途。

- 15 薄膜可按一般的传统方式制备，例如，如上所述，本领域技术人员所熟知的方式。

按照本发明的薄膜具有用作传送胶囊的壁材料的特别用途，如上所述，特别是用作可吸收胶囊。其他用途包括，作为可生物降解包装、水溶性小袋、包衣调味料的载体材料（调味料合并入薄膜或薄膜上的包衣）用于包裹药片等。

- 20 在进一步的方面，本发明进一步提供一种传送胶囊，其具有包含按照本发明的羟丙基甲基纤维素薄膜的封闭壁。

这样的传送胶囊可按一般的传统的方式制备，如公开于 WO97/35537、WO00/27367 和 WO01/03676 中的方式。

本发明进一步通过以下实施例举例说明。

实施例

- 25 制备按照本发明的羟丙基甲基纤维素薄膜，其具有以下的重量组成：

羟丙基甲基纤维素 77%

马来酸 23%

该薄膜以一般传统的方式制备。将粉末形式的 HPMC 与马来酸和水混合，并搅拌以制备水溶液。

- 30 HPMC 的流延溶液的组成为 (%w: w) HPMC 10, 水 87, 马来酸 3。该

溶液用真空脱气。然后将溶液投入料斗，其包括一个安装于距移动传送带上表面一小段距离的传送带尾部上的细长的出口狭槽，且狭槽在与传送带的移动方向的垂直方向上从料斗伸出，形成薄膜。薄膜在传送带上通过加热区，在加热区热空气加热薄膜，驱赶水分并干燥薄膜。将所得干燥的流延薄膜从传送带移开并缠绕在分卷机上。干燥薄膜中的水含量约为4重量%，其为结合（非游离）水的形式。干燥薄膜的厚度约120微米。

与用传统的增塑剂制备的薄膜相比该薄膜具备一定的益处和优点。包括下面的：

- a)该薄膜在更低的温度并且使用更少的能量的情况下，热成型非常容易。
- 10 b)变形的薄膜保持它的形状，即该薄膜没有记忆。
- c)该薄膜容易与自身结合并且可在更低的温度下使用更少的热量和压力的情况下密封。
- d)该薄膜口感好并能产生生津的效果。
- e)该薄膜具有高光表面，改进了成品的外观。
- 15 所得薄膜适于人类消耗，并且一个用途是作为可吸收传送胶囊的壁材料，例如含有药物制剂或食品增补的一定剂量的传送胶囊。这种胶囊可用已知技术制备，例如，公开于WO97/35537,WO00/27367和WO01/03676中的方式。