



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102482358 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 10

(21) 申请号 201080038106. 0

A61K 47/38 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 08. 30

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

2009-202246 2009. 09. 02 JP

JP 10-287701 A, 1998. 10. 27,

JP 2002-207030 A, 2002. 07. 26,

CN 1216464 A, 1999. 05. 12,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 02. 27

审查员 李爽娜

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2010/064690 2010. 08. 30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/027729 JA 2011. 03. 10

(73) 专利权人 日本曹达株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 增江佑介

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

公司 11227

代理人 金世煜 苗莹

(51) Int. Cl.

C08B 11/08 (2006. 01)

A61K 9/08 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

羟丙基纤维素粒子

(57) 摘要

本发明提供含有50~100重量%粒径在大于150 μm且355 μm以下范围的粒子的羟丙基纤维素粒子。

1. 一种羟丙基纤维素粒子,其特征在于,其溶解于水、有机溶剂而使用,不形成粉团状、不易产生不溶物、并且在水中迅速地溶解,含有 100 重量%的粒径在大于 $250\ \mu\text{m}$ 且小于等于 $355\ \mu\text{m}$ 范围的粒子,

羟丙基的含量为 53.4 ~ 77.5 重量%,并且,其 2%水溶液在 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的粘度为 $100\sim 5000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 的范围。

2. 一种羟丙基纤维素粒子,其特征在于,其溶解于水、有机溶剂而使用,不形成粉团状、不易产生不溶物、并且在水中迅速地溶解,含有 100 重量%的粒径在大于 $180\ \mu\text{m}$ 且小于等于 $250\ \mu\text{m}$ 范围的粒子,

羟丙基的含量为 53.4 ~ 77.5 重量%,并且,其 2%水溶液在 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的粘度为 $100\sim 5000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 的范围。

羟丙基纤维素粒子

技术领域

[0001] 本发明涉及羟丙基纤维素粒子。更详细而言,本发明涉及溶解于水、有机溶剂中而使用的羟丙基纤维素粒子。

[0002] 本申请基于 2009 年 9 月 2 日在日本申请的特愿 2009-202246 号要求优先权,并将其内容援引于此。

背景技术

[0003] 羟丙基纤维素是使环氧丙烷与纤维素反应而得的羟基醚。羟丙基纤维素可用作添加于药品的颗粒剂、片剂等固体制剂中的粘合剂、成形基材,可用作用于制造陶瓷的粘合剂,可用作膜、包衣剂,或者可用作食品添加剂、增稠剂、稳定化剂、凝胶化剂、糊剂、乳化剂、分散剂、胶粘剂等。

[0004] 羟丙基纤维素通常以粒状提供。作为粒状羟丙基纤维素,例如,专利文献 1 公开了在贴剂的胶粘层中使用的、粒径为 $1 \sim 150 \mu\text{m}$ 的羟丙基纤维素粒子。另外,专利文献 2、专利文献 3 记载了在固体制剂中使用的、利用干式激光衍射法测定的体积平均粒径为 $25 \mu\text{m}$ 以下的低取代度羟丙基纤维素粒子。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献 1 :日本特开平 6-199660 号公报

[0008] 专利文献 2 :日本特开 2001-200001 号公报

[0009] 专利文献 3 :日本特开 2001-322927 号公报

[0010] 专利文献 4 :日本特开 2002-207030 号公报

发明内容

[0011] 上述专利文献公开的、小粒径的羟丙基纤维素粒子放入水中时,常常出现成为粉团状态、产生不溶物的情况。

[0012] 本发明的目的在于提供不形成粉团状、不易产生不溶物、并且在水中迅速地溶解的羟丙基纤维素粒子。

[0013] 本发明人为了解决上述课题进行了深入研究,结果发现若使用具有特定粒度分布的羟丙基纤维素粒子,则在水中的溶解性提高。本发明基于上述见解通过进一步研究而完成。

[0014] 即,本发明包括以下方式。

[0015] (1)一种羟丙基纤维素粒子,含有 $50 \sim 100$ 重量%的粒径在大于 $150 \mu\text{m}$ 且小于等于 $355 \mu\text{m}$ 范围的粒子。

[0016] (2)根据(1)所述的羟丙基纤维素粒子,其特征在于,所述羟丙基纤维素粒子含有 100 重量%的粒径在大于 $150 \mu\text{m}$ 且小于等于 $355 \mu\text{m}$ 范围的粒子。

[0017] (3)一种羟丙基纤维素粒子,含有 $50 \sim 100$ 重量%的粒径在大于 $250 \mu\text{m}$ 且小于等

于 355 μm 范围的粒子。

[0018] (4) 根据(3)所述的羟丙基纤维素粒子,其特征在於,所述羟丙基纤维素粒子含有 100 重量%的粒径在大于 250 μm 且小于等于 355 μm 范围的粒子。

[0019] (5)一种羟丙基纤维素粒子,含有 50 ~ 100 重量%的粒径在大于 180 μm 且小于等于 250 μm 范围的粒子。

[0020] (6) 根据(5)所述的羟丙基纤维素粒子,其特征在於,所述羟丙基纤维素粒子含有 100 重量%的粒径在大于 180 μm 且小于等于 250 μm 范围的粒子。

[0021] (7) 根据(1)、(3)和(5)中任一项所述的羟丙基纤维素粒子,其中,羟丙基的含量为 53.4 ~ 77.5 重量%,并且,其 2% 水溶液在 20 $^{\circ}\text{C}$ 的粘度为 100 ~ 5000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 的范围。

[0022] 本发明的羟丙基纤维素粒子放入水中时,不形成粉团状态,不易产生不溶物,在水中迅速地溶解。

[0023] 可使本发明的羟丙基纤维素粒子溶解于水、有机溶剂中而实现溶液的粘度调节、凝胶化和稳定化。

具体实施方式

[0024] 对于本发明的羟丙基纤维素粒子,粒径在大于 150 μm 且小于等于 355 μm 范围内的粒子为全部粒子的 50 ~ 100 重量%、优选为 80 ~ 100 重量%、更优选为 100 重量%。

[0025] 另外,对于本发明的优选的羟丙基纤维素粒子,粒径在大于 250 μm 且小于等于 355 μm 范围内的粒子为全部粒子的 50 ~ 100 重量%、优选为 70 ~ 100 重量%、更优选为 100 重量%。

[0026] 进而,优选本发明的羟丙基纤维素粒子是粒径在 150 μm 以下范围内的粒子为全部粒子的 20 重量%以下。另外,优选本发明的羟丙基纤维素粒子是粒径在 250 μm 以下范围内的粒子为全部粒子的 30 重量%以下。

[0027] 具有这种粒度分布的羟丙基纤维素粒子放入水中时,不形成粉团状态,不易产生不溶物,在水中迅速地溶解。

[0028] 应予说明,本发明中的粒度分布是使用 150 μm 筛、180 μm 筛、250 μm 筛、355 μm 和 500 μm 筛分级、由各自的筛下量和筛上量算出的。

[0029] 羟丙基纤维素例如是通过使氢氧化钠与原料纤维素作用得到碱性纤维素、然后使碱性纤维素与环氧丙烷进行取代反应而得到。通过该取代反应,将纤维素的葡萄糖环单元中的 -OH 基的一部分或者全部取代之为 $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_m-\text{H}$ 基。在此, m 为 1 以上的自然数。通过在取代反应后向反应液中加入乙酸、盐酸等酸中和氢氧化钠,然后精制、造粒、分级从而可得到羟丙基纤维素粒子。造粒方法没有特别的限制。例如可举出粉碎、喷雾干燥、晶析等方法。

[0030] 以形成上述粒度分布的方式将如上所述制得的原末分级。作为分级方法,例如可举出过筛、离心分级、重力分级等方法,其中,优选为过筛。

[0031] 本发明的羟丙基纤维素粒子的羟丙基 $-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_m-\text{H}$ 的含量优选在 53.4 ~ 77.5 重量%的范围,更优选在 62 ~ 77.5 重量%的范围。若羟丙基的含量在该范围,则易于得到在水中的不溶解部分少的羟丙基纤维素粒子。应予说明,羟丙基的含量可基于 USP24 (美国药典)所采用的方法、专利文献 4 所述的方法而求出。

[0032] 本发明的羟丙基纤维素粒子的 2% 水溶液在 20 °C 时的粘度优选在 100 ~ 5000mPa·s 的范围,更优选在 150 ~ 4000mPa·s 的范围。粘度为表示羟丙基纤维素的聚合度的指标。若粘度在上述范围,则能够以少量的添加而容易地获得目标物性。

[0033] 本发明的羟丙基纤维素粒子可用作添加于颗粒剂、片剂等固体制剂中的粘合剂、成形基材,可作用于制造陶瓷的粘合剂,可用作膜、包衣剂,除此以外,可用作粘度调节剂、分散剂、胶粘剂等。其中,本发明的羟丙基纤维素粒子优选使其溶解在水、有机溶剂中而加以使用的方式。例如,优选作为食品添加剂、增稠剂、稳定化剂、凝胶化剂、糊剂、乳化剂、分散剂、胶粘剂等使用。

[0034] 实施例

[0035] 接下来,示出实施例,进一步对本发明进行详细地说明。应予说明,本发明并不限于这些实施例。

[0036] 实施例 1

[0037] 充分混合羟丙基纤维素粒子(CELNY M、日本曹达株式会社制) 2g 和右旋糖 2g,得到试样。羟丙基纤维素粒子含有 42 重量% 的大于 150 μm 且小于等于 350 μm 的粒子。将室温的蒸馏水 396g 放入 500ml 高型烧杯,静置。向其中添加试样。添加后,在磁力搅拌器(AMG-H 型、ASH 公司制)中利用八边形转子、在搅拌强度刻度 4 搅拌约 10 秒钟。然后,将搅拌强度刻度降至 2,搅拌 15 分钟。目测观察烧杯中的试样的溶解状态。结果,观察到表面出现粉团、底部存在不溶物,但是仍为在使用上可接受的程度。

[0038] 实施例 2 ~ 实施例 4、比较例 1 ~ 3

[0039] (羟丙基纤维素粒子的制备)

[0040] 按照如下方式制备羟丙基纤维素粒子。用切碎机粉碎羟丙基纤维素(2% 水溶液的 20°C 的粘度为 352 ~ 414mPa·s) 的片材,得到原料粉末。用 150 μm 筛、180 μm 筛、250 μm 筛、355 μm 筛和 500 μm 筛将其分级,分别得到粒径在大于 355 μm 且小于等于 500 μm 范围内的粒子、粒径在大于 150 μm 且小于等于 180 μm 范围内的粒子、粒径在大于 180 μm 且小于等于 250 μm 范围内的粒子、粒径在大于 250 μm 且小于等于 355 μm 范围内的粒子、粒径在大于 150 μm 且小于等于 355 μm 范围内的粒子以及粒径在 150 μm 以下范围内的粒子,用与实施例 1 相同的方法进行溶解试验(实施例 2 ~ 4、比较例 1 ~ 3)。将结果示于表 1。

[0041] [表 1]

[0042]

	粒径范围 (μm)	溶解状况		
		刚刚添加水后	开始搅拌时	搅拌15分钟后
实施例 2	大于 $150\mu\text{m}$ 且小于等于 $355\mu\text{m}$	即使渗透也未沉淀 浮在表面	存在小的粉团 不久就分散了	极少有不溶物 基本溶解
实施例 3	大于 $250\mu\text{m}$ 且小于等于 $355\mu\text{m}$	立刻渗透, 沉淀	未形成粉团 充分分散	极少有不溶物 基本溶解
实施例 4	大于 $180\mu\text{m}$ 且小于等于 $250\mu\text{m}$	渗透, 沉淀	未形成粉团 充分分散	有少许不溶物 基本溶解
比较例 1	大于 $150\mu\text{m}$ 且小于等于 $180\mu\text{m}$	未沉淀	未形成粉团 分散	表面存在1cm左右的 不溶物
比较例 2	$150\mu\text{m}$ 以下	分散性差	出现小的粉团 在搅拌中心部有 未分散的部分	表面出现2cm多的大粉团 底部无不溶物
比较例 3	大于 $355\mu\text{m}$ 且小于等于 $500\mu\text{m}$	渗透、沉淀	未形成粉团, 分散	不溶物多

[0043] 产业上的可利用性

[0044] 本发明的羟丙基纤维素粒子放入水中时不形成粉团状态, 不易产生不溶物, 在水中迅速溶解, 因此, 可使本发明的羟丙基纤维素粒子溶解在水、有机溶剂中而实现溶液的粘度调节、凝胶化以及稳定化, 在产业上有用。