



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 103459430 B

(45)授权公告日 2016.08.17

(21)申请号 201280015844.2

(22)申请日 2012.03.29

(30)优先权数据

61/472,225 2011.04.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.09.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/031111 2012.03.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/138532 EN 2012.10.11

(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 Y.M. 戈尔拉科-多特 J. 赫曼斯

M. 格罗斯图克

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51)Int.Cl.

C08B 11/20(2006.01)

C08L 1/28(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

C08J 3/12(2006.01)

(56)对比文件

CN 1311259 A,2001.09.05,

GB 2262527 A,1993.06.23,

EP 0384046 A1,1990.08.29,

CN 1311258 A,2001.09.05,

US 2008/0039621 A,2008.02.14,

CN 101243131 A,2008.08.13,

审查员 王健

权利要求书1页 说明书12页 附图1页

(54)发明名称

生产具有高堆积密度和良好流动性的纤维
素衍生物的方法

(57)摘要

通过研磨和干燥湿纤维素衍生物的方法获得微粒纤维素衍生物,其中该方法包括以下步骤:A)提供一种含湿量为60—95%的纤维素衍生物,其基于含湿纤维素衍生物的总重量,B)在气体吹扫冲击研磨机中研磨和部分干燥该含湿纤维素衍生物;并且C)使该研磨和部分干燥的纤维素衍生物与额外量的干燥气体在气体吹扫冲击研磨机外接触。获得的微粒纤维素衍生物具有较高的松装堆积密度和良好的流动性。

1. 一种通过研磨和干燥含湿纤维素衍生物生产微粒纤维素衍生物的方法,其包含以下步骤:

A)提供一种含湿量为60—95%的纤维素衍生物,其基于含湿纤维素衍生物的总重量,

B)在气体吹扫冲击研磨机中研磨和部分干燥该含湿纤维素衍生物;并且

C)使该研磨和部分干燥的纤维素衍生物与额外量的干燥气体在气体吹扫冲击研磨机外部接触,

其中所述当纤维素衍生物与作为额外量的干燥气体的第二气体流体在气体吹扫冲击研磨机外部接触时,纤维素衍生物悬浮在离开气体吹扫冲击研磨机的气体流体的全部或者至少一部分中;

其中经滑动阀门将用于干燥纤维素衍生物的气体流体分成两个流体,其中将第一气体流体进料到气体吹扫冲击研磨机和将第二流体与离开冲击研磨机中的研磨的并部分干燥的纤维素衍生物接触,从而使得当该纤维素衍生物与第二气体流体接触时,该纤维素衍生物悬浮在离开气体吹扫冲击研磨机的气体流体的全部或者至少一部分中;

其中所述纤维素衍生物是纤维素醚,所述纤维素醚是羧甲基纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基羟丙基纤维素或烷氧基羟乙基羟丙基纤维素,其中所述烷氧基羟乙基羟丙基纤维素中的烷氧基是直链或支链的且包含2-8个碳原子。

2. 权利要求1的方法,其中步骤B)中气体吹扫冲击研磨机中气体流量与步骤C)中额外量的干燥气体的流量之比为1:10—8:1。

3. 权利要求1的方法,其中

在步骤B)中,将含湿纤维素衍生物和气体以52—67m³/kg纤维素衍生物的比率进料到气体吹扫冲击研磨机中,基于纤维素衍生物的干重,和/或

在步骤C)中,将额外量的干燥气体与纤维素衍生物以25—150m³/kg纤维素衍生物的比率接触,其基于纤维素衍生物的干重。

4. 权利要求1的方法,其中该生产的微粒纤维素衍生物具有的中值等同投影圆直径(EQPC)为小于140微米。

5. 权利要求1的方法,其中该生产的微粒纤维素衍生物具有的松装堆积密度为至少0.40g/cm³。

6. 权利要求1的方法,其中该生产的微粒纤维素衍生物的卡尔指数为30.0或更小。

7. 权利要求1的方法,其中该生产的微粒纤维素衍生物的起始溶解温度为至少61.5℃。

生产具有高堆积密度和良好流动性的纤维素衍生物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种生产微粒纤维素衍生物的方法,以及涉及一种具有良好流动性和任选高起始溶解温度的微粒纤维素衍生物。

背景技术

[0002] 纤维素衍生物在工业上非常重要,并且用于多种技术领域和多种不同终端应用中,例如个人护理或制药工业,农业应用和建筑或石油工业。它们的制备、性质和应用描述于例如Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry,第5版,(1986年),第A5卷,第461-488页,VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim或在“Methoden der organischen Chemie”(有机化学方法),第4版(1987),第E20卷,Makromolekulare Stoffe,部分第3卷,第2048-2076页,Georg Thieme Verlag, Stuttgart中。

[0003] 已经发现水溶性纤维素衍生物具有广泛用途。这些水溶性纤维素衍生物可以方便地作为微粒干燥材料,然后再溶于水中用于该水溶性纤维素衍生物所需的最终用途。不幸地是,一些水溶性纤维素衍生物难以溶解于水中,这是由于第一颗粒与水接触立即溶胀并彼此粘合在一起,形成胶状屏障从而屏蔽剩余颗粒进行水合作用。水溶性纤维素衍生物的上述凝胶阻隔性能对于水溶性纤维素衍生物的这些应用是一个值得注意的缺点,该水溶性纤维素衍生物包括微粒水溶性纤维素衍生物的溶液例如在含水体系中的纤维素醚。该凝胶阻隔性能作为“块”成型是可见的,其需要很长的时间完成溶解。为了克服该凝胶阻隔性能或形成块,将纤维素衍生物分散在热水中,通常高于约80℃。在搅拌期间,将分散体冷却,则出现纤维素衍生物溶解。在特定温度下,该纤维素衍生物开始溶解并增加粘度。描述溶解性能的特性温度是起始溶解温度,且可以达到最大溶解速率的温度。该所谓的热/冷水溶解技术运用了水溶性纤维素衍生物例如纤维素醚通常不溶于热水但是可溶于冷水的事实,其取决于取代的类型和程度。不幸地是,该热/冷水溶解技术对于必须制备纤维素衍生物水溶液来说相当耗时。由于将该纤维素衍生物溶于水中需要对该水溶性纤维素衍生物的热分散体进行较少的冷却,因此非常需要提供具有高起始溶解温度的水溶性纤维素衍生物。

[0004] 纤维素衍生物,特别是水溶性纤维素衍生物的另一个重要用途是将它们作为赋形剂用于缓释剂型中。将缓释剂型设计成将有限量的化合物经过较长时间释放进入水性环境中。已知缓释药物剂型包含药物或维生素,其通过聚合物基体控制释放速率。因为缓释的药物剂型提供在单次用药的情况下持久递送药剂而不会过量给药的方法,所以缓释的药物剂型是所需要的。美国专利号4,734,285公开了通过将细粒级羟丙基甲基纤维素醚组合物作为赋形剂用于固体片剂,可以延长活性组合物从固体片剂中释放。该羟丙基甲基纤维素醚的粒径非常小,以致于至少90wt%的纤维素醚颗粒可以通过100目筛(149微米筛孔尺寸),并且优选至少97wt%纤维素醚颗粒可以通过140目筛(105微米筛孔尺寸)以获得较长的释放分布。虽然该羟丙基甲基纤维素醚颗粒提供了优异的从片剂中释放的分布分布,但是已知这些尺寸非常小的颗粒流动性较差。这些纤维素醚颗粒较差的流动性导致在生产剂型例如片剂中出现问题。这些问题包括在片剂重量中或片剂到片剂之间的片剂抗碎强度可变性增加

或进入每种剂型中活性成分的量发生变化。颗粒的流动性差也可以导致粉末层在工艺设备例如储存容器和压片进料斗中压实。

[0005] 国际专利申请公开号W02008/127794解决了美国专利号4,734,285公开的羟丙基甲基纤维素醚流动性较差。W02008/127794公开了一种粒状材料,其平均粒径为150-800微米,松装堆积密度为0.1-0.35g/cm³,且该粒状材料的主要组分是纤维素衍生物。该粒状材料是可用于缓释剂型的赋形剂,特别是用于直接压片法的赋形剂,这是由于该粒状材料的良好流动性和良好压实性导致强劲、较硬的片剂,在片剂与片剂之间物理性能有较小易变,以及活性组分的缓释的可再现动力学。不幸地是,已经发现当将该粒状材料与活性成分共混时,低密度的粒状材料可能引起一些问题。由于粒状材料密度较低,通常必须降低混合器中粒状材料和活性材料的共混物重量以避免其溢出混合器,其可以降低混合器的通过量。同时,配方设计师必须预压缩粒状材料和活性成分的共混物以使其能够填充具有目标片剂重量的片剂模头。

[0006] 因此,特别需要提供具有良好流动性和相当高松装堆积密度的纤维素衍生物。

[0007] 因此,本发明的目的是寻找一种提高微粒形式纤维素衍生物流动性或起始溶解温度的方式。因此,优选本发明的目的是寻找一种提高微粒形式纤维素衍生物流动性和起始溶解温度的方式。本发明另一优选目的是寻找一种提高微粒形式纤维素衍生物流动性和/或起始溶解温度的方式,以这样的方式可以使微粒纤维素衍生物具有相当高的松装堆积密度。

[0008] 令人惊讶地是,已经发现通过一种新的用于研磨和干燥含湿纤维素衍生物的方法,可以提高微粒形式纤维素衍生物的流动性和/或起始溶解温度。本领域已知多种干燥-研磨含湿纤维素衍生物的方法,例如公开于专利申请GB2262527A;EP0824107A2;EP-B0370447(相当于美国专利号4,979,681);W096/00748A1;EP1127895A1(相当于US2001/034441)和EP0954536A1(相当于美国专利号6,320,043),但是这些参考内容中均没有解决提高颗粒形式纤维素衍生物起始溶解温度的问题,或提供纤维素衍生物具有良好流动性的证据。

发明内容

[0009] 本发明的一个方面是一种通过研磨和干燥含湿纤维素衍生物生产微粒状纤维素衍生物的方法,其中该方法包括以下步骤:步骤A)提供含湿量为60-95%的纤维素衍生物,基于含湿纤维素衍生物的总重量,B)在气体吹扫冲击研磨机中研磨和部分干燥含湿纤维素衍生物;C)在冲击研磨机外部,使研磨和部分干燥的纤维素衍生物与额外量的干燥气体接触。

[0010] 本发明的另一方面是一种提高微粒纤维素衍生物流动性和/或起始溶解温度的方法,该方法包括以下步骤,步骤A)提供含湿量为60-95%的纤维素衍生物,基于含湿纤维素衍生物的总重量,B)在气体吹扫冲击研磨机中研磨和部分干燥含湿纤维素衍生物;C)在冲击研磨机外部,使研磨和部分干燥的纤维素衍生物与额外量的干燥气体接触。

[0011] 本发明的另一方面是一种微粒纤维素衍生物,其中值等同投影圆直径(EQPC)小于140微米,松装堆积密度为至少0.40g/cm³,且卡尔指数(Carr Index)为30或更小。

[0012] 本发明的另一方面是一种由以下物质生产的剂型:a)一种或更多种本发明的纤维素衍生物,b)一种或更多种活性成分,和c)一种或更多种任选辅助剂。

[0013] 已经令人惊奇的发现,如果在气体吹扫冲击研磨机中干燥含湿量为60-95%的含湿纤维素衍生物(基于含湿纤维素衍生物的总重量),以及如果在气体吹扫冲击研磨机中进行干燥-研磨,以这样的方式在气体吹扫冲击研磨机中仅部分干燥纤维素衍生物,然后在冲击研磨机外在气体干燥步骤中完成干燥,则可以改善纤维素衍生物的流动性和/或起始溶解温度。

附图说明

[0014] 图1说明如何测量该微粒颗粒纤维素衍生物的起始溶解温度。

具体实施方式

[0015] 本发明涉及一种通过干燥和研磨含湿纤维素衍生物生产微粒纤维素衍生物的方法。

[0016] 用于该方法的纤维素衍生物通常是可溶性的,或者至少是在溶剂优选水中可浸泡的。他们可以具有一种或多种取代基,优选的类型是:羟乙基、羟丙基、羟丁基、甲基、乙基、丙基、二羟丙基、羧甲基、磺乙基、疏水性长链支化和未支化的烷基、疏水性长链支化和未支化的烷芳基或芳烷基、阳离子基团、乙酸基、丙酸基、丁酸基、乳酸基、硝酸基或磺酸基,其中一些基团例如羟乙基、羟丙基、羟丁基、二羟丙基和乳酸基可以形成接枝。本发明的纤维素取代基并不局限于这些基团。

[0017] 纤维素衍生物的实例是羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基羟乙基纤维素(EHEC)、羧甲基纤维素、羧甲基羟乙基纤维素(CMHEC)、羟丙基羟乙基纤维素(HPHEC)、甲基纤维素(MC)、甲基羟丙基纤维素(MHPC)、甲基羟乙基纤维素(MHEC)、羧甲基纤维素(CMC)、疏水改性的羟乙基纤维素(hmHEC)、疏水改性的羟丙基纤维素(hmHPC)、疏水改性的乙基羟乙基纤维素(hmEHEC)、疏水改性的羧甲基羟乙基纤维素(hmCMHEC)、疏水改性的羟丙基羟乙基纤维素(hmHPHEC)、疏水改性的甲基纤维素(hmMC)、疏水改性的甲基羟丙基纤维素(hmMHPC)、疏水改性的甲基羟乙基纤维素(hmMHEC)、疏水改性的羧甲基甲基纤维素(hmCMMC)、磺乙基纤维素(SEC)、羟乙基磺乙基纤维素(HESEC)、羟丙基磺乙基纤维素(HPSEC)、甲基羟乙基磺乙基纤维素(MHESEC)、甲基羟丙基磺乙基纤维素(MHPSEC)、羟乙基羟丙基磺乙基纤维素(HEHPSEC)、羧甲基磺乙基纤维素(CMSEC)、疏水改性的磺乙基纤维素(hmSEC)、疏水改性的羟乙基磺乙基纤维素(hmHESEC)、疏水改性的羟丙基磺乙基纤维素(hmHPSEC)或疏水改性的羟乙基羟丙基磺乙基纤维素(hmHEHPSEC)。

[0018] 优选的纤维素衍生物是纤维素酯或纤维素醚。优选的纤维素醚是羧基- C_1-C_3 烷基的纤维素,例如羧甲基纤维素;羧基- C_1-C_3 -烷基羟基- C_1-C_3 烷基纤维素,例如羧甲基羟乙基纤维素; C_1-C_3 -烷基纤维素,例如甲基纤维素; C_1-C_3 -烷基羟基- C_1-C_3 -烷基纤维素,例如羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或乙基羟乙基纤维素;羟基- C_1-C_3 -烷基纤维素,例如羟乙基纤维素或羟丙基纤维素;混合的羟基- C_1-C_3 -烷基纤维素,例如羟乙基羟丙基纤维素或烷氧基羟乙基羟丙基纤维素,该烷氧基是直链或支链的且包含2-8个碳原子。特别优选的纤维素衍生物是在水中具有热絮凝点的纤维素醚,例如甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素和羟丙基纤维素。该纤维素衍生物优选是水溶性的,其是指它们在25℃和1个大气压下在100克水中的溶解度为至少1克,更优选至少2克,更优选至少5克。

[0019] 最优选的是该水溶性纤维素醚为甲基取代度 $DS_{\text{甲基}}$ 为1.2-2.2,优选1.5-2.0的甲基纤维素;或 $DS_{\text{甲基}}$ 为0.9-2.2,优选为1.1-2.0,和 $MS_{\text{羟丙基}}$ 为0.02-2.0,优选为0.1-1.2的羟丙基甲基纤维素;或 $DS_{\text{甲基}}$ 为1.15-2.3,优选为1.15-2.2,和 $MS_{\text{羟乙基}}$ 为0.03-1.0,优选为0.05-0.9的羟乙基甲基纤维素;或 $MS_{\text{羟乙基}}$ 为1.2-3.0,优选为1.45-2.2的羟乙基纤维素。可如K.L.Ketterer, W.E.Kester, D.L.Wiederrich, 和J.A.Grover, Determination of Alkoxy Substitution in Cellulose Ethers by Zeisel-Gas Chromatographie, Analytical Chemistry, 第51卷, 第13号, 1979年11月, 2172-76中所述, 测定醚侧基, 即 $DS_{\text{甲基}}$ 、 $MS_{\text{羟乙基}}$ 和 $MS_{\text{羟丙基}}$ 。

[0020] 水溶性纤维素醚的粘度可以在较宽范围内变化。在本发明的一个方面中, 纤维素醚的粘度大于 $150\text{mPa} \cdot \text{s}$, 优选为 $500-200,000\text{mPa} \cdot \text{s}$, 更优选为 $500-100,000\text{mPa} \cdot \text{s}$, 最优选为 $1000-80,000$, 特别优选为 $1000-60,000$, 其在 20°C 下在1.5wt%水溶液在Haake RS600流变仪中测定, 其中该流变仪具有锥板几何形状($CP-60/2^{\circ}$)且其温度为 20°C , 剪切速率为 2.55s^{-1} 。在本发明的另一方面中, 纤维素醚的粘度为 $1.2-200\text{mPa} \cdot \text{s}$, 优选 $2-100\text{mPa} \cdot \text{s}$, 更优选 $2.5-50\text{mPa} \cdot \text{s}$, 尤其是 $3-30\text{mPa} \cdot \text{s}$, 其根据ASTM D2363-79(2006年再版)在 20°C 的2wt%水溶液中进行测定。可以在已知的方法中通过部分降解较高粘度的纤维素醚来生产这种低粘度纤维素醚。

[0021] 纤维素衍生物, 优选纤维素醚和纤维素酯的生产在本领域中是已知的。通常该生产方法包括: 活化该纤维素, 例如通过使用例如碱金属氢氧化物处理, 使用衍生试剂例如醚化或酯化剂与由此处理的纤维素反应, 和清洗该纤维素衍生物以除去副产物。在清洗步骤之后, 该纤维素衍生物通常具有的含湿量为30-60%, 通常为45-55%, 其基于含湿纤维素衍生物的总重量。虽然优选的清洗液可以取决于纤维素衍生物的具体种类, 但是优选的清洗液通常是水、异丙醇、丙酮、甲乙酮或盐水。更优选清洗液通常是水或盐水。通常在温度为 $20-120^{\circ}\text{C}$, 优选 $65-95^{\circ}\text{C}$ 清洗纤维素衍生物。在清洗和分离清洗液和纤维素衍生物之后, 获得含溶剂, 优选含水的滤饼。通常以含湿颗粒、含湿块和/或含湿糊剂的形式获得含湿的纤维素衍生物。

[0022] 根据本发明的一个方面, 通过将纤维素衍生物从其在液体例如水中的悬浮液中分离出来, 并随后进行本发明的方法, 获得该纤维素衍生物。颗粒在液体中的悬浮液可来自于如上所述的纤维素衍生物的生产 and 清洗。可以通过已知的方法例如离心作用, 从悬浮液中分离纤维素衍生物。

[0023] 根据本发明的另一个方法, 可以在混合器中混合干燥的纤维素衍生物和液体例如水以达到所需的含湿量, 然后将由此获得的含湿纤维素衍生物进行本发明的加工处理。该混合物优选可以进行彻底和强烈的混合。有用的混合器是例如造粒机、捏合机、挤出机、压机或碾磨机, 其中通过施加剪切力并混合而匀化该纤维素衍生物和液体的混合物, 例如双螺杆混合器。适合的是共旋转以及反向旋转的机器。特别适合的是所谓的分槽捏合机, 其具有两个水平排列的搅拌叶片, 其彼此较深地咬合在一起并进行相互剥离作用, 如双螺杆混合器。合适的单杆、连续捏合机包括所谓的Reflector®混合器, 其是具有模块结构的高性能搅拌器, 且由多部件、可加热和可冷却的搅拌筒以及单侧安装的叶片式搅拌器(制造商: Lipp, 德国)组成。其他合适的还有所谓的插入筒挤出机或Stiftconvert®挤出机(制造商: Berstorff, 德国)。引入到外壳中的针头用作支柱以防止捏合材料与轴一起旋转。特别合适

的是捏合机搅拌器,其在水平装配中具有所谓的双刮刀 σ 搅拌器(制造商:Fima,德国)。该刮刀以不同的速度运行,并且它们的旋转方向可以反转。如果将合适的挡流板安装在容器壁上以防止捏合物与搅拌器轴一起旋转,则具有垂直排列搅拌轴的搅拌容器也是合适的,并且用这种方法可以将充分混合作用给予该捏合材料(制造商:Bayer AG)。同样合适的是具有行星式搅拌器和内联匀浆器的重壁混合容器。

[0024] 在本发明方法的步骤A)中,提供的纤维素衍生物的含湿量为60-95%,其基于含湿多糖衍生物的总重量。优选含湿量的下限分别是65、70和75%。优选含湿量的上限分别是92、90和85%。最优选含湿量是从75到85%。重要的是在步骤B)研磨和部分干燥之前,控制纤维素衍生物的含湿量。如果在步骤B)之前含湿量不在60-95%的范围内,则在气体吹扫冲击研磨机中处理纤维素衍生物之前,将其调节到该范围内。通过ASTM的方法D-2363-79(1989年再版),可以确定含湿量。通过加入液体,例如水、异丙醇、丙酮、甲乙酮或盐水,可以调节含湿量。最优选使用水。应当将加入到水溶性纤维素衍生物中的液体量调节到纤维素衍生物已经具有的含湿量范围内。

[0025] 优选控制干燥-研磨前纤维素衍生物的温度,并任选变化或调节到5-80℃,更优选7-75℃,最优选10-60℃的范围内。如果在干燥-研磨之前,将液体例如水加入到纤维素衍生物中,则优选通过控制和任选改变或调节添加的液体的温度和/或混合器的夹套温度来控制,并任选改变或调节干燥-研磨前纤维素衍生物的温度。

[0026] 含湿量为60-95%的纤维素衍生物通常是含湿颗粒、含湿块状物和/或含湿糊状物形式。在步骤B)中在气体吹扫冲击研磨机,优选风扫冲击式研磨机中使其经受研磨和部分干燥,其中纤维素衍生物进行冲击和/或剪切应力。优选的气体吹扫冲击研磨机是Ultra Rotor研磨机(Altenburger Maschinen Jaeckering,Germany)或Turbofiner PLM研磨机(PALLMANN Maschinenfabrik GmbH&Co.KG,Germany)。气体分级研磨机也是有用的气体吹扫冲击研磨机,例如Hosokawa Alpine Air Classifier mill-ZPS Circoplex Hosokawa Micron Ltd.,Cheshire,England。通常使用热气体和机械能的组合完成干燥。最常用的是热空气,但也可以使用热氮气。通常经单独的入口将热空气和湿的产品料流加入到研磨机中,通常热空气从底部进料,湿的产品经与研磨机连接的进料螺杆系统在侧入口进料。过热的溶剂的蒸汽,例如过热的气流,或者气流/惰性气体混合物或者气流/空气混合物可以用作热转移气体和传输气体,如在欧洲专利申请EP0954536A1(相当于美国专利号6,320,043号)和EP1127910A1(相当于美国专利号7,259,257)中更详细地描述的。干燥研磨装置的圆周速度优选控制在从35-140米/秒、更优选为70-130米/秒、最优选80-120米/秒的范围内。

[0027] 本发明方法的重要特征在于在该方法步骤B)中将含湿纤维素衍生物研磨但仅部分地干燥,和在该方法的步骤C)中在气体吹扫冲击研磨机外部使研磨过的和部分干燥的纤维素衍生物与额外量的干燥气体接触。优选在步骤B)中的气体吹扫冲击研磨机中的气体流量与步骤C)中额外量的干燥气体的流量之比,即(步骤B)中气体流量/(步骤C)中额外气体流量)是从1:10到8:1,优选为1:5到3:1,更优选为1:3到2:1,最优选1:2到1:1。本文使用的术语“额外量的干燥气体”是指没有被加入到气体吹扫冲击研磨机中的干燥气体。熟悉本领域人员知晓如何在步骤B)中实现仅部分干燥。例如,可以确定气体流,其对于在给定的加工参数下如气体温度和湿的纤维素衍生物的含水量和温度在气体吹扫冲击研磨机中干燥纤维素衍生物是必须的。在步骤B)中可以实现不完全干燥,例如,通过在气体吹扫冲击研磨机中

加入比将纤维素衍生物干燥和粉碎成基本上干燥的产品会所需要的气体的用量更小用量的气体每单位要粉碎和干燥进入气体吹扫冲击研磨机中的纤维素衍生物。在本发明的一个优选的方面,经滑动阀门将用于干燥纤维素衍生物的气体流体分成两个流体,其中将第一气体流体进料到气体吹扫冲击研磨机和将第二流体与留在冲击研磨机中的研磨的并部分干燥的纤维素衍生物接触。在纤维素衍生物与第二气体流体接触之前,可以将第一气体流体部分地或完全与研磨的并部分干燥的纤维素衍生物中分离,但是优选当它与第二气体流体接触时纤维素衍生物悬浮在离开气体吹扫冲击研磨机的气体流体的全部或者至少一部分中。在该方法步骤B)的一个方面,基于纤维素衍生物的干重,以 $52\text{--}67\text{m}^3/\text{kg}$ 、优选 $55\text{--}65\text{m}^3/\text{kg}$ 纤维素衍生物的比率(rate)将湿的纤维素衍生物和气体加入到气体吹扫冲击研磨机。在该方法的步骤C)的一个方面,基于纤维素衍生物的干重,在气体吹扫冲击研磨机外,使经过研磨的并部分干燥的纤维素衍生物以 $25\text{--}150\text{米}^3/\text{千克}$,更优选为 $50\text{--}100\text{m}^3/\text{kg}$ 纤维素衍生物的比率与额外量的干燥气体接触。优选使用热空气或热氮气。在本发明的该方法的干燥步骤C)中,基于湿的纤维素衍生物的总量,纤维素衍生物的含湿量通常降低到 $1\text{--}20\%$,优选 $1\text{--}10\%$,更优选 $1\text{--}5\%$ 。

[0028] 在步骤C)后,研磨和干燥的纤维素衍生物优选经过气体分级,通常如下文所述。优选在设置在干燥-研磨装置下游的分离器中将细分的固体颗粒从气体流中分离出来。所述分离器优选被设计为进行气体分级,例如空气分级。它可以是:离心分离器例如旋风分离器,或过滤分离器例如筛子分离器。另外,根据气体吹扫冲击研磨机的构造,气体分级可以已经发生在气体吹扫冲击研磨机中。输送气体可以再循环到气体吹扫冲击研磨机装置。

[0029] 根据本发明方法制备的微粒纤维素衍生物一般具有至少 $0.40\text{g}/\text{cm}^3$ 、优选至少为 $0.45\text{g}/\text{cm}^3$ 和甚至更优选为至少 $0.48\text{g}/\text{cm}^3$ 的松装堆积密度。通常达到高达 $0.55\text{g}/\text{cm}^3$,或在优选条件下甚至高达 $0.60\text{g}/\text{cm}^3$ 的堆积密度。本文所使用的堆积密度(BD)被定义为所采用的材料的表观体积与质量的比例,被称为松装堆积密度,和所采用的材料的振实体积与质量的比例,被称为振实堆积密度。测量这些堆积密度的有用的工序是在United States Pharmacopeia 24, Test 616 "Bulk Density and Tapped Density," United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, Maryland, 1999中描述。

[0030] 令人惊奇的,已经发现上述方法对于增加微粒纤维素衍生物的流动性和/或起始溶解温度是有用的。

[0031] 根据本发明方法制备的微粒纤维素衍生物具有30或更小,优选28或更小,更加优选25或更小的卡尔指数。一般卡尔指数是13或更大,通常地15或更大,更通常地17或更大,在某些情况下为20或更大。卡尔指数C是粉末的可压缩性的指标。它由公式计算:

[0032]
$$C = 100 * (\text{振实BD} - \text{松装BD}) / \text{振实BD}$$

[0033] 其中“振实BD”是粉末的振实堆积密度,和“松装BD”是粉末的松装堆积密度。卡尔指数经常用在医药科学作为粉末可压缩性的指标。超过30的卡尔指数通常是较差的粉末可压缩性的指标。

[0034] 根据本发明方法制备的微粒纤维素衍生物通常具有至少 61.5°C 、优选至少为 62.5°C 、更优选至少为 63.0°C 的起始溶解温度。高达 67°C 的起始溶解温度是普遍达到的,或者在优选条件下甚至高达 70°C 。使用HAAKE RS1粘度计(Thermo Scientific, Karlsruhe, 德国)通过测定产品在水中的粘度增长可以测定起始溶解温度。因此根据 $1^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的固定温度

曲线,例如在80℃开始和在5℃结束,降低产品混合物的温度,得到作为温度函数的扭矩形成曲线。在粘度形成曲线显示坡度最陡的地方描绘出切线。该切线和温度轴交点的点称为“起始溶解温度”。图1是如何确定微粒纤维素衍生物的起始溶解温度图示。在图1中,起始粉末溶解温度是51℃。

[0035] 此外,本发明的方法对制备一定尺寸和形状的纤维素衍生物是有用的。微粒纤维素衍生物的粒径和形状可以通过高速图像分析法测定,该方法结合了试样图像的粒径和形状分析。用于复杂粉末的图像分析方法在W.Witt,U.Köhler,J.List,Current Limits of Particle Size and Shape Analysis with High Speed Image Analysis,PARTEC2007中描述。高速图像分析系统是可从Sympatec GmbH,Clausthal-Zellerfeld,Germany商购的作为动态图像分析系统(DIA)QICPIC™。所述高速图像分析系统对于测定其中包括以下颗粒的尺寸参数是有用的:

[0036] EQPC:颗粒的EQPC定义为具有与颗粒的投影面积相同面积的圆的直径。出于本发明的目的,中值EQPC是给定样品的微粒纤维素衍生物中所有颗粒的体积分布平均。中值EQPC是指颗粒分布的EQPC50%小于给定值和50%大于给定值,单位是微米。

[0037] LEFI:颗粒长度LEFI定义为颗粒的分布内连接颗粒端部最长的直接路径。“直接”是指没有弯曲或支化。出于本发明的目的,中值LEFI是指在给定的微粒纤维素衍生物试样中的所有的颗粒的体积分布平均,中值LEFI意味着50%的颗粒分布LEFI小于给定值和50%是大于给定值,单位是微米。

[0038] 根据本发明方法制备的微细粒纤维素衍生物一般具有小于140微米、不超过130微米、更优选不超过125微米、最优选不超过120微米的中值等同投影圆直径(EQPC)。微粒纤维素衍生物通常具有至少30微米、优选为至少35微米、更优选至少40微米、并且最优选至少为45微米的中值EQPC。W02008/127794公开了一种具有至少150微米的平均粒径的粒状材料,使用RapidVue5X图像分析仪测定,其是由Beckman Coulter,Inc.,California,USA商购的;这对应于使用动态图像分析系统(DIA)QICPIC™测定的至少141微米的中值EQPC。

[0039] 根据本发明的方法制备的微粒纤维素衍生物一般具有60-350微米,更优选为63-300微米,最优选65-270微米的中值LEFI。

[0040] 本发明还涉及微粒纤维素衍生物,其具有i)小于140微米,优选不超过130微米,更优选不超过125微米,最优选不超过120微米的中值等同投影圆直径(EQPC),以及ii)至少0.40g/cm³、优选至少为0.45g/cm³、更优选至少为0.48g/cm³的松装堆积密度,和iii)30或更小,优选28或更小,更优选为25或更小的卡尔指数。本发明的微粒纤维素衍生物一般具有至少30微米,优选为至少35微米,更优选至少40微米,并且最优选至少45微米的中值EQPC和/或可达0.60g/cm³、通常可达0.55g/cm³的松装堆积密度和/或一般为13或更高,通常为15或更高,更通常的是17或更高,在某些情况下,20或更高的卡尔指数。

[0041] 根据本发明方法制备的微粒纤维素衍生物和本发明的新型微粒纤维素衍生物在各种领域中是有用的,例如,在药物应用中,优选在含有纤维素衍生物和药物的液体悬浮液中,或用于硬壳胶囊的制备的微粒纤维素衍生物的溶液。

[0042] 在其他用途中,所述纤维素衍生物作为剂型的赋形剂是有用的,尤其是缓释型剂型的赋形剂,这意味着它具有在较长的一段时间内调整来自剂型的活性成分的缓释的功能。本文使用的术语“缓释”是术语延长释药(prolonged release)、延长释放(extended

release)、缓释(sustained release)、持久释放(depot release)、延时释放(time release)、控制释放(controlled release)、控释(modified release)或者长效(prolonged action)的同义词。“缓释”是一种方法,通过该方法在一定比率和持续时间可得到设计用来完成预期效果的活性化合物,例如一种生物活性化合物。例如一种口服控释给药体系是调节药物释放进入胃肠道从而控制该药物的吸收率以达到期望的血浆分布的装置或者剂型。这些剂型的目的是在血浆中提供一个恒定的或者几乎恒定的药物浓度,通过在较长时间内缓慢、缓释药物减少波动。在本发明的缓释剂型中,它一般需要0.75小时到36小时,更优选在4到30小时,最优选8小时到24小时,从剂型中释放全部的活性成分。

[0043] 上述纤维素衍生物作为剂型的赋形剂是有用的,特别是在各种技术领域作为缓释剂型的赋形剂,例如,在个人护理用品、衣物护理或农业应用、水处理中,和特别是在人体或动物保健应用领域,最具体的药物应用领域,其中的生物活性成分选自维生素、草药和矿物质补充剂和药物物质。

[0044] 上述的纤维素衍生物具有的独特特征组合,这使得它们作为剂型的赋形剂是非常有用的,例如,在药物剂型中是非常有用的。纤维素衍生物具有良好的流动性能。即使在没有加入大量溶剂或热的情况下,它们可以有效地与生物活性成分混合,并且如果需要的话,与一种或多种任选的辅助剂混合。但是应当理解的是,一种或多种类型的上述纤维素衍生物和一种或多种类型的活性成分可以与一种或多种任选的辅助剂混合,以制备剂型。优选地,混合过程在约室温下进行。

[0045] 大量各种活性成分是有用的,依赖于剂型预期的最终用途。活性成分在本领域中是已知的,和其中包括衣物护理应用的清洁剂或表面活性剂;在农业应用中肥料在一个较长的时间内释放生物活性剂的配方中的除草剂或杀虫剂。广泛的生物活性成分是有用的,如维生素、草药和矿物质补充剂和药物。生物活性成分包括疏水性,亲水性和两亲化合物。生物活性成分可用于治疗适应症,例如,通过示例的方式并没有限制,炎症,痛风,高胆固醇血症,微生物感染,艾滋病,结核,真菌感染,阿米巴感染,寄生虫感染,肿瘤,器官排异反应,糖尿病,心脏衰竭,关节炎,哮喘,疼痛,充血,尿路感染,阴道感染,癫痫障碍,抑郁症,精神病,抽搐,糖尿病,凝血,高血压和节育。装入的药物剂型的生物活性成分的量将根据化合物药理活性变化,被处理的适应症、针对性的给药方案,预计的给药方法,最终组合物的完整性或稳定性或其他这样的理由。

[0046] 根据剂型的总重量计,活性成分的用量一般是至少0.5%,优选至少1%,更优选至少5%,最优选至少10%,和基于所述剂型的总重量一般高达75%,优选至多65%,更优选至多55%,最优选高达45%。活性成分通常是固体,优选具有1至500微米的中值粒径。有用的任选辅助剂在本领域中是已知的,并且通常是固体的,例如一种或多种填料,颜料,着色剂,调味剂,崩解剂,粘合剂,增塑剂,盐,酸性和碱性的pH值调节剂,抗氧化剂和/或润滑剂。这样的辅助剂的实例是阿拉伯胶,玉米淀粉,瓜尔胶,马铃薯淀粉,藻酸,硬脂酸,硬脂酸镁,乳糖,蔗糖,磷酸二钙,微晶纤维素,糖类,矿物质,纤维素粉或纤维素纤维。可选辅助剂通常是固体的,优选具有1至500微米的平均粒径。

[0047] 由下面的实施例对本发明进行进一步的说明,其不应被解释为限制本发明的范围。除非另有说明,所有的份数和百分数均以重量计。

[0048] 实施例1-2和对比实施例A-F

[0049] 使用具有加热和冷却夹套的可商购的连续混合器向干燥的METHOCEL™ K100M纤维素醚中加入水。使用-16℃至73℃的流体供应给混合器夹套。在干燥-研磨之前使用混合器夹套中的流体调整纤维素醚的温度,但是纤维素醚的温度是单独测量的,和通常没有达到混合器夹套中的流体温度,因为与混合器中的纤维素醚混合的水仅是2-11℃。

[0050] 实施例1-2和对比实施例A-F的纤维素醚是作为市售材料METHOCEL™ K100M纤维素醚生产,它可从陶氏化学公司商购的,但在实施例1-2和对比比例A-F使用的是生产后没有经过研磨的。METHOCEL™ K100M纤维素醚具有22.0-24.0%的甲氧基基团的取代度和9.5-11.5%的羟丙基基团的取代度,和具有75000-140000毫帕·秒的粘度,其是采用2%的水溶液在20℃下测量得到。用作实施例1-2和对比比例A-F的混合器中的原料的METHOCEL™ K100M具有53℃的起始溶解温度。

[0051] 基于湿的纤维素醚的总重量计,以30kg/h的进料速率将具有的含水量小于5%的METHOCEL™ K100M连续进料到混合器中。将温度为2℃至11℃的水以30-120.3kg/h的速率连续加入到混合器中得到约49.1至81.8%的含湿量。通过运输皮带将湿产品不断输送到研磨机进料单元(Altenburger Maschinen Jaeckering GmbH, Hamm, Germany)。该容器搅拌器的底部叶片将糊状物压成安装在容器底部的单一的预知(augur)螺钉。在第一和第二研磨阶段之间,湿的产品被迫通过一个多孔板直接进入Ultrarotor II“S”冲击式磨机(Altenburger MASCHINEN Jaeckering GmbH公司,德国Hamm)的侧面。该磨机配备了7个研磨段。底部的三个研磨段都配备了标准的研磨棒。涡轮条装在顶部四个研磨段。在第七研磨段的顶部安装具有12个叶片的共旋转手指旋轮。磨机的夹层内部有标准的Altenburger波纹固定磨板。

[0052] 冲击式研磨机的转子以114m/s的圆周速度运转。经天然气燃烧器产生1362-1437立方米/小时的总热气体流。对于实施例1和实施例2以及对比例D和F总的气体流被分成两股气流。将主要的气流操作到研磨机的底部;在主要气流离开使闪蒸干燥磨碎产物的研磨机后,将次要的气流与其结合。将主要的热气流,即氮气以585m³/h到1437m³/h速率通入到研磨机的底部。次要的热气流产生于总的气体流和主要的热气流即氮气之间的差异。使用旋风分离器从氮气中分离干燥的产物。最终产品的含湿量小于1.3-2.9%(重量)。

[0053] 对比比例G(CR)

[0054] 具有22.6%甲氧基取代度和10.3%羟丙氧基取代度以及粘度为114700Pa·s的羟丙基甲基纤维素用作对比材料。它是代表现有技术控释级纤维素醚的状态,称为CR纤维素醚。在美国专利号4734285中公开了控释级纤维素醚的生产。

[0055] 对比比例H(DC)

[0056] 具有22.7%甲氧基取代度和10.0%的羟丙氧基取代度以及粘度为103300mPa·s的羟丙基甲基纤维素用作比较材料。对比比例H的羟丙基甲基纤维素可以通过W02008/127794中描述的造粒方法生产。对比比例H的羟丙基甲基纤维素称为“直接压片(Direct Compression)”(DC)纤维素醚。

[0057] 性能测定

[0058] 如前面详细的描述,使用HAAKE RS1粘度计测量通过测量产品在水中的粘度增长而测量纤维素衍生物的起始溶解温度。

[0059] 使用Hosokawa粉体特征测试仪:PT-N型(层Hosokawa Micron, Osaka Japan)商

购)测定微粒形式的纤维素衍生物的振实堆积密度和松装堆积密度。

[0060] 中值LEFI和中值EQPC是给定微粒纤维素衍生物的式样的所有颗粒的LEFI和EQPC的体积分布平均,其是通过图像分析仪(具有内径为4mm干燥分散器R0DOS/L和干燥进料器VIBRI/L和5.3.0版本WINDOX5软件和M7透镜的高速图像分析仪传感器QICPIC,Sympatec,Germany)测定。

[0061] 以下表1列出了本发明方法的条件和所产生的颗粒状的纤维素衍生物的性质。

[0062] 在所有实施例和对比例中的纤维素衍生物是纤维素醚(CE)。

[0063]

表1

(比较例) 实施例	CE水分[%] *	CE温度[°C] *	水温[°C]	总体积 [立方米/小时]	气流 [立方米/小时]	研磨机 气体流量 [立方米/小时]	固体 CE产量 [千克/小时]	研磨机 中气/固 [立方米/千克]	气体干燥 干燥机中 气/固 [立方米/千克]	起始溶解 温度[°C]	中值 LEFI [μm]	中值 EQPC [μm]	松装 BD [克/升]	振实 BD [克/升]	卡尔 指数
A	80.0	20.5	11.0	1376	1376	1376	20.0	68.8	-	60.3	171	73	316	467	32.3
1	80.4	20.4	11.0	1362	565	565	9.2	61.4	86.6	64.5	83	52	495	645	23.3
B	81.8	58.3	10.6	1405	1405	1405	13.0	108.0	-	60.7	187	81	323	467	30.8
2	80.7	58.8	10.5	1422	609	609	10.1	60.3	80.5	63.3	129	58	505	654	22.8
C	49.5	27.1	2.0	1404	1404	1404	33.6	41.8	-	55.3	362	99	182	313	41.9
D	49.1	26.4	3.0	1422	647	647	16.2	39.9	47.8	55.4	343	79	222	408	45.6
E	49.9	58.3	5.1	1437	1437	1437	31.8	45.2	-	55.2	463	103	210	353	40.5
F	49.8	57.5	4.6	1394	585	585	13.6	43.0	59.5	55.4	417	94	232	406	42.9
G (CR)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	265	93	302	-	-
H (DC)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	395	153	164	-	-

*干燥和粉碎之前

[0064] 表1说明相比于对比例G和H的已知的纤维素衍生物本发明的纤维素衍生物具有改进的流动性、和更高的堆积密度。

[0065] 表1中还说明当根据本发明的方法生产纤维素衍生物时,即在研磨和干燥步骤之前,基于含水纤维素衍生物的总重量,当将纤维素衍生物的含湿量调整到60-95%时(实施例1和2以及对比例D和E相比),和当研磨含水纤维素衍生物但在气体吹扫冲击研磨机中仅部分干燥和在气体吹扫冲击研磨机外部与额外量的干燥气体接触时(实施例1和2与对比例A和B相比),达到了的改进的流动性(较低的卡尔指数)、更高的堆积密度和更高的起始溶解温度。然而当纤维素衍生物的含湿量基本上是在60%以下时,流动性没有太大的改善(卡尔指数是没有太大的下降),和当在气体吹扫冲击研磨机中研磨含水纤维素衍生物但仅部分干燥和在气体吹扫冲击研磨机外部与额外量的干燥气体接触时(对比例D和F与对比例C和E相比),起始溶解温度没有明显增加。对比例A到F不是现有技术。

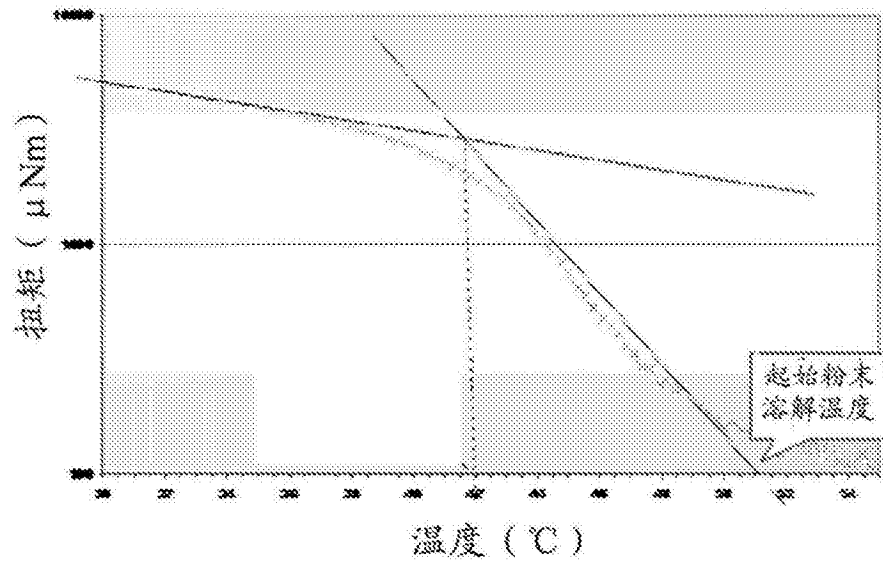


图1