



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109563176 B

(45) 授权公告日 2021.09.28

(21) 申请号 201780047679.1

(22) 申请日 2017.08.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109563176 A

(43) 申请公布日 2019.04.02

(30) 优先权数据
62/378246 2016.08.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.01.31

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/047997 2017.08.22

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/039220 EN 2018.03.01

(73) 专利权人 陶氏环球技术有限责任公司
地址 美国密歇根州

(72) 发明人 O·彼得曼

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51) Int.Cl.
C08B 13/00 (2006.01)
C09D 101/32 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2014171441 A1, 2014.06.19
CN 101724916 A, 2010.06.09
CN 1321085 A, 2001.11.07
CN 107406522 A, 2017.11.28
王如意等. “醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯在制备固体分散体中的应用”. 《中国医药工业杂志》. 2016, 第47卷(第1期), 第111-116页.

审查员 孔繁如

权利要求书1页 说明书14页

(54) 发明名称

邻苯二甲酸乙酸纤维素醚

(57) 摘要

提供邻苯二甲酸乙酸纤维素醚, 其中, 邻苯二甲酰基取代度为0.02至0.25, 邻苯二甲酰基中和度不大于0.5, 乙酰基取代度为0.02至0.40, 并且邻苯二甲酰基和乙酰基的总取代度不大于0.50。所述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚在2°C下在水中的溶解度为至少2.0重量%。

1. 一种邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素, 其中
邻苯二甲酰基取代度为0.02至0.25, 邻苯二甲酰基中和度不大于0.5, 其中所述中和度
 $= [-C(O)-C_6H_4-COO^-] / [-C(O)-C_6H_4-COO^- + -C(O)-C_6H_4-COOH]$, 和
乙酰基取代度为0.07至0.25。
2. 根据权利要求1所述的邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素, 其在2°C下在水中的溶解
度为至少2.0重量%。
3. 根据权利要求1所述的邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素, 其中所述邻苯二甲酰基
取代度为0.04至0.15。
4. 根据权利要求1所述的邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素, 其中至少85wt%的所述
邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素在2°C下能够溶于2.5重量份的所述邻苯二甲酸乙酸羟
丙基甲基纤维素和97.5重量份的水的混合物中。
5. 一种液体组合物, 其包括溶解在水性液体中的至少一种根据权利要求1所述的邻苯二
甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素。
6. 根据权利要求5所述的液体组合物, 其具有低于15°C的温度。
7. 一种液体组合物, 其包括至少一种根据权利要求1所述的邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲
基纤维素和有机稀释剂。
8. 一种包衣剂型的方法, 其包括使根据权利要求5至7中任一项所述的液体组合物与所
述剂型接触的步骤。
9. 一种制造胶囊壳的方法, 其包括使根据权利要求5至7中任一项所述的液体组合物与
浸渍针接触的步骤。
10. 一种包衣剂型, 其中包衣包括至少一种根据权利要求1至4中任一项所述的邻苯二
甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素。
11. 一种聚合物胶囊壳, 其包括至少一种根据权利要求1至4中任一项所述的邻苯二甲
酸乙酸羟丙基甲基纤维素。
12. 一种胶囊, 其包括根据权利要求11所述的胶囊壳, 并且进一步包括药品或营养或食
品补充剂或其组合。
13. 一种固体分散体, 所述固体分散体为至少一种活性成分在至少一种根据权利要求1
至4中任一项所述的邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素中的固体分散体。

邻苯二甲酸乙酸纤维素醚

技术领域

[0001] 本发明涉及新型邻苯二甲酸乙酸纤维素醚及其用于生产胶囊壳或固体药品分散体或用于包衣剂型的用途。

背景技术

[0002] 各种酯化纤维素醚可用于药物领域,如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAP)或琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)。国际专利申请W0 2014/137777公开这类在NaOH或丙酮水溶液中具有低粘度的酯化纤维素醚。

[0003] 一些酯化纤维素醚被称为用于药物剂型的肠溶聚合物。肠溶聚合物是那些在胃的酸性环境中耐溶解的聚合物。用这类聚合物包衣的剂型保护药品免于在酸性环境中失活或降解或防止药品对胃的刺激。

[0004] 有人建议使用HPMCAP以与低溶解度药品形成固体无定形分散体。大量目前已知的药品在水中具有低溶解度,并且因此制备剂型需要复杂的技术。一种已知的方法包含将这类药品与药学上可接受的聚合物如HPMCAP一起溶解在有机溶剂中并且喷雾干燥溶液。HPMCAP旨在降低药品的结晶度,从而使药品溶解所需的活化能降至最小,以及在药品分子周围建立亲水性条件,从而改进药品本身的溶解度以增加其生物利用度,即,它在摄取时由个体体内吸收。

[0005] 国际专利申请W0 2006/082518公开羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸烷基酯聚合物,其邻苯二甲酰基取代度为至少0.05,优选至少0.10,并且烷基取代度为至少0.3,优选至少0.4。HPMCAP聚合物的示例为具有0.09-0.20的邻苯二甲酰基取代度和0.61-0.90的乙酰基取代度。将HPMCAP和药品溶解在甲醇或丙酮中并且喷雾干燥,以在HPMCAP中产生药品的喷雾干燥固体分散体。然而,有机溶剂对于药物或营养用途来说通常是不期望的。此外,有机溶剂的处理增加复杂性。

[0006] H.Kokubo等人公开“纤维素衍生物作为可溶于pH 3.5-4.5和更高的pH值下的新型肠溶包衣剂的开发(Development of Cellulose Derivatives as Novel Enteric Coating Agents Soluble at pH 3.5-4.5 and Higher)”《化学与药学通报(Chem.Pharm.Bull.)》45(8)1350-1353(1997),第45卷第8期。选择羟丙基甲基纤维素(HPMC)作为基础聚合物,以开发用于酸保护的新型肠溶包衣剂,其可在pH约4下溶解。以不同取代度用偏苯三甲酸、邻苯二甲酸、马来酸或琥珀酸改性HPMC。测试偏苯三甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCT)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、马来酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAM)和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)在水中的溶解度,这取决于它们的中和度。正如H.Kokubo等人的文章中所公开的那样,具有未解离形式的羧基的肠溶包衣聚合物在水中具有非常低的溶解度。中和度定义去质子化羧基与去质子化和质子化羧基之和的比率;即,中和度越低,羧基以其未离解形式存在的越多。当通过滴定升高pH时,羧基的中和度增加并且聚合物的水溶性增加。HPMC衍生物的溶解度取决于羧基的类型和它们的取代度,但是当它们的中和度小于0.3时,所有测试的HPMC衍生物都不溶于纯净水。HPMCP级HP-50的

溶解度在中和度至多0.8时甚至不溶于纯净水。遗憾的是,由这类HPMC衍生物生产的具有足够中和度的水溶性的包衣或胶囊不足以在胃中耐溶解,并且不可保护药品免于在酸性环境中失活或降解或防止药品对胃的刺激。

[0007] 因此,人们期望找到新类型的酯化纤维素醚,其即使在低中和度下也是水溶性的。人们甚至更期望找到新类型的酯化纤维素醚,其是水溶性的,但仍然在胃的酸性环境中显示耐溶解。

[0008] 令人惊讶地,已发现可溶于水的新型邻苯二甲酸乙酸纤维素醚,尽管它们的邻苯二甲酰基中的至少一半是未中和的。此外,新型邻苯二甲酸乙酸纤维素醚显示在胃的酸性环境中耐溶解。

发明内容

[0009] 本发明的一个方面是一种邻苯二甲酸乙酸纤维素醚,其中,邻苯二甲酰基取代度为0.02至0.25,邻苯二甲酰基中和度不大于0.5,乙酰基取代度为0.02至0.40,和邻苯二甲酰基和乙酰基的总取代度不大于0.50。

[0010] 本发明的另一个方面是一种液体组合物,其包括溶解在水性稀释剂中的至少一种上述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚。

[0011] 本发明的又另一个方面是一种液体组合物,其包括至少一种上述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚和有机稀释剂。

[0012] 本发明的又另一个方面是一种用于包衣剂型的方法,其包括使上述液体组合物与剂型接触的步骤。

[0013] 本发明的又另一个方面是一种用于制造胶囊壳的方法,其包括使上述液体组合物与浸渍针接触的步骤。

[0014] 本发明的又另一个方面是一种包衣剂型,其中包衣包括至少一种上述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚。

[0015] 本发明的又另一个方面是一种聚合物胶囊壳,其包括至少一种上述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚。

[0016] 本发明的又另一个方面是一种胶囊,其包括上述胶囊壳,并且进一步包括药品或营养或食品补充剂或其组合。

[0017] 本发明的又另一个方面为固体分散体,其为至少一种活性成分在至少一种上述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚中的固体分散体。

具体实施方式

[0018] 令人惊讶地,已经发现,本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚在2°C下在水中的溶解度为至少2.0重量%。在2°C或更低温度下获得仅具有小部分沉降物或在优选的实施例中甚至没有沉降物的澄清或混浊溶液。当制备的溶液的温度增加到15°C或甚至20°C时,不发生沉淀。此外,本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的优选实施例的水溶液在略微升高的温度下胶凝。这使得本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚在各种应用中非常有用,例如用于生产胶囊或用于包衣剂型。下面将更详细地描述本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的优点。

[0019] 邻苯二甲酸乙酸纤维素醚具有纤维素骨架,所述纤维素骨架具有在本发明的上下

文中称为脱水葡萄糖单元的 β -1,4糖苷结合的D-吡喃葡萄糖重复单元。邻苯二甲酸乙酸纤维素醚优选为邻苯二甲酸乙酸烷基纤维素、邻苯二甲酸乙酸羟烷基纤维素或邻苯二甲酸乙酸羟烷基烷基纤维素,更优选邻苯二甲酸乙酸羟烷基甲基纤维素。这意指在本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚中,脱水葡萄糖单元的至少一部分羟基经烷氧基或羟基烷氧基或烷氧基与羟基烷氧基的组合取代。羟基烷氧基典型地为羟基甲氧基、羟基乙氧基和/或羟基丙氧基。羟基乙氧基和/或羟基丙氧基为优选的。典型地,一种或两种羟基烷氧基存在于邻苯二甲酸乙酸纤维素醚中。优选地,存在单一类别的羟基烷氧基,更优选地存在羟基丙氧基。烷氧基典型地为甲氧基、乙氧基和/或丙氧基。甲氧基为优选的。上述定义的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的说明为邻苯二甲酸乙酸烷基纤维素,如邻苯二甲酸乙酸甲基纤维素和邻苯二甲酸乙酸丙基纤维素;邻苯二甲酸乙酸羟烷基纤维素,如邻苯二甲酸乙酸羟乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸羟丙基纤维素和邻苯二甲酸乙酸羟丁基纤维素;和邻苯二甲酸乙酸羟烷基烷基纤维素,如邻苯二甲酸乙酸羟乙基甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸羟甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸乙基羟乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸羟丙基乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸羟丁基甲基纤维素和邻苯二甲酸乙酸羟丁基乙基纤维素;和具有两个或更多个羟烷基的那些,如邻苯二甲酸乙酸羟乙基羟丙基甲基纤维素。最优选地,邻苯二甲酸乙酸纤维素醚为邻苯二甲酸乙酸羟烷基甲基纤维素,如邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素。

[0020] 脱水葡萄糖单元的羟基经羟基烷氧基取代的程度通过羟基烷氧基的摩尔取代度MS(羟基烷氧基)表示。MS(羟基烷氧基)为邻苯二甲酸乙酸纤维素醚中每个脱水葡萄糖单元的羟基烷氧基的平均摩尔数。应理解,在羟烷基化反应期间,结合至纤维素骨架的羟基烷氧基的羟基可进一步通过烷基化剂(例如甲基化剂)和/或羟烷基化剂醚化。关于脱水葡萄糖单元的相同碳原子位置的多个随后的羟烷基化醚化反应产生侧链,其中多个羟基烷氧基通过醚键彼此共价结合,每个侧链作为整体形成纤维素骨架的羟基烷氧基取代基。

[0021] 因此,在MS(羟基烷氧基)的上下文中提到羟基烷氧基时,术语“羟基烷氧基”必须解释为羟基烷氧基取代基的构成单元,其包括单一的羟基烷氧基或如上所述的侧链,其中两个或更多个羟基烷氧基单元通过醚键而彼此共价结合。在此定义内,羟基烷氧基取代基的端羟基是否被进一步烷基化(例如甲基化)不重要;测定MS(羟基烷氧基)包含烷基化的和非烷基化的羟基烷氧基取代基两者。本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚通常具有在0.05至1.00,优选0.08至0.70,更优选0.15至0.60,最优选0.15至0.40,并且特别是0.20至0.40的范围内的羟基烷氧基的摩尔取代度。

[0022] 每个脱水葡萄糖单元经烷氧基(如甲氧基)取代的羟基的平均数被称为烷氧基的取代度,DS(烷氧基)。在上文给出的DS的定义中,术语“经烷氧基取代的羟基”在本发明内解释为不仅包含直接结合到纤维素骨架的碳原子的烷基化羟基,而且包括结合到纤维素骨架的羟基烷氧基取代基的烷基化羟基。根据本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚通常具有在1.0至2.5,优选1.2至2.2,更优选1.6至2.05,并且最优选1.7至2.05的范围内的DS(烷氧基)。

[0023] 最优选地,邻苯二甲酸乙酸纤维素醚为具有在上文所表明的DS(烷氧基)的范围内的DS(甲氧基)并且具有在上文所表明的MS(羟基烷氧基)的范围内的MS(羟基丙氧基)的邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAP)。

[0024] 本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的重要特征为其邻苯二甲酰基的取代度。邻苯二甲酰基的取代度为至少0.02, 优选至少0.03, 更优选至少0.04, 并且最优选至少0.05。邻苯二甲酰基的取代度不大于0.25。在本发明的一些实施例中, 邻苯二甲酰基的取代度至多0.18或至多0.15或甚至仅至多0.10。已经发现本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚在升高的温度下胶凝, 如在实例部分中所述, 这取决于其在水中的浓度。

[0025] 本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚具有0.02至0.40的乙酰基取代度。乙酰基取代度优选为至少0.04, 更优选至少0.05, 并且最优选至少0.07。在本发明的一些实施例中, 乙酰基取代度为至少0.10。邻苯二甲酸乙酸纤维素醚优选具有至多0.35, 更优选至多0.30, 并且最优选至多0.25的乙酰基取代度。

[0026] 邻苯二甲酰基和乙酰基的总取代度不大于0.50, 优选不大于0.45, 更优选不大于0.40, 并且最优选不大于0.35。邻苯二甲酰基和乙酰基的总取代度优选为至少0.10, 更优选至少0.15, 并且在一些实施例中至少0.20。

[0027] 邻苯二甲酸乙酸纤维素醚中邻苯二甲酰基的含量以邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 (Hympromellose phthalate), 《美国药典和国家处方集 (United States Pharmacopia and National Formulary)》, NF 33, 第6701-6702页中的邻苯二甲酰基所述测定。

[0028] 乙酰基的含量以与“琥珀酸乙酸羟丙甲纤维素 (Hympromellose Acetate Succinate), 《美国药典和国家处方集》, NF 29, 第1548至1550页”所述的相同方式测定。

[0029] 邻苯二甲酸乙酸纤维素醚中醚基的含量以与“羟丙甲纤维素 (Hympromellose)”, 《美国药典和国家处方集》, USP 35, 第3467-3469页所述相同方式测定。

[0030] 根据下式, 将通过以上分析获得的醚和酯基的含量转化为单独取代基的DS和MS值。公式可以类比方式用于测定其它纤维素醚酯的取代基的DS和MS。

%纤维素骨架

$$\begin{aligned}
 &= 100 - \left(\% \text{MeO} * \frac{M(\text{OCH}_3) - M(\text{OH})}{M(\text{OCH}_3)} \right) \\
 &- \left(\% \text{HPO} * \frac{M(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3) - M(\text{OH})}{M(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)} \right) \\
 &- \left(\% \text{乙酰基} * \frac{M(\text{COCH}_3) - M(\text{H})}{M(\text{COCH}_3)} \right) \\
 &- \left(\% \text{邻苯二甲酰基} * \frac{M(\text{COC}_6\text{H}_4\text{COOH}) - M(\text{H})}{M(\text{COC}_6\text{H}_4\text{COOH})} \right)
 \end{aligned}$$

[0031]

$$DS(\text{Me}) = \frac{\frac{\% \text{MeO}}{M(\text{OCH}_3)}}{\frac{\% \text{纤维素骨架}}{M(\text{AGU})}}$$

$$MS(\text{HP}) = \frac{\frac{\% \text{HPO}}{M(\text{HPO})}}{\frac{\% \text{纤维素骨架}}{M(\text{AGU})}}$$

DS(邻苯二甲酰基)

$$[0032] \quad DS(\text{邻苯二甲酰基}) = \frac{\frac{\% \text{邻苯二甲酰基}}{M(\text{邻苯二甲酰基})}}{\frac{\% \text{纤维素骨架}}{M(\text{AGU})}}$$

$$DS(\text{乙酰基}) = \frac{\frac{\% \text{乙酰基}}{M(\text{乙酰基})}}{\frac{\% \text{纤维素骨架}}{M(\text{AGU})}}$$

$$M(\text{MeO}) = M(\text{OCH}_3) \\ = 31.03 \text{ Da}$$

$$M(\text{HPO}) = M(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3) \\ = 75.09 \text{ Da}$$

$$M(\text{乙酰基}) = M(\text{COCH}_3) \\ = 43.04 \text{ Da}$$

$$M(\text{邻苯二甲酰基}) = M(\text{COC}_6\text{H}_4\text{COOH}) \\ = 149.13 \text{ Da}$$

$$M(\text{AGU}) = 162.14 \text{ Da} \quad M(\text{OH}) = 17.008 \text{ Da} \quad M(\text{H}) = 1.008 \text{ Da}$$

[0033] 按照惯例,重量百分比为基于纤维素重复单元的总重量(包含所有取代基)的平均重量百分比。甲氧基的含量基于甲氧基(即-OCH₃)的质量报告。羟烷基氧基的含量基于羟烷基氧基(即-O-亚烷基-OH);如羟基丙氧基(即-O-CH₂CH(CH₃)-OH)的质量报告。乙酰基的含量基于乙酰基(即-C(O)CH₃)的质量报告。邻苯二甲酰基的含量基于邻苯二甲酰基(即,-C(O)-C₆H₄-COOH)的质量报告。

[0034] 在本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚中,邻苯二甲酰基中和度不大于0.5,通常不大于0.45,优选不大于0.4,更优选不大于0.3,最优选不大于0.1,并且特别是不大于0.05或甚至不大于0.01。中和度甚至可基本上为零或仅略微高于零,例如至多10⁻³或甚至仅至多10⁻⁴。如本文所用,术语“中和度”定义去质子化羧基与去质子化和质子化羧基之和的比率,即中和度=[-C(O)-C₆H₄-COO⁻]/[-C(O)-C₆H₄-COO⁻+C(O)-C₆H₄-COOH]。

[0035] 中和度可通过滴定进行评价,如由H.Kokubo等人在“纤维素衍生物作为可溶于pH 3.5-4.5和更高的pH值下的新型肠溶包衣剂的开发”《化学与药学通报》45(8)1350-1353(1997),第45卷第8期,第1350页中描述。在中和的邻苯二甲酰基中,反阳离子优选为铵阳离子,如NH₄⁺或碱金属离子,如钠或钾离子,更优选钠离子。

[0036] 令人惊讶地,已发现本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚在2℃下在水中的溶解度为至少2.0重量%,即在2℃下它可以至少2.0重量%水溶液,优选至少3.0重量%溶液,更优选至少5.0重量%水溶液或最优选甚至至少10.0重量%水溶液溶解。一般来说,在2℃的温度下,本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚可以至多20重量%水溶液,或者在最优选的实施例中甚至以至多30重量%水溶液溶解。如本文所用的术语“在2℃下x重量%水溶液”意指在2℃下x g邻苯二甲酸乙酸纤维素醚可溶于(100-x)g水中。

[0037] 当如实例部分中所述测定水溶性时,本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚优选具有

至少85wt%，典型地至少90wt%，更典型地至少95wt%的溶解性，并且在许多情况下，至少99wt%的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚在2℃下可溶于2.5重量份的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚和97.5重量份的水的混合物中。典型地，此溶解度也在2℃下5或10重量份的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚和95或90重量份的水的混合物或甚至在2℃下20重量份的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚和80重量份的水的混合物中观察到。

[0038] 更一般地说，令人惊讶地发现本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚，尽管其邻苯二甲酰基中和度低，但在2℃的温度下可溶于水性液体中，即使当邻苯二甲酸乙酸纤维素醚与水性液体共混时，所述水性液体不增加邻苯二甲酸乙酸纤维素醚中和度多于0.5或以上所列的优选范围，例如当邻苯二甲酸乙酸纤维素醚仅与水，如蒸馏水或去离子水共混时。在2℃下获得没有沉降物的澄清或混浊溶液。

[0039] 此外，已经发现，本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的水溶液在升高的温度下，典型地在25至70℃下，更典型地在30至60℃下胶凝。这使得本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚在各种应用中非常有用，例如用于生产胶囊和用于包衣剂型。甚至当用作生产邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的起始材料的纤维素醚的水溶液不胶凝时，也观察到这些邻苯二甲酸乙酸纤维素醚(如邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAP))在升高的温度下的水溶液的胶凝。例如，本发明的实例说明本发明的胶凝HPMCAP，尽管用作制备它们的起始材料的对应羟丙基甲基纤维素不在很大程度上胶凝。本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的胶凝基于邻苯二甲酸乙酸纤维素醚和水性液体的总重量典型地以2至30重量%，更典型地以5至20重量%的浓度发生。胶凝是可逆的，即在冷却至20℃时，凝胶转变成液体水溶液。

[0040] 其中本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚可溶的水性液体可另外包括次要量的有机液体稀释剂；然而，基于水性液体的总重量，水性液体通常应包括至少80，优选至少85，更优选至少90，并且特别是至少95重量%的水。如本文所用的术语“有机液体稀释剂”意指有机溶剂或两种或更多种有机溶剂的混合物。优选的有机液体稀释剂为具有一个或多个杂原子如氧、氮或卤素如氯的极性有机溶剂。更优选的有机液体稀释剂为醇，例如多官能醇，如丙三醇，或优选地为单官能醇，如甲醇、乙醇、异丙醇或正丙醇；醚，如四氢呋喃；乙酸酯，如乙酸乙酯；卤化烃，如二氯甲烷；或腈，如乙腈。更优选地，有机液体稀释剂具有1至6个，最优选1至4个碳原子。水性液体可包括碱性化合物，但所得邻苯二甲酸乙酸纤维素醚和水性液体的共混物中的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的邻苯二甲酰基中和度不应多于0.50或如上面进一步描述的优选上限。优选水性液体不包括大量碱性化合物。更优选地，水性稀释剂不含有碱性化合物。甚至更优选地，基于水性液体的总重量，水性液体包括80至100%，优选85至100%，更优选90至100%，并且最优选95至100%的水，和0至20%，优选0至15%，更优选0至10%，并且最优选0至5%的有机液体稀释剂。最优选地，水性液体由水，例如去离子水或蒸馏水组成。

[0041] 以20℃下邻苯二甲酸乙酸纤维素醚在0.43wt%NaOH水溶液中的2.0wt%溶液测量，本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的粘度通常为至多200毫帕·秒，优选至多100毫帕·秒，更优选至多50毫帕·秒，并且最优选至多5.0毫帕·秒。以20℃下邻苯二甲酸乙酸纤维素醚在0.43wt%NaOH水溶液中的2.0wt%溶液测量，粘度通常为至少1.2毫帕·秒，更典型地至少1.8毫帕·秒，甚至更典型地至少2.4毫帕·秒并且最典型地至少2.8毫帕·秒。

[0042] 在实例中描述本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的生产细节。生产过程的一些方

面如下所述。本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚可通过酯化纤维素醚来生产,所述纤维素醚如上面进一步描述的烷基纤维素、羟烷基纤维素或羟烷基烷基纤维素。纤维素醚优选具有如上面进一步描述的一个DS(烷氧基)和/或MS(羟基烷氧基)。根据ASTM D2363-79(2006年重新批准)以20℃下2重量%水溶液测量,用作用于酯化的起始材料的纤维素醚通常具有1.2至200毫帕·秒,优选1.8至100毫帕·秒,更优选2.4至50毫帕·秒并且特别是2.8至5.0毫帕·秒的粘度。这类粘度的纤维素醚可通过使较高粘度的纤维素醚经受部分解聚过程获得。部分解聚过程在所属领域中众所周知并且描述于例如欧洲专利申请EP 1,141,029;EP 210,917;EP 1,423,433;以及美国专利第4,316,982号中。或者,可在纤维素醚的生产过程中实现部分解聚,例如通过氧气或氧化剂的存在。

[0043] 纤维素醚与邻苯二甲酸酐和乙酸酐反应。邻苯二甲酸酐和纤维素醚的脱水葡萄糖单元之间的摩尔比通常为至少0.05:1,优选至少0.08:1,更优选至少0.10:1,并且最优选至少0.12:1。邻苯二甲酸酐和纤维素醚的脱水葡萄糖单元之间的摩尔比通常不大于0.30:1,优选不大于0.25:1。乙酸酐和纤维素醚的脱水葡萄糖单元的摩尔比通常为至少0.08:1,优选至少0.10:1,并且更优选至少0.18:1。在本发明的最优选的实施例中,乙酸酐和纤维素醚的脱水葡萄糖单元之间的摩尔比为至少0.25:1。乙酸酐和纤维素醚的脱水葡萄糖单元之间的摩尔比通常为至多0.85:1,优选至多0.80:1,并且更优选至多0.70:1。选择邻苯二甲酸酐和乙酸酐的总量使得邻苯二甲酰基和乙酰基的总取代度不大于0.50。当邻苯二甲酸酐和纤维素醚的脱水葡萄糖单元之间的摩尔比在上面所公开的范围的上限内,典型地所选择的乙酸酐和纤维素醚的脱水葡萄糖单元之间的摩尔比不在上面公开的范围的上限内,反之亦然。

[0044] 用于所述过程的纤维素醚的脱水葡萄糖单元的摩尔数可通过由DS(烷氧基)和MS(羟基烷氧基)计算取代脱水葡萄糖单元的平均分子量,由用作起始材料的纤维素醚的重量来测定。

[0045] 纤维素醚的酯化在作为反应稀释剂的脂肪族羧酸,如乙酸、丙酸或丁酸中进行。反应稀释剂可包括在室温下为液体并且不与纤维素醚反应的少量其它溶剂或稀释剂,如芳香族或脂肪族溶剂,如苯、甲苯、1,4-二恶烷或四氢呋喃;或卤代C₁-C₃衍生物,如二氯甲烷或二氯甲基醚,但脂肪族羧酸的量以反应稀释剂的总重量计通常应多于50%、更优选至少75%并且更优选至少90%。最优选地,反应稀释剂基本上由脂肪族羧酸,更优选地乙酸组成。摩尔比[脂肪族羧酸/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]通常为9.5:1至11:1,优选为10.0:1至10.5:1。

[0046] 酯化反应在酯化催化剂的存在下进行,优选在碱金属羧酸盐,如乙酸钠或乙酸钾存在下进行。摩尔比[碱金属羧酸盐/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]通常为[2.0/1.0]至[3.0/1.0],并且优选为[2.3/1.0]至[2.6/1.0]。

[0047] 酯化的反应温度通常为75℃至95℃,优选80℃至90℃。酯化反应典型地在2.5至4小时内完成。在完成酯化反应之后,邻苯二甲酸乙酸纤维素醚可以已知方式从反应混合物中沉淀,例如如美国专利第4,226,981号、国际专利申请W0 2005/115330、欧洲专利申请EP 0 219 426或国际专利申请W02013/148154中所描述。沉淀的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚典型地在70至100℃的温度下用水性液体洗涤。合适的水性液体如上面进一步描述。

[0048] 本发明的另一个方面是水性组合物,其包括溶解在水性液体中的一种或多种本发

明的上述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚。水性液体如上面进一步描述。本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚可通过将水性组合物冷却至 -2°C 至低于 10°C ，优选 0°C 至低于 8°C ，更优选 0.5°C 至低于 5°C ，并且最优选 0.5°C 至 3°C 的温度而进入水溶液中。基于水性组合物的总重量，水性组合物优选包括至少5wt%，更优选至少10wt%，并且优选至多30wt%，更优选至多20wt%的本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚。

[0049] 包括溶解在水性液体中的本发明的上述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚中的一种或多种的水性组合物可用于制造胶囊，其中液体组合物与浸渍针接触。典型地，温度低于 20°C ，更典型地低于 15°C 或在一些实施例中低于 10°C 的水性组合物与浸渍针接触，所述浸渍针具有比水性组合物更高的温度并且温度至少为 21°C ，更典型地至少 25°C ，并且至多 95°C ，优选至多 80°C 。

[0050] 包括溶解在水性液体中的一种或多种上述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的水性组合物也用于包衣剂型，如片剂、颗粒剂、丸剂、囊片、锭剂、栓剂、阴道栓剂有用或植入式剂型。

[0051] 本发明的另一个方面是液体组合物，其包括有机稀释剂和一种或多种本发明的上述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚。有机稀释剂可在单独或与水混合的液体组合物中存在。优选的有机稀释剂如上面进一步描述。基于液体组合物的总重量，液体组合物优选包括至少5wt%，更优选至少10wt%，并且优选至多30wt%，更优选至多20wt%的本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚。

[0052] 包括如上所述的水性液体或有机稀释剂和一种或多种上述邻苯二甲酸乙酸纤维素醚的本发明的组合物也可用于活性成分的赋形剂体系，并且特别可用于制备用于活性成分的赋形剂体系的中间体，例如肥料、除草剂或杀虫剂，或生物活性成分，如维生素、草药和矿物质补充剂或药品。因此，本发明的组合物优选包括一种或多种活性成分，最优选一种或多种药品。术语“药品”为常规的，表示当施用于动物（尤其是人）时具有有益的预防和/或治疗特性的化合物。在本发明的另一个方面，本发明的组合物用于生产固体分散体，其包括至少一种活性成分（如药品）、至少一种如上所述的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚以及任选地一种或多种佐剂。生产固体分散体的优选方法是通过喷雾干燥。喷雾干燥方法和喷雾干燥设备通常描述于Perry的《化学工程手册 (Chemical Engineers' Handbook)》，第20-54页至第20-57页（第六版，1984）中。或者，本发明的固体分散体可通过以下制备：i) 共混a) 至少一种以上所定义的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚、b) 一种或多种活性成分和c) 一种或多种任选的添加剂，以及ii) 使共物经受挤压。如本文所使用的术语“挤出”包含被称为注射成型、熔体铸造和压缩成型的工艺。用于挤压，优选地熔融挤压包括活性成分（如药品）的组合物的技术为已知的，并且由Joerg Breitenbach, 熔融挤压：从方法到药品传递技术 (Melt extrusion: from process to drug delivery technology), 《欧洲药剂学和生物药剂学杂志 (European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics)》54 (2002) 107-117或欧洲专利申请EP 0 872 233描述。以邻苯二甲酸乙酸纤维素醚a) 和活性成分b) 的总重量计，本发明的固体分散体优选包括a) 20至99.9%，更优选30至98%并且最优选60至95%的如上所述的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚，和b) 优选0.1至80%，更优选2至70%并且最优选5至40%的活性成分b)。基于固体分散体的总重量，邻苯二甲酸乙酸纤维素醚a) 和活性成分b) 的总量优选为至少70%，更优选至少80%，并且最优选至少90%。剩余量（如果有的话）由一种或多种如下所述的佐剂c) 组成。一旦已经形成在至少一种邻苯二甲酸乙酸纤维

素醚中包括至少一种活性成分的固体分散,就可使用几种处理操作,如干燥、造粒和研磨,以促进分散体的掺入剂型中,如股、丸剂、颗粒剂、药丸、片剂、囊片、微粒、胶囊填充物或注射成型胶囊或呈粉末、膜、膏、霜、悬浮液或浆液形式。

[0053] 水性组合物,包括有机稀释剂和本发明的固体分散体的液体组合物可进一步包括任选的佐剂,如着色剂、颜料、遮光剂、调味剂和口味改进剂、抗氧化剂以及其任何组合。

[0054] 现在将在以下实例中详细地描述本发明的一些实施例。

[0055] 实例

[0056] 除非另外指明,否则所有份数和百分比都按重量计。在实例中,使用以下测试程序。

[0057] 醚基和酯基的含量

[0058] 邻苯二甲酸乙酸纤维素醚中醚基的含量以与“羟丙甲纤维素”,《美国药典和国家处方集》,USP 35,第3467-3469页所述相同方式测定。

[0059] 邻苯二甲酰基的含量根据“邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 (Hypromellose phthalate)”,《美国药典和国家处方集》,NF 33,第6701-6702页测定。

[0060] 乙酰基的含量以与“琥珀酸乙酸羟丙甲纤维素”,《美国药典和国家处方集》,NF 29,第1548至1550页”所述的相同方式测定。

[0061] 邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAP) 的水溶性

[0062] 定量测定:将2.5重量份的HPMCAP(基于其干重)添加到温度为2°C的97.5重量份的去离子水中,随后在2°C下搅拌6小时并且在2°C下存储16小时。将称重量的此混合物转移到称重的离心瓶中;将混合物的转移重量记为M1(g)。HPMCAP的转移重量[M2]计算为(混合物的转移重量(g/100g×2.5g))。将混合物在2°C下以5000rpm(2823xg,来自赛默科技(Thermo Scientific)的Biofuge Stratos离心机)离心60分钟。离心后,从液相中取出等分试样并且转移到干燥的称重小瓶中。将转移的等分试样的重量记录为M3(g)。将等分试样在105°C下干燥12小时。在干燥后称重HPMCAP的剩余g并且记录为M4(g)。

[0063] 下表2中的术语“2.5%下水溶性%”表示实际上溶解在2.5重量份的HPMCAP和97.5重量份的去离子水的混合物中的HPMCAP的百分比。它被计算为 $(M4/M2) \times (M1/M3) \times 100$,其对应于

[0064] $(g \text{ 液体等分试样中的HPMCAP} / g \text{ 转移到离心瓶中的HPMCAP}) \times (g \text{ 转移到离心瓶中的混合物} / g \text{ 离心后的液体等分试样}) \times 100$ 。在上面的公式中,“×”代表乘法运算符。

[0065] 定性测定:在0.5°C下通过混合2.0g HPMCAP(基于其干重)与98.0g水并且剧烈搅拌16小时而制备2wt%的HPMCAP与水的混合物。然后将HPMCAP与水的混合物的温度在冰箱中增加至4°C。在4°C时可溶的HPMCAP在2°C时也可溶;在2°C时,溶解度至少与4°C时一样高。HPMCAP的水溶性通过目视检查来确定。如下确定HPMCAP在2°C下在2%下是否为水溶性的。“2%下水溶性-是”意指根据上文程序获得没有沉降物的溶液。“2%下水溶性-否”意指当根据上文程序混合2.0g HPMCAP(以其干重计)与98.0g水时,至少大部分的HPMCAP保持未溶解并且形成沉降物。

[0066] 邻苯二甲酸乙酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAP) 的粘度

[0067] 如在“邻苯二甲酸羟丙甲纤维素”,《美国药典和国家处方集》,NF中所述,制备2.0重量%的HPMCAP在0.43wt%NaOH水溶液中的溶液。根据DIN 51562-1:1999-01(1999年1月)

进行厄布洛德粘度 (Ubbelohde viscosity) 测量。测量在20℃下进行。2.0重量%的HPMCAP在0.43wt%NaOH水溶液中的溶液在下表2中列出为“在0.43%NaOH中的2.0%粘度”。

[0068] 10wt%的HPMCAP在1:1重量的二氯甲烷和甲醇混合物中的溶液通过在室温下于剧烈搅拌下混合10.0g HPMCAP与45.0g二氯甲烷和45.0g甲醇来制备。将混合物在辊式混合器上滚动约24小时。使用商购自德国的贺利氏控股集团 (Heraeus Holding GmbH, Germany) 的 Megafuge 1.0离心机将溶液以2000rpm离心3分钟。根据DIN 51562-1:1999-01 (1999年1月) 进行厄布洛德粘度测量。测量在20℃下进行。

[0069] HPMCAP水溶液的胶凝温度和凝胶强度

[0070] 通过在室温下向水 (温度20-25℃) 中添加对应量的研磨、碾磨和干燥的HPMCAP (考虑到HPMCAP的水含量), 同时用带有3翼 (翼=2cm) 叶片搅拌器的顶置式实验室搅拌器以750rpm搅拌, 生产2wt%、5wt%或10wt%的HPMCAP水溶液。然后将溶液冷却至约1.5℃。在达到1.5℃的温度后, 将溶液以500rpm搅拌120分钟。在表征之前, 每种溶液都存储在冰箱中。

[0071] HPMCAP在水中的溶液的流变学测量用具有杯和夹具固定装置 (CC-25) 的Haake RS600 (赛默飞世尔科技 (Thermo Fisher Scientific)) 流变仪进行。在5至85℃的温度范围内以每分钟1℃的速率加热样品, 其中恒定的应变 (变形) 为2%, 恒定的角频率为2Hz。测量收集率选择为4个数据点/分钟。由流变学测量获得的储能模量 G' 表示溶液的弹性特性, 并且表示当储能模量 G' 高于损耗模量 G'' 时在高温区域中的凝胶强度。

[0072] 将得自振荡测量的获得的储能模量 G' 的数据首先对数化并且归一化为 G' (最小) 为零和 G' (最大) 为100。将线性回归曲线拟合到这些储能模量数据的子集 (5个数据点的增量)。将回归曲线的最陡斜率拟合为切线。此切线与x轴的交点报告为胶凝温度。如何确定胶凝温度的细节在国际专利申请W02015/009796第18和19页上的段落“包括甲基纤维素的水性组合物的胶凝温度的测定 (Determination of the gelation temperature of aqueous compositions comprising methyl cellulose)”中描述。

[0073] 还通过此流变学测量获得在65℃下根据储能模量 G' 的凝胶强度。

[0074] 生产实例1-8和比较例A-F的HPMCAP

[0075] 将700.0g乙酸装入反应器中并且搅拌。然后添加230.0g乙酸钠 (不含水) 和230.0g HPMC (不含水)。HPMC具有1.98的甲氧基取代度 (DS_M), 0.25的羟基丙氧基取代度 (MS_{HP}) 和根据ASTM D2363-79 (2006年重新批准) 以20℃下2%水溶液测量的3.0毫帕·秒的粘度。HPMC的重量平均分子量为约20,000道尔顿。HPMC可以Methocel E3LV优质纤维素醚商购自陶氏化学公司 (The Dow Chemical Company)。进行氮气惰化。在搅拌下将混合物加热至85℃。达到85℃的温度后, 将反应混合物搅拌10分钟。添加如下表1中列出的邻苯二甲酸酐和乙酸酐, 并且使反应混合物反应3.5小时。酯化反应后, 将混合物用318g温度为50℃的去离子水淬灭。然后在搅拌下将2L去离子水 (温度50℃) 添加到反应器中以沉淀HPMCAP。将沉淀的HPMCAP冷却至约50℃并且从反应器中取出。通过使用以5000rpm运行60秒的Ultra-Turrax搅拌器S50-G45施加高剪切混合, 将HPMCAP用1.7L热水 (温度约95℃) 洗涤数次。过滤后, 将滤饼用1.7L热水洗涤数次。将洗涤后的HPMCAP通过真空过滤分离并且在55℃下干燥过夜。

[0076] 表1

(比较) 实例	HPMC		冰乙酸		邻苯二甲酸酐		乙酸酐		乙酸钠	
	g	Mol	g	mol/mol HPMC	g	mol/mol HPMC	g	mol/mol HPMC	g	mol/mol HPMC
1	230	1.14	700	10.3	20.0	0.12	10.0	0.09	230	2.46
2	230	1.14	700	10.3	20.0	0.12	20.0	0.18	230	2.46
3	230	1.14	700	10.3	20.0	0.12	30.0	0.27	230	2.46
4	230	1.14	700	10.3	20.0	0.12	40.0	0.36	230	2.46
5	230	1.14	700	10.3	20.0	0.12	50.0	0.45	230	2.46
6	230	1.14	700	10.3	20.0	0.12	60.0	0.54	230	2.46
7	230	1.14	700	10.3	20.0	0.12	70.0	0.64	230	2.46
8	230	1.14	700	10.3	40.0	0.24	10.0	0.09	230	2.46
A	230	1.14	700	10.3	20.0	0.12	100	0.89	5	2.46
B	230	1.14	700	10.3	20.0	0.12	150	1.33	230	2.46
C	230	1.14	700	10.3	80.0	0.48	50.0	0.45	230	2.46
D	230	1.14	700	10.3	100	0.60	50.0	0.45	230	2.46
E	230	1.14	700	10.3	150	0.90	50.0	0.45	230	2.46
F	230	1.14	700	10.3	100	0.60	100	0.89	230	2.46

[0077]

[0078] 实例1-8和比较例A-F的HPMCAP的特性在下表2中列出。在表2中,缩写具有以下含义:

[0079] $DS_M = DS$ (甲氧基): 甲氧基的取代度;

[0080] $MS_{HP} = MS$ (羟基丙氧基): 羟基丙氧基的摩尔取代度;

[0081] $DS_{ac} =$ 乙酰基的取代度;

[0082] $DS_{Ph} =$ 邻苯二甲酰基的取代度。

[0083] 下表2中的结果说明实例1-8的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚可溶于水,但比较例A-F的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚不溶于水或不充分溶于水。此外,实例1-8的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚可溶于一些极性溶剂,如二氯甲烷和甲醇的混合物中。即使在10wt%溶液中,粘度也低,类似于比较例A的粘度。

[0084] HPMCAP水溶液的加热

[0085] 如上文段落“水溶性”、“定性测定”中所述,制备2wt%HPMCAP的水溶液。随后将混合物逐渐加热,将其在40°C下保存1小时,然后在50°C下保存1小时,然后在60°C下保持1小时,然后在70°C下保持1小时,并且然后在80°C下保存1小时。目视检查温度增加对溶液的影响。结果在下表3中列出。

[0086] 仅评估加热的实例1-8的水溶液。由于水溶性不足和沉降物形成,未评估比较例。

[0087] 表2

[0088]

(比较) 实例	甲氧基 (%)	羟基 丙氧基 (%)	乙酰基 (%)	邻苯二甲酰基 (%)	DS _{ac}	DS _{Ph}	2.5% 下水溶性 %(定量)	2%下 水溶性(定 性)	0.43% NaOH 中 的 2%粘 度 [毫帕·秒]	有机溶剂 中的 10 wt%溶胶 粘度 (毫帕·秒)
1	27.9	8.6	0.8	3.7	0.04	0.05	98	是 ¹⁾	4.1	76*
2	28.6	8.8	1.3	4.1	0.07	0.06	100	是 ¹⁾	3.9	74*
3	28.3	8.8	1.7	4.6	0.09	0.07	99	是 ¹⁾	3.8	82*
4	28.0	8.3	2.4	5.2	0.12	0.08	99	是 ¹⁾	3.7	114*
5	27.5	8.2	3.0	5.7	0.16	0.09	99	是 ¹⁾	3.6	176*
6	27.1	8.1	3.8	6.2	0.20	0.09	98	是 ²⁾	3.4	152*
7	26.7	8.0	4.5	6.6	0.22	0.10	83	是 ²⁾	3.3	139*
8	28	8.4	0.7	7.1	0.04	0.11	97	是 ¹⁾	3.8	63*
A	25.3	7.5	8.8	6.0	0.49	0.10	56	否 ³⁾	3.0	105**
B	24.8	7.4	11.6	5.3	0.66	0.09	56	否 ³⁾	2.9	17.1**
C	22.9	6.8	2.2	21.2	0.14	0.38	3	否 ³⁾	2.9	20.3**
D	22.1	6.6	1.9	24.4	0.12	0.45	2	否 ³⁾	2.9	11.7**
E	20.5	6.1	1.5	29.7	0.10	0.59	2	否 ³⁾	2.8	8.9**
F	22.0	6.5	6.1	20.1	0.39	0.37	3	否 ³⁾	2.8	8.8**

[0089] ¹⁾澄清溶液 ²⁾略微混浊 ³⁾形成沉降物

[0090] *有机溶剂为1:1二氯甲烷/甲醇 **有机溶剂为丙酮

[0091] 表3

[0092]

(比较)实例	1小时后 40°C下	1小时后 50°C下	1小时后 60°C下	1小时后 70°C下	1小时后 80°C下
1	澄清溶液	乳状、极微胶凝	乳白色、凝固、流动	乳白色、凝固、脱水收缩	形成容易分开的塞；在液体中
2	略微乳状溶液	乳状、非常柔软的凝胶、流动	乳状、柔软的凝胶、流动	乳状、柔软的凝胶、流动；脱水收缩	液体中形成容易分开的塞
3	略微乳状溶液	乳状、非常柔软的凝胶、不流动	乳状、柔软的凝胶；不流动	乳状、柔软的凝胶；不流动、脱水收缩	水性液体中形成塞
4	略微乳状溶液	乳状、混浊；形成凝胶；当小瓶倒置时凝胶不流动	乳状、混浊；形成凝胶；当小瓶倒置时凝胶不流动	水性液体中收缩、白色、中等硬的塞	分离液体中收缩、白色、相对较硬的塞
5	略微乳状、混浊；略微胶凝、流动良好	乳状、混浊；形成柔软的凝胶；当小瓶倒置时凝胶不流动	乳状、混浊；形成柔软的凝胶；当小瓶倒置时不流动	水性液体中收缩、白色、中等硬的塞	分离液体中收缩、白色、相对较硬的塞
6	乳状、混浊；柔软的凝胶	乳状、混浊；柔软的凝胶；当小瓶倒置时凝胶不流动	乳白色、柔软的塞；脱水收缩	水性液体中收缩、白色、中等硬的塞	分离液体中收缩、白色、相当硬的塞
7	乳状、混浊；几乎没有胶凝；流动良好	乳状、混浊、形成薄片、脱水收缩	水性液体中柔软、白色塞	液体中收缩、白色、不是很硬的塞	收缩、白色、相对较硬的塞
8	乳状溶液	乳状、白色、水样	乳状、白色、非常大的薄片	乳状、白色、非常大的薄片	大的、凝聚成塞的白色薄片

[0093] 胶凝

[0094] 本发明的HPMCAP的水溶液在升高的温度下，通常在25至70°C下，更典型地在30至60°C下胶凝。本发明的HPMCAP的水溶液甚至在低至2wt%的浓度下胶凝。非常令人惊讶的是，邻苯二甲酸乙酸纤维素醚胶凝，尽管它们的酯取代度低。用作用于制备HPMCAP的起始材料的HPMC在2wt%的浓度下不凝胶。Methocel E3 LV优质纤维素醚在水中的2wt%溶液在加热至65°C后不形成凝胶，但仅絮凝。

[0095] 进行流变学测量以根据65°C下实例1、2、4和5的HPMCAP在水中的2wt%、5wt%和/或10wt%溶液的储能模量G'测量胶凝温度和凝胶强度，如上面进一步描述。结果在下表4中列出。

[0096] 表4

实例	在水中的 Wt% HPMCAP	胶凝温度, °C	在 65°C 下的凝胶强度 G', Pa
1	2	51	39
1	5	47	1014
1	10	45	4685
2	2	49	76
2	5	44	1633
4	2	43	173
4	5	37	3236
4	10	32	10340
5	2	42	191
5	5	34	3921
5	10	29	16990
Methocel E3 LV 优质 纤维素醚	2	55	0.6*
	5	63	2
	10	58	73

[0098] *没有显著胶凝, 仅絮凝

[0099] HPMCAP的肠溶性

[0100] 为了测试HPMCAP在胃中的溶解度, 将呈1wt%浓度的粉末形式的HPMCAP在37°C的温度下于0.1N HCl中搅拌2小时以模拟胃液。

[0101] 为了测试HPMCAP在肠或结肠中的溶解度, 将呈1wt%浓度的粉末形式的HPMCAP在温度为37°C并且pH分别为3.0; 4.0; 4.5; 5.0; 5.5; 6.0或6.8的McIlvaine缓冲溶液(含有单磷酸二钠和柠檬酸)中搅拌。

[0102] 结果在下表5中列出。

[0103] 表5

实例	0.1 M HCl		McIlvaine 缓冲液					
	液体	HPMCAP	pH 6.8	pH 6.0	pH 5.5	pH 5.0	pH 4.0	pH 3.0
1	st	o	-	-	-	-	-	x
2	st	x	-	-	-	-	x	x
3	t	x	-	-	-	o	x	x
4	c	x	o	-	-	略微 o	x	x
5	c	x	o	-	-	略微 o	x	x
6	c	x	o	o	o	略微 o	x	x
7	c	x	o	o	o	x	x	x
8	t	x	-	-	o	略微 o	x	x

[0105] st: 略微混浊 t: 混浊 c: 澄清

[0106] o: 溶胀 x: 不溶 -: 溶解

[0107] 上文表5中的结果说明, 本发明的邻苯二甲酸乙酸纤维素醚不仅为水溶性的(参见上文表2), 而且它们也显示肠溶性, 即它们显示在胃的酸性环境中耐溶解但在肠或结肠中可溶。