



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073783 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480011462. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 02. 21

C08B 13/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

C08L 1/32(2006. 01)

61/771, 291 2013. 03. 01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 08. 31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/017585 2014. 02. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/133885 EN 2014. 09. 04

(71) 申请人 赫尔克里士公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 T·A·布吕热尔 T·T·阮

S·萨胡 D·蒂瓦里 宗育达

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 刘鸿林 张晓威

权利要求书2页 说明书33页 附图16页

(54) 发明名称

具有增强的性能和改善的加工性的药物组合物

(57) 摘要

本文公开和要求保护的发明构思涉及用于增强药物性能和改善加工性的聚合物。具体地,所述聚合物包含醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)。在所述 HPMC-AS 上,琥珀酰基总取代度的百分比在 C6-OH 位置小于 12% 并且在 C3-OH 位置大于 53%, 并且乙酰基总取代度的百分比在 C6-OH 位置大于 32%。

1. 增强药物性能和改善加工性的聚合物, 其包含醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMC-AS), 其中琥珀酰基的总取代度 (DS) 的百分比在 C6-OH 位置小于 12% ($\% C_6DS_{Suc} < 12\%$) 且在 C3-OH 位置大于 53% ($\% C_3DS_{Suc} > 53\%$), 并且乙酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置大于 32% ($\% C_6DS_{Ac} > 32\%$)。

2. 如权利要求 1 所述的聚合物, 其中所述 HPMC-AS 的乙酰基总 DS 百分比在 C3-OH 位置小于 27% ($\% C_3DS_{Ac} < 27\%$)。

3. 如权利要求 2 所述的聚合物, 其中所述琥珀酰基的总 DS 的百分比在所述 C6-OH 位置小于 10% ($\% C_6DS_{Suc} < 10\%$) 并且在所述 C3-OH 位置大于 57% ($\% C_3DS_{Suc} > 57\%$), 所述乙酰基的总 DS 的百分比在所述 C6-OH 位置为 33% 至 51% ($33\% < \% C_6DS_{Ac} < 51\%$) 并且在所述 C3-OH 位置为 16% 至 20% ($16\% < \% C_3DS_{Ac} < 20\%$)。

4. 如权利要求 3 所述的聚合物, 其中所述琥珀酰基的总 DS 的百分比在所述 C6-OH 位置小于或等于 6% ($\% C_6DS_{Suc} \leq 6\%$) 并且在所述 C3-OH 位置为 58% 至 84% ($58\% < \% C_3DS_{Suc} < 84\%$)。

5. 包含药物和聚合物的组合物, 其中所述聚合物是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMC-AS), 其中琥珀酰基的总取代度 (DS) 的百分比在 C6-OH 位置小于 12% ($\% C_6DS_{Suc} < 12\%$) 且在 C3-OH 位置大于 53% ($\% C_3DS_{Suc} > 53\%$), 并且乙酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置大于 32% ($\% C_6DS_{Ac} > 32\%$)。

6. 如权利要求 5 所述的组合物, 其中所述 HPMC-AS 的乙酰基总 DS 百分比在 C3-OH 位置小于 27% ($\% C_3DS_{Ac} < 27\%$)。

7. 如权利要求 6 所述的组合物, 其中所述琥珀酰基的总 DS 的百分比在所述 C6-OH 位置小于 10% ($\% C_6DS_{Suc} < 10\%$) 并且在所述 C3-OH 位置大于 57% ($\% C_3DS_{Suc} > 57\%$), 所述乙酰基的总 DS 的百分比在所述 C6-OH 位置为 33% 至 51% ($33\% < \% C_6DS_{Ac} < 51\%$) 并且在所述 C3-OH 位置为 16% 至 20% ($16\% < \% C_3DS_{Ac} < 20\%$)。

8. 如权利要求 7 所述的组合物, 其中所述琥珀酰基的总 DS 的百分比在所述 C6-OH 位置小于或等于 6% ($\% C_6DS_{Suc} \leq 6\%$) 并且在所述 C3-OH 位置为 58% 至 84% ($58\% < \% C_3DS_{Suc} < 84\%$)。

9. 如权利要求 5 至 8 中任一项所述的组合物, 其中所述药物是低溶解度药物。

10. 如权利要求 9 所述的组合物, 其中所述组合物包含固体非晶分散体, 所述固体非晶分散体包含所述低溶解度药物和所述聚合物。

11. 如权利要求 9 所述的组合物, 其中所述组合物包含所述低溶解度药物和所述聚合物的物理混合物。

12. 制备醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMC-AS) 的方法, 所述醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMC-AS) 的琥珀酰基总取代度 (DS) 百分比在 C6-OH 位置小于 12% ($\% C_6DS_{Suc} < 12\%$) 且在 C3-OH 位置大于 53% ($\% C_3DS_{Suc} > 53\%$), 并且乙酰基总 DS 百分比在 C6-OH 位置大于 32% ($\% C_6DS_{Ac} > 32\%$), 所述方法包括以下步骤:

(a) 使乙酸酐和乙酸钠与羟丙基甲基纤维素在约 85°C 至约 115°C 的范围内的温度下反应以形成中间体;

(b) 将所述温度保持一段时间; 以及

(c) 使琥珀酸酐与所述中间体在所述温度下反应一段时间以形成 HPMC-AS。

13. 如权利要求 12 所述的方法, 其中所述 HPMC-AS 的乙酰基总 DS 百分比在 C3-OH 位置小于 27% ($\% C_3DS_{Ac} < 27\%$)。

14. 如权利要求 12 或权利要求 13 所述的方法, 其中步骤 (b) 中所述时间为 30 分钟至约 2.5 小时。

15. 如权利要求 12 或权利要求 13 所述的方法, 其中步骤 (c) 中所述时间为 2.5 小时至约 23.5 小时。

16. 如权利要求 15 所述的方法, 其中步骤 (c) 中所述时间为 2.5 小时至约 15.5 小时。

17. 如权利要求 16 所述的方法, 其中步骤 (c) 中所述时间为 2.5 小时至约 5.5 小时。

18. 如权利要求 12 所述的方法, 其中所述温度在 95°C 至 115°C 的范围内。

19. 如权利要求 12 所述的方法, 其中所述温度在 95°C 至 110°C 的范围内。

具有增强的性能和改善的加工性的药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请基于 35U. S. C. § 119(e) 要求于 2013 年 3 月 1 日提交的第 61/771, 291 号美国临时专利申请的权益, 特此将其全部内容明确地通过援引加入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 1. 所公开和要求保护的发明构思的领域

[0005] 本文公开和要求保护的发明构思一般地涉及具有独特取代模式的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMC-AS) 聚合物、制备所述聚合物的方法和包含所述聚合物和低性能药物的药物组合物。所述药物组合物具有增强的性能和 / 或改善的加工性。

[0006] 2. 本文公开和要求保护的发明构思的背景和适用方面

[0007] 药物组合物通常含有聚合物以实现特定的期望治疗作用, 包括用作包衣剂、用作成膜剂、用作用于缓释或控释的速率控制聚合物、用作稳定剂、用作助悬剂、用作片剂粘合剂、以及用作增粘剂。

[0008] HPMC-AS 最初被开发成用于药物剂型的肠溶聚合物, 并且用于在感光胶片上提供防晕影层。肠溶聚合物是在胃的酸性环境中保持完整的聚合物; 被此类聚合物包衣的剂型防止药物在酸性环境中的失活或降解, 或防止胃受药物刺激。HPMC-AS 目前可商购自 Shin-Etsu Chemical (Tokyo, Japan), 已知为商品名“AQOAT”。

[0009] Shin-Etsu 制造了三个等级的 AQOAT, 其具有不同组合的取代水平以在各种 pH 水平下提供肠保护。AS-LF 和 AS-LG 等级 (“F”代表精细的, “G”代表颗粒的) 提供了在至多约 5.5 的 pH 下的肠保护。AS-MF 和 AS-MG 等级提供了在至多约 6.0 的 pH 下的肠保护, 而 AS-HF 和 AS-HG 等级提供了在至多约 6.8 的 pH 下的肠保护。Shin-Etsu 对这三个等级的 AQOAT 聚合物给出了以下规格。

[0010]

	Shin-Etsu 的 AQOAT 聚合物的组成(wt %)		
取代基	L 等级	M 等级	H 等级
甲氧基含量	20.0 – 24.0	21.0 – 25.0	22.0 – 26.0
羟基丙氧基含量	5.0 – 9.0	5.0 – 9.0	6.0 – 10.0
乙酰基含量	5.0 – 9.0	7.0 – 11.0	10.0 – 14.0
琥珀酰基含量	14.0 – 18.0	10.0 – 14.0	4.0 – 8.0

[0011] 虽然低溶解度药物和 HPMC-AS 的药物制剂被证实是有效的, 由 Shin-Etsu 制造的 AQOAT 聚合物仅可用于改善非常少的药物的溶解度。此外, Shin-Etsu 聚合物难以用于加工药物。亟需找到新的酯化纤维素醚以改善各种各样的药物的溶解度和更好的加工性。

附图说明

[0012] 图 1 是示出 Shin-Etsu AQOAT HF、聚合物 1、聚合物 3 和聚合物 7 的 H 等级 HPMC-AS

样品的动态粘度 Eta^* 对角频率的图。

[0013] 图 2 是示出 Shin-Etsu AQOAT HF、聚合物 1、聚合物 3 和聚合物 7 的 H 等级 HPMC-AS 样品的动态粘度 Eta^* 对温度的图。

[0014] 图 3 是示出 Shin-Etsu AQOAT MF、聚合物 2、聚合物 6 和聚合物 9 的 M 等级 HPMC-AS 样品的动态粘度 Eta^* 对角频率的图。

[0015] 图 4 是示出 Shin-Etsu AQOAT MF、聚合物 2、聚合物 6 和聚合物 9 的 M 等级 HPMC-AS 样品的动态粘度 Eta^* 对温度的图。

[0016] 图 5 是示出 Shin-Etsu AQOAT LF、聚合物 4、聚合物 5 和聚合物 8 的 L 等级 HPMC-AS 样品的动态粘度 Eta^* 对角频率的图。

[0017] 图 6 是示出 Shin-Etsu AQOAT LF、聚合物 4、聚合物 5 和聚合物 8 的 L 等级 HPMC-AS 样品的动态粘度 Eta^* 对温度的图。

[0018] 图 7 是示出 Shin-Etsu AQOAT HF、聚合物 13 和聚合物 16 的 H 等级 HPMC-AS 样品的动态粘度 Eta^* 对角频率的图。

[0019] 图 8 是示出 Shin-Etsu AQOAT HF、聚合物 13 和聚合物 16 的 H 等级 HPMC-AS 样品的动态粘度 Eta^* 对温度的图。

[0020] 图 9 是示出 Shin-Etsu AQOAT HF、聚合物 12 和聚合物 17 的 H 等级 HPMC-AS 样品的动态粘度 Eta^* 对角频率的图。

[0021] 图 10 是示出动态粘度 Eta^* 对 Shin-Etsu AQOAT HF、聚合物 12 和聚合物 17 的 H 等级 HPMC-AS 样品的温度的图。

[0022] 图 11 是示出 Shin-Etsu AQOAT LF、聚合物 18 和聚合物 19 的 L 等级 HPMC-AS 样品的动态粘度 Eta^* 对角频率的图。

[0023] 图 12 是示出 Shin-Etsu AQOAT LF、聚合物 18 和聚合物 19 的 L 等级 HPMC-AS 样品的动态粘度 Eta^* 对温度的图。

[0024] 图 13 是示出聚合物 1 的 G' 和 G'' 模量对温度的图。

[0025] 图 14 是示出聚合物 3 的 G' 和 G'' 模量对温度的图。

[0026] 图 15 是示出聚合物 7 的 G' 和 G'' 模量对温度的图。

[0027] 图 16 是示出 Shin-Etsu AQOAT HF 的 G' 和 G'' 模量对温度的图。

具体实施方式

[0028] 在通过例示性附图、实验、结果和实验室操作来详细地阐明本发明构思的至少一个实施方案之前，应理解本发明构思在其应用方面不限于在以下描述中阐述的或在附图、实验和 / 或结果中举例说明的构造细节和组布置。本发明构思能够有其他实施方案或能够以多种方法实践或实施。因此，本文所用的语言旨在具有最广泛的可能的范围和含义，并且实施方案意指为例示的，而非穷举的。此外，应理解，本文所用的措辞和方法出于描述的目的，而不应被解释为限制性的。

[0029] 除非本文另有定义，否则所使用的有关本文公开和要求保护的发明构思的科学术语和技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。此外，除非上下文要求，单数术语应包括复数，并且复数术语应包括单数。通常，所使用的有关本文所述的化学的术语和本文所述的化学的技术是本领域公知且常用的那些。根据制造商的说明、或如本领域通常完

成的那样、或如本文所述的那样进行反应和纯化技术。所使用的有关本文所述的分析化学、合成有机化学以及医学化学和药物化学的术语以及它们的实验操作和技术是本领域已知并常用的那些。使用标准技术进行化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者的治疗。

[0030] 在本说明书中提及的所有专利、公开的专利申请和非专利出版物表明本文公开和要求保护的发明构思相关的领域的技术人员的水平。本申请的任何部分中引用的所有专利、公开的专利申请和非专利出版物明确地以其整体通过援引加入本文，其程度如同具体且单独地指出每一单独的专利或出版物通过援引加入本文。

[0031] 本文公开和要求保护的所有组合物和 / 或方法可以根据本公开在不过度实验的情况下进行和执行。尽管基于优选的实施方案描述了本发明的组合物和方法，但对本领域技术人员显而易见的是，可以在不背离本发明的构思、精神和范围的情况下将多种变化应用于组合物和 / 或方法以及应用于本文公开的方法的步骤或步骤顺序。对本领域技术人员显而易见的所有这样的类似替代和改变视为在随附的权利要求所定义的本发明构思的精神、范围和构思之内。

[0032] 如根据本公开所使用的，除非另外指出，以下术语应理解为具有以下含义：

[0033] 当在权利要求和 / 或说明书中与术语“包括”相关地使用时，英文单词“a”或“an”可以表示“一”，但其还与“一或多”、“至少一”和“一或多于一”的含义相符。在权利要求中使用的术语“或”用于意指“和 / 或”，除非明确表明择一指代，或可选方案是相互排斥的，然而本公开支持择一指代以及“和 / 或”的定义。在整个说明书中，术语“约”用于表示值包括用于测定该值的装置、方法的误差的固有变差，和 / 或在研究个体之间存在的变差。术语“至少一”的使用应理解为包括一以及多于一的任何数量，包括但不限于 2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、100 等。术语“至少一”可以扩展到 100 或 1000 或更多，这取决于其附接的术语；此外，100/1000 的数量不认为是限制性的，因为更高的限度也可以产生令人满意的结果。此外，术语“X、Y 和 Z 中的至少一个”应理解为包括单独的 X、单独的 Y 和单独的 Z，以及 X、Y 和 Z 的任何组合。

[0034] 如本说明书和权利要求所用，词语“包含”（以及包含 (comprising) 的任何形式，例如“包含 (comprise)”和“包含 (comprises)”），具有（以及具有 (having) 的任何形式，例如“具有 (have)”和“具有 (has)”）、“包括”（以及包括 (including) 的任何形式，例如“包括 (includes)”和“包括 (include)”）或“含有”（以及含有 (containing) 的任何形式，例如“含有 (contains)”和“含有 (contain)”）是包含性的或开放式的，并且不排除额外的、未引述的元素或方法步骤。

[0035] 本文所用的术语“或其组合”是指在该术语之前列举的项目的所有排列和组合。例如，“A、B、C 或其组合”旨在包括 A、B、C、AB、AC、BC 或 ABC 之一，并且如果顺序在特定上下文中是重要的，也包括 BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC 或 CAB。继续该实例，明确包括含有一个或多个项目或术语的重复的组合，例如 BB、AAA、MB、BBC、AAABCCCC、CBAAAA、CABABB 等等。技术人员会理解通常对任何组合中的项目或术语的数量没有限制，除非上下文明显另有指示。

[0036] 本文公开和要求保护的发明构思一般地涉及具有独特取代模式的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMC-AS) 聚合物、制备所述聚合物的方法和包含所述聚合物和低性能

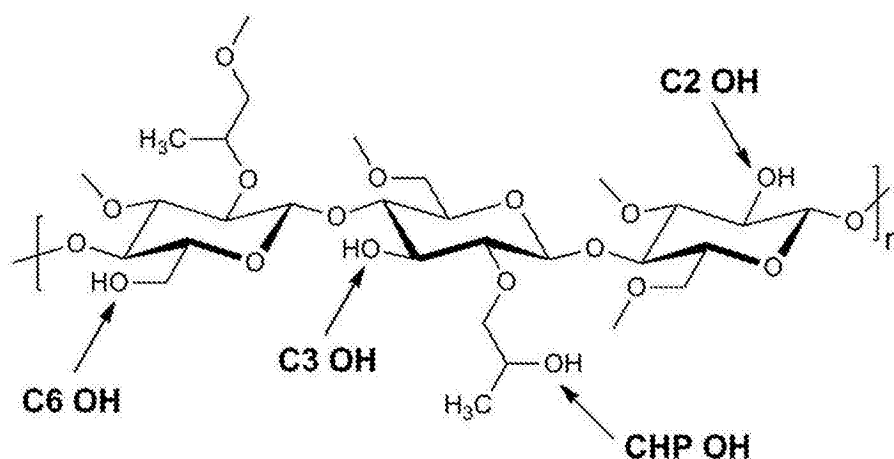
药物的药物组合物。所述药物组合物具有增强的性能和 / 或改善的加工性。

[0037] HPMC-AS 是取代的纤维素聚合物。“取代的纤维素聚合物”意指已通过糖重复单元上的羟基的至少一部分与化合物反应以形成酯连接的和 / 或醚连接的取代基而修饰的纤维素聚合物。

[0038] 如本文和权利要求中所用,“HPMC-AS”意指包含 2- 羟基丙氧基 ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$)、甲氧基 ($-\text{OCH}_3$)、乙酰基 ($-\text{COCH}_3$) 和琥珀酰基 ($-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) 的纤维素聚合物。其他取代基可以少量地包含在所述聚合物上,条件是它们不实质地影响 HPMC-AS 的性能和性质。

[0039] 在所述聚合物上的任何一个取代基的量由其在所述聚合物上的取代度来表征。所述聚合物上的取代基和 / 或基团的“取代度”意指在纤维素链上的糖重复单元上取代的该取代基的平均数。所述取代基可以通过取代如下所示的糖重复单元上的三个羟基 ($\text{C}_2\text{-OH}$ 、 $\text{C}_3\text{-OH}$ 和 $\text{C}_6\text{-OH}$) 的任一个而直接连接到糖重复单元,或它们可以通过羟基丙氧基取代基连接,所述羟基丙氧基取代基通过取代如下所示的糖重复单元上的三个羟基中的任一个 (CHP-OH) 而连接到糖重复单元。

[0040]



[0041] 本文和全文中所用的涉及取代的术语如下定义：

[0042] DS_{Ac} = 每个无水葡萄糖单元 (AGU) 的乙酰基的取代度 (DS)

[0043] DS_{Suc} = 每个无水葡萄糖单元 (AGU) 的琥珀酰基的取代度 (DS)

[0044] C_{HP} = HPMC 或 HPMC-AS 的羟基丙氧基 (HP) 侧链上的羟基

[0045] C_2 = HPMC 或 HPMC-AS 的纤维素主链的碳二 (2) 上的羟基

[0046] C_3 = HPMC 或 HPMC-AS 的纤维素主链的碳三 (3) 上的羟基

[0047] C_6 = HPMC 或 HPMC-AS 的纤维素主链的碳六 (6) 上的羟基

[0048] $\text{C}_{\text{HP}}\text{DS}_{\text{Ac}}$ = HPMC-AS 的 C_{HP} 位置上的乙酰基的 DS

[0049] $\text{C}_2\text{DS}_{\text{Ac}}$ = HPMC-AS 的 C_2 位置上的乙酰基的 DS

[0050] $\text{C}_3\text{DS}_{\text{Ac}}$ = HPMC-AS 的 C_3 位置上的乙酰基的 DS

[0051] $\text{C}_6\text{DS}_{\text{Ac}}$ = HPMC-AS 的 C_6 位置上的乙酰基的 DS

[0052] $\text{C}_{\text{HP}}\text{DS}_{\text{Suc}}$ = HPMC-AS 的 C_{HP} 位置上的琥珀酰基的 DS

[0053] $\text{C}_2\text{DS}_{\text{Suc}}$ = HPMC-AS 的 C_2 位置上的琥珀酰基的 DS

[0054] $\text{C}_3\text{DS}_{\text{Suc}}$ = HPMC-AS 的 C_3 位置上的琥珀酰基的 DS

[0055] $\text{C}_6\text{DS}_{\text{Suc}}$ = HPMC-AS 的 C_6 位置上的琥珀酰基的 DS

[0056] $\% C_6DS_{Ac}$ = 位于 C_6 位置的总乙酰基 DS 的百分比

[0057] $\% C_3DS_{Ac}$ = 位于 C_3 位置的总乙酰基 DS 的百分比

[0058] $\% C_6DS_{Suc}$ = 位于 C_6 位置的总琥珀酰基 DS 的百分比

[0059] $\% C_3DS_{Suc}$ = 位于 C_3 位置的总琥珀酰基 DS 的百分比

[0060] 在不同取代位置上的乙酰基和琥珀酰基的重量百分比可以通过 ^{13}C -NMR 分析来测定并根据下式来计算：

[0061] $\% C_6DS_{Ac} = [C_6DS_{Ac} / (C_6DS_{Ac} + C_3DS_{Ac} + C_2DS_{Ac} + C_{HP}DS_{Ac})] \times 100$

[0062] $\% C_3DS_{Ac} = [C_3DS_{Ac} / (C_6DS_{Ac} + C_3DS_{Ac} + C_2DS_{Ac} + C_{HP}DS_{Ac})] \times 100$

[0063] $\% C_6DS_{Suc} = [C_6DS_{Suc} / (C_6DS_{Suc} + C_3DS_{Suc} + C_2DS_{Suc} + C_{HP}DS_{Suc})] \times 100$

[0064] $\% C_3DS_{Suc} = [C_3DS_{Suc} / (C_6DS_{Suc} + C_3DS_{Suc} + C_2DS_{Suc} + C_{HP}DS_{Suc})] \times 100$

[0065] 已经发现每个无水葡萄糖单元 (AGU) 的琥珀酰基和 / 或乙酰基的位置取代对于增强药物的性能 (例如但非限制性的, 低溶解性的或不溶性的药物的溶解度) 和 / 或改善药物的加工性而言是重要的。具体地, 已经发现琥珀酰基和 / 或乙酰基在 $C3-OH$ 和 $C6-OH$ 上的取代对于药物增强和 / 或加工性而言是重要的。

[0066] 由 Shin-Etsu 提供的现有技术的 HPMC-AS 聚合物具有琥珀酰基和 / 或乙酰基在 $C3-OH$ 和 $C6-OH$ 位置上的以下典型的取代度, 其中包括此处给出的有关从 Shin-Etsu 获得的 L、H 和 M 等级的范围。

[0067]

	Shin-Etsu L、H 和 M 等级
$\% C_6DS_{Ac}$	26% - 32%
$\% C_6DS_{Suc}$	12% - 18%
$\% C_3DS_{Ac}$	27% - 37%
$\% C_3DS_{Suc}$	38% - 53%

[0068] 本文公开和要求保护的发明构思的用于增强药物性能并改善加工性的组合物包含聚合物和所述药物。所述聚合物包含具有琥珀酰基和 / 或乙酰基在 $C6-OH$ 和 $C3-OH$ 位置的不同取代度的 HPMC-AS。所述聚合物可以由方法 B 制得。

[0069] 在方法 B 中, 乙酸酐和乙酸钠与羟丙基甲基纤维素在约 $85^{\circ}C$ 至约 $115^{\circ}C$ 的范围内温度下反应以形成中间体。在一个非限制性实施方案中, 所述温度可以在约 $95^{\circ}C$ 至约 $115^{\circ}C$ 的范围内变化。在另一个非限制性实施方案中, 所述温度可以在约 $95^{\circ}C$ 至约 $110^{\circ}C$ 的范围内变化。当内部温度已达到上述温度范围时, 将反应混合物搅拌一段时间, 例如但非限制性的, 约 30 分钟至约 2.5 小时。然后添加琥珀酸酐并且将混合物在相同的温度范围下搅拌约 2.5 小时至约 23.5 小时的时间段。在一个非限制性实施方案中, 所述时间段可以在约 2.5 小时至约 15.5 小时的范围内变化。在另一个非限制性实施方案中, 所述时间段可以从约 2.5 小时至约 5.5 小时变化。然后将反应混合物冷却至环境温度, 并与水混合以沉淀灰白色固体。将沉淀物与水混合并用水清洗, 并且使用流化床干燥器在约 $65^{\circ}C$ 干燥。

[0070] 由方法 B 制备的 HPMC-AS 聚合物表现与 Shin-Etsu 样品不同的在 $C6-OH$ 和

C3-OH 位置上的琥珀酰基和乙酰基的取代度。在一个非限制性实施方案中,琥珀酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置小于 12% ($\% C_6DS_{Suc} < 12\%$) 并且在 C3-OH 位置大于 53% ($\% C_3DS_{Suc} > 53\%$)。乙酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置大于 32% ($\% C_6DS_{Ac} > 32\%$)。

[0071] 在另一个非限制性实施方案中,琥珀酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置小于 12% ($\% C_6DS_{Suc} < 12\%$) 并且在 C3-OH 位置大于 53% ($\% C_3DS_{Suc} > 53\%$)。乙酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置大于 32% ($\% C_6DS_{Ac} > 32\%$) 并且在 C3-OH 位置小于 27% ($\% C_3DS_{Ac} < 27\%$)。

[0072] 在又一个非限制性实施方案中,琥珀酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置小于 10% ($\% C_6DS_{Suc} < 10\%$) 并且在 C3-OH 位置大于 57% ($\% C_3DS_{Suc} > 57\%$)。乙酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置为 33% 至 51% ($33\% < \% C_6DS_{Ac} < 51\%$) 并且在 C3-OH 位置为 16% 至 20% ($16\% < \% C_3DS_{Ac} < 20\%$)。

[0073] 在又一个非限制性实施方案中,琥珀酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置小于或等于 6% ($\% C_6DS_{Suc} \leq 6\%$) 并且在 C3-OH 位置为 58% 至 84% ($58\% < \% C_3DS_{Suc} < 84\%$)。乙酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置为 33% 至 51% ($33\% < \% C_6DS_{Ac} < 51\%$) 并且在 C3-OH 位置为 16% 至 20% ($16\% < \% C_3DS_{Ac} < 20\%$)。

[0074] 还已经发现,包含由方法 C 制备的 HPMC-AS 的聚合物也可以改善药物性能。在方法 C 中,琥珀酸酐和乙酸钠与羟丙基甲基纤维素在约 85°C 至约 115°C 的范围内的温度下反应以形成中间体。在一个非限制性实施方案中,所述温度可以在约 95°C 至约 115°C 的范围内变化。在另一个非限制性实施方案中,所述温度可以在约 95°C 至约 110°C 的范围内变化。当内部温度达到上述温度范围时,将混合物搅拌一段时间,例如但非限制性的,约 30 分钟至约 2.5 小时。然后,添加乙酸酐并且将混合物在相同的温度范围下搅拌约 2.5 小时至约 23.5 小时的时间段。在一个非限制性实施方案中,所述时间段可以在约 2.5 小时至约 15.5 小时的范围内变化。在另一个非限制性实施方案中,所述时间段可以从约 2.5 小时至约 5.5 小时变化。然后将反应混合物冷却至环境温度,并与水混合以沉淀灰白色固体。将沉淀物与水混合并用水清洗,并且使用流化床干燥器在约 65°C 干燥。

[0075] 由方法 C 制备的 HPMC-AS 聚合物也表现出与 Shin-Etsu 样品不同的在 C6-OH 和 C3-OH 位置上的琥珀酰基和 / 或乙酰基的取代度。在一个非限制性实施方案中,在所述 HPMC-AS 上,琥珀酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置大于 18% ($\% C_6DS_{Suc} > 18\%$) 并且在 C3-OH 位置小于 38% ($\% C_3DS_{Suc} < 38\%$)。乙酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置小于 26% ($\% C_6DS_{Ac} < 26\%$) 并且在 C3-OH 位置大于 36% ($\% C_3DS_{Ac} > 36\%$)。

[0076] 在另一个非限制性实施方案中,琥珀酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置大于 25% ($\% C_6DS_{Suc} > 25\%$) 并且在 C3-OH 位置小于 36% ($\% C_3DS_{Suc} < 36\%$)。乙酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置小于 24% ($\% C_6DS_{Ac} < 24\%$) 并且在 C3-OH 位置为 38% 至 48% ($38\% < \% C_3DS_{Ac} < 48\%$)。

[0077] 在又一个非限制性实施方案中,琥珀酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置为 35% 至 45% ($35\% < \% C_6DS_{Suc} < 45\%$) 并且在 C3-OH 位置为 30% 至 35% ($30\% < \% C_3DS_{Suc} < 35\%$)。乙酰基的总 DS 的百分比在 C6-OH 位置为 16% 至 20% ($16\% < \% C_6DS_{Ac} < 20\%$) 并且在 C3-OH 位置为 38% 至 48% ($38\% < \% C_3DS_{Ac} < 48\%$)。

[0078] 术语“药物”是常规的,表示当向动物、尤其向人类施用时具有有益的预防和 / 或治疗性质的化合物。在一个非限制性实施方案中,所述药物是“低溶解度药物”,意指该药物

在生理学相关 pH (例如, pH 1-8) 下的最小水溶解度为约 0.5mg/mL 或更小。本文公开和要求保护的发明构思随着药物的水溶解度降低而得到更大的实用性。因此, 本文公开和要求保护的发明构思的组合物用于水溶解度小于约 0.2mg/mL 的低溶解度药物。在一个非限制性实施方案中, 所述低溶解度药物具有小于约 0.1mg/mL 的水溶解度。在另一个非限制性实施方案中, 所述低溶解度药物具有小于约 0.05mg/mL 的水溶解度。在又一个非限制性实施方案中, 所述低溶解度药物具有小于约 0.01mg/mL 的水溶解度。

[0079] 通常可以认为, 药物具有大于约 10mL、且更通常大于约 100mL 的剂量与水溶解度之比, 其中水溶解度 (mg/mL) 是在包括 USP 模拟胃缓冲液和肠缓冲液在内的任何生理学相关水溶液 (例如, pH 值为 1 至 8 的那些) 中观察到的最小值, 并且剂量以 mg 计。因此, 剂量与水溶解度之比可以通过将剂量 (以 mg 计) 除以水溶解度 (以 mg/mL 计) 来计算。

[0080] 为了从本文公开和要求保护的发明构思获益, 药物不要求是低溶解度药物, 但低溶解度药物代表了与本文公开和要求保护的发明构思一起使用的优选类别。即使是在期望的使用环境中表现出可观的水溶解度的药物也可以得益于本文公开和要求保护的发明构思可能产生的提高的水浓度和改善的生物利用度, 只要其降低了治疗功效所需的剂量大小或在期望药物效力快速开始的情况下增加了药物吸收的速率。在这样的情况下, 药物可以具有达到约 1mg/mL 至 2mg/mL、或甚至高达约 20mg/mL 至 40mg/mL 的水溶解度。

[0081] 在本文公开和要求保护的发明构思中适于并入 HPMC-AS 聚合物体系的药物可以包括酸性的、碱性的、两性离子的或中性的有机 / 无机生物活性分子或它们的盐。药物的实例包括但不限于镇痛药、抗惊厥药、麻醉剂、抗糖尿病药剂、抗感染药剂、抗肿瘤药、抗风湿药剂、心血管药剂、中枢神经系统 (CNS) 兴奋剂、多巴胺受体激动剂、胃肠药剂、精神治疗药剂、尿路药剂、抗高血压药、抗焦虑药剂、抗凝血药剂、抗惊厥药、降血糖药剂、减充血剂、抗组胺剂、镇咳药、抗肿瘤药、 β 阻断剂、抗炎药、抗精神病药剂、认知增强剂、胆固醇降低剂、甘油三酯降低剂、抗动脉粥样硬化药剂、抗肥胖药剂、自体免疫性病症药剂、抗阳痿药剂、抗菌药剂和抗真菌药剂、安眠药、抗帕金森药剂、抗阿尔茨海默氏病药剂、抗生素、抗抑郁药、抗病毒药剂、糖原磷酸化酶抑制剂和胆固醇酯转移蛋白抑制剂。

[0082] 每一指定的药物应理解为包括该药物的任何药学可接受的形式。“药学可接受的形式” 意指任何药学可接受的衍生物或变型, 包括立体异构体、立体异构体混合物、对映异构体、溶剂合物、水合物、同晶型体、多晶型物、假同晶体、中性形式、盐形式和前药。

[0083] 抗高血压药的具体实例可以包括哌唑嗪、硝苯地平、苯磺酸氨氯地平、曲马唑嗪和多沙唑嗪; 降血糖药剂的具体实例可以包括格列吡嗪和氯磺丙脲; 抗阳痿药剂的具体实例是西地那非和柠檬酸西地那非; 抗肿瘤药的具体实例可以包括苯丁酸氮芥、环己亚硝脲和棘霉素; 咪唑型抗肿瘤药的具体实例是 tubulazole; 抗高胆固醇血症药的具体实例是阿托伐他汀钙; 抗焦虑药的具体实例可以包括盐酸羟嗪和盐酸多塞平; 抗炎药的具体实例可以包括培他米松、氢化波尼松、阿司匹林、吡罗昔康、伐地考昔、卡洛芬、塞来昔布、氟比洛芬和 (+)-N-{4-[3-(4-氟苯氧基) 苯氧基]-2-环戊烯-1-基}-N-羟基脲; 巴比妥酸盐的具体实例是苯巴比妥; 抗病毒药的具体实例可以包括阿昔洛韦、奈非那韦、delayerdine 和病毒唑; 维生素 / 营养剂的具体实例可以包括视黄醇和维生素 E; β 阻断剂的具体实例可以包括噻吗洛尔和纳多洛尔; 催吐药的具体实例是阿扑吗啡; 利尿药的具体实例可以包括氯噻酮和安体舒通; 抗凝剂的具体实例是双香豆素; 强心药的具体实例可以包括地高辛

和洋地黄毒苷；雄激素的具体实例可以包括 17- 甲基睾酮和睾酮；盐皮质激素类药的具体实例是脱氧皮质酮；甾体安眠药 / 麻醉剂的具体实例是阿法沙龙；合成代谢剂的具体实例可以包括氟羟甲睾酮和美雄酮 (Methanstenolone)；抗抑郁药的具体实例可以包括舒必利、[3, 6- 二甲基 -2-(2, 4, 6- 三甲基苯氧基) 吡啶 -4- 基]-(1- 乙基丙基) 胺、3, 5- 二甲基 -4-(3'- 戊氧基) -2-(2', 4', 6'- 三甲基苯氧基) 吡啶、pyroxidine、氟西汀、帕罗西汀、文拉法辛和舍曲林；抗生素的具体实例可以包括羧苄青霉素茛满钠、盐酸巴氨西林、醋竹桃霉素、盐酸多西环素 (doxycycline hyclate)、氨苄青霉素和青霉素 G；抗感染药的具体实例可以包括苯扎氯铵和洗必泰；冠状血管舒张药的具体实例可以包括硝酸甘油和米氟噻；安眠药的具体实例是依托咪酯；碳酸酐酶抑制剂的具体实例可以包括乙酰唑胺和氯唑沙酰胺 (chlorzolamide)；抗真菌药剂的具体实例可以包括益康唑、特康唑、氟康唑、伏立康唑和灰黄霉素；抗原虫药的具体实例是甲硝哒唑；驱虫药剂的具体实例可以包括噻苯咪唑和左卡巴斯汀和莫仑太尔；抗组胺药的具体实例可以包括阿司咪唑、左卡巴斯汀、西替利嗪、左西替利嗪、去羟乙氧基氯雷他定 (decarboethoxyloratadine) 和桂利嗪；抗精神病药的具体实例可以包括齐拉西酮、奥氮平、盐酸替沃噻吨、氟司必林、利培酮和 penfluridole；胃肠药剂的具体实例可以包括洛哌丁胺和西沙必利；血清素拮抗剂的具体实例可以包括酮色林和米安色林；麻醉剂的具体实例是利多卡因；降血糖药剂的具体实例是乙酰苯磺酰环己脲；镇吐药的具体实例是茶苯海明；抗菌药的具体实例是磺胺甲基异噁唑；多巴胺能药剂的具体实例是 L-DOPA；抗阿尔茨海默氏病药剂的具体实例可以是 THA 和多奈哌齐；抗溃疡剂 /H₂ 拮抗剂的具体实例是法莫替丁；镇静药 / 安眠药的具体实例可以包括利眠宁和三唑仑；血管扩张药的具体实例是前列地尔；血小板抑制剂的具体实例是环前列腺素；ACE 抑制剂 / 抗高血压药剂的具体实例可以包括依那普利酸、喹那普利和赖诺普利；四环素类抗生素的具体实例可以包括氧四环素和米诺环素；大环内酯类抗生素的具体实例可以包括红霉素、克拉霉素和螺旋霉素；氮杂内酯类抗生素的具体实例是阿奇霉素；糖原磷酸化酶抑制剂的具体实例可以包括 [R-(R*S*)]-5- 氯 -N-[2- 羟基 -3-{ 甲氧基甲基氨基 }-3- 氧代 -1-(苯基甲基) 丙基 -1H- 吡啶 -2- 甲酰胺和 5- 氯 -1H- 吡啶 -2- 羧酸 [(1S)- 苄基 - (2R)- 羟基 -3-((3R, 4S)- 二羟基吡咯烷 -1- 基) -3- 氧丙基] 酰胺；以及胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抑制剂的具体实例包括 [2R, 4S]-4-[(3, 5- 双 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧基羰基 - 氨基]-2- 乙基 -6- 三氟甲基 -3, 4- 二氢 -2H- 喹啉 -1- 羧酸乙酯，又称为托彻普 (torcetrapib)。

[0084] CETP 抑制剂 (特别是托彻普) 和制备此类化合物的方法详细地公开于第 6, 197, 786 和 6, 313, 142 号美国专利，公开于第 WO 01/40190A1、WO 02/088085A2 和 WO 02/088069A2 号 PCT 申请，其公开内容通过援引加入本文。托彻普在水性环境如人类胃肠道的腔液中具有非常低的溶解度。托彻普的水溶解度小于约 0.04 $\mu\text{g/ml}$ 。托彻普必须以改善了溶解度的形式呈现于胃肠道，从而在胃肠道中实现足够的药物浓度以实现向血液中的足够的吸收以引发期望的治疗作用。CETP 抑制剂也描述于第 6, 723, 752 号美国专利，其包括大量的 CETP 抑制剂，包括 (2R)-3-[[3-(4- 氯 -3- 乙基苯氧基) 苯基]-[[3-(1, 1, 2, 2- 四氟乙氧基) 苯基] 甲基] 氨基]-1, 1, 1- 三氟 -2- 丙醇。此外，本文包括的 CETP 抑制剂还描述于 2004 年 3 月 23 日提交的第 10/807, 838 号美国专利申请和 2004 年 9 月 23 日提交的第 60/612, 863 号美国专利申请，其包括 (2R, 4R, 4aS)-4-[氨基 -(3, 5- 双 (三氟甲基苯基) 甲

基]-2-乙基-6-(三氟甲基)-3,4-二氢喹啉-1-羧酸异丙酯。此外,CETP 抑制剂可以包括 JTT-705,其还称为S-[2-([1-(2-乙基丁基)环己基]羰基)氨基)苯基]2-甲基硫代丙酸酯,以及在W004/020393号PCT申请中公开的那些化合物,例如S-[2-([1-(2-乙基丁基)环己基]羰基)氨基)苯基]2-甲基硫代丙酸酯、反式-4-[[2-[[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲基](2-甲基-2H-四唑-5-基)氨基]甲基]-4-(三氟甲基)苯基]乙基氨基]甲基]环己烷乙酸和反式-4-[[2-[[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲基](2-甲基-2H-四唑-5-基)氨基]甲基]-5-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙基氨基]甲基-1]-环己烷乙酸,在共同拥有的第09/918,127和10/066,091号美国专利申请中公开的药物,这两个申请的公开内容通过援引加入本文,在以下专利和公开的申请中公开的药物,所有专利和申请的公开内容通过援引加入本文:DE 19741400 A1;DE 19741399 A1;WO 9914215 A1;WO 9914174;DE 19709125 A1;DE 19704244 A1;DE 19704243 A1;EP 818448 A1;WO 9804528 A2;DE 19627431 A1;DE 19627430 A1;DE 19627419 A1;EP 796846 A1;DE 19832159;DE 818197;DE 19741051;WO 9941237 A1;WO 9914204 A1;WO 9835937 A1;JP 11049743;WO 0018721;WO 0018723;WO 0018724;WO 0017164;WO 0017165;WO 0017166;WO 04020393;EP 992496;和EP 987251。

[0085] 适合用于本文公开和要求保护的发明构思的其他药物的典型实例可以包括,但不限于,伊曲康唑、依泽替米贝、硫酸沙丁胺醇、阿莫西林、盐酸安非他酮、卡比多巴、头孢克洛、双氯芬酸钠、红霉素、氯雷他定、碳酸锂、哌醋甲酯、酒石酸美托洛尔、硝苯地平、奥美拉唑、盐酸索他洛尔、盐酸维拉帕米、硫酸沙丁胺醇、阿莫西林、盐酸安非他酮、卡比多巴、头孢克洛、双氯芬酸钠、红霉素、非洛地平、氯雷他定、碳酸锂、哌醋甲酯、酒石酸美托洛尔、硝苯地平、奥美拉唑、盐酸索他洛尔、盐酸维拉帕米或其治疗相关的组合。药物的以上列举不旨在为穷举性的。

[0086] 与常识相反,通过本文公开和要求保护的发明构思提供的水浓度和生物利用度的相对提高程度通常可以随着溶解度降低和疏水性增加来改善药物。实际上,发明人已经认识到疏水性药物的一亚类,其基本上为水不溶性的、高疏水性并由一组物理性质表征。该亚类(在本文中称为“疏水性药物”)在使用本文公开和要求保护的发明构思的聚合物配制时表现出水浓度和生物利用度的显著提高。此外,疏水性药物和本文公开和要求保护的发明构思的聚合物的组合物与商购等级的聚合物相比还可以具有改善的物理稳定性。

[0087] 疏水性药物的第一性质是它们是非常疏水的。非常疏水意指药物的Log P值可以具有至少4.0的值、至少5.0的值,甚至至少5.5的值。Log P定义为(1)辛醇相中的药物浓度与(2)水相中的药物浓度在两个相彼此平衡时之比的以10为底的对数,其是被广泛接受的疏水性的量度。Log P可以用实验测量,或使用本领域已知的方法计算。当使用Log P的计算值时,采用使用用于计算Log P的任何一般可接受的方法计算的最高值。通常由计算方法来提及计算的Log P值,例如C log P、A log P和M log P。Log P还可以使用分片法(fragmentation methods)估算,例如Crippen分片法(J. Chem. Inf. Comput. Sci. 27, 21-35(1987));Viswanadhan分片法(J. Chem. Inf. Comput. Sci. 29, 163-172(1989));或Broto分片法(Eur. J. Med. Chem.-Chim. Theor. 19, 71(1984))。优选地,Log P值通过使用利用Crippen、Viswanadhan和Broto的分片法估算的平均值来计算。

[0088] 疏水性药物的另一性质是它们具有低溶解度参数。溶解度参数的计算公开于 US 8, 207, 232 中, 其全部明确地通过援引加入本文。溶解度参数可以为约 $22(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 或更低、约 $21.5(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 或更低、甚至约 $21.5(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 或更低。

[0089] 首先作为这些性质的结果, 疏水性药物通常具有非常低的水溶解度。非常低的水溶解度意指在生理学相关 pH(1 至 8 的 pH) 下的最小水溶解度小于约 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$, 并且通常小于约 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ 。此外, 疏水性药物通常具有非常高的剂量与溶解度之比。当以常规方式口服给予药物时, 非常低的水溶解度通常导致药物从胃肠道液的吸收不良或缓慢。对于非常低溶解度的药物, 不良吸收通常随着剂量(口服给予的药物的质量)增加而逐渐变得更加困难。因此, 疏水性药物的另一性质是非常高的剂量(以 mg 计)与溶解度(以 mg/ml 计)之比(ml)。“非常高的剂量与溶解度之比”意指剂量与溶解度之比可以具有至少 1000ml、至少 5000ml、或甚至至少 10000ml 的值。

[0090] 疏水性药物还通常具有非常低的绝对生物利用度。具体地, 该亚类中的药物在以其未配制状态(即, 仅有药物)口服给药时, 其绝对生物利用度小于约 10%, 并且更通常小于约 5%。

[0091] 在本文公开和要求保护的发明构思的一个非限制性实施方案中, 所述药物可以是酸敏药物, 即, 所述药物在化学方面与酸性物质反应或在酸性物质的存在下降解。酸敏药物通常包含在酸性条件下反应的官能团, 例如磺酰胺、异羟肟酸、羟基酰胺、氨基甲酸酯、缩醛、羟基脲、酯和酰胺。在酸性物质的存在下, 包含此类官能团的药物可以易于反应, 诸如水解、内酯化或酯交换。

[0092] 酸敏药物的具体实例在下文仅以举例方式阐述。每一指定的药物应理解为包括该药物的中性形式、药学可接受的盐和前药。酸敏药物的实例可以包括但不限于喹喔啉-2-甲酸[4(R)-氨基甲酰基-1(S)-3-氟苄基-2(S), 7-二羟基-7-甲基辛基]酰胺; 喹喔啉-2-甲酸[1-苄基-4-(4, 4-二氟环己基)-2-羟基-4-羟基氨基甲酰基丁基]酰胺; 喹喔啉-2-甲酸[1-苄基-4-(4, 4-二氟-1-羟基环己基)-2-羟基-4-羟基氨基甲酰基丁基]酰胺; (+)-N-{3-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-2-环戊烯-1-基}-N-羟基脲; 奥美拉唑; 依托泊苷; 法莫替丁; 红霉素; 喹那普利; 兰索拉唑; 和普罗加比。

[0093] 药物领域已知, 低溶解度药物通常表现出不良的生物利用度或不规则的吸收, 不规则度受到诸如剂量水平、患者的饮食状态和药物形式的因素影响。

[0094] 随着当代药物发现渠道(pipelines)中不良水溶性化合物的数量增多, 将过饱和作为用于提高生物利用度的工具的构思已经尤其用于口服药物递送领域, 其中通过过饱和而增加的管腔内浓度被预期提高肠吸收。为了发生这种提高的肠吸收, 必须诱导过饱和并在胃肠环境中维持。经诱导, 过饱和的热力学不稳定状态必须维持长到足以允许肠吸收的时间。过饱和状态的维持是非常重要的。

[0095] 已发现包含延迟沉淀的赋形剂可以体外稳定过饱和。用于此目的的药物赋形剂可以包括聚合物、表面活性剂和环糊精。所述赋形剂通常称为抗成核剂。在本文公开和要求保护的发明构思中的 HPMC-AS 可以用作抗成核剂以促进和维持不良溶解性化合物的药物过饱和。

[0096] 众所周知, 药物的口服吸收取决于药物在胃肠(GI)环境中的溶解度以及取决于其胃肠壁渗透性。当溶出测试用于预测药物的体内性能, 关键之处是体内测试尽可能接近

地模拟体内条件。已观察到生物相关介质与模拟胃液或模拟肠液相比可以对药代动力学曲线提供更精确的模拟。用于本文公开和要求保护的发明构思的生物相关介质是 **SIF®** 粉末,即 Fast State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF) 磷酸盐缓冲剂,商购自 Phares Drug Delivery AG, Baselland, Switzerland。

[0097] 可以使用溶剂位移法来研究过饱和。在该方法中,可以使用具有溶出容器的 37℃ 的水浴。溶出容器的尺寸取决于测试体积。可以添加 HPMC-AS 聚合物和生物相关介质以在容器中形成混合物,并在 37℃ 平衡。使用任何本领域已知的搅拌设备来不断地搅拌混合物。制备药物的过饱和溶液并加入容器中。在多个时点采集样品并离心。可以使用任何已知的分析技术(例如但非限制的,具有 UV 检测的 HPLC 分析)来分析药物浓度。

[0098] 熔体流动指数 (MFI) 是热塑性聚合物的熔体的流动的简易的量度。其定义为通过针对可替代的指定温度而指定的可替代的重量测定用重量所施加的压力在十分钟内流经特定直径和长度的毛细管的聚合物的质量(以克计)。

[0099] 聚合物的熔体流动指数可以根据 ASTM D 1238 在对给定的聚合物类型所规定的条件下测量。此类标准方法规定了对所用的装置的几何形状及其他约束,以及条件的组合。所述装置是装配有柱塞和在底部的可移除(用于清洁)的孔口的基本垂直的、窄的圆柱形筒。该筒是温度可控的,并且将定义的重量放置在柱塞上以对柱塞提供指定的力,因此对柱塞提供压力,其驱动聚合物熔体穿过孔口。通常,将聚合物颗粒装载到该筒中并使其达到测量温度(完全高于聚合物熔点),然后向柱塞施加重量,迫使聚合物穿过孔口。经由精确称重 (literal weighing) 或通过使用已知熔体密度的体积法(柱塞行程)来测量挤出物。

[0100] 片剂是药物剂型。其包含活性物质和赋形剂的混合物,通常为粉末形式,从粉末被压制或压紧 (compacted) 成固体剂量。所述赋形剂可以包含稀释剂、粘合剂或粒化剂、助流剂(流动助剂)和润滑剂以确保有效的压片;包含崩解剂以促进片剂在消化道中分解;包含甜味剂或调味剂以增加味道;以及包含颜料以使片剂在视觉上有吸引力。可以使用多种多样的粘合剂,一些常用的粘合剂包括乳糖、磷酸氢钙、蔗糖、玉米(玉蜀黍)淀粉、微晶纤维素、聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮以及改性纤维素(例如但非限制性的,羟丙基甲基纤维素和羟乙基纤维素)。

[0101] 通常,还需要成分用作崩解剂以有助于在吞咽后的片剂分散,从而释放活性药物成分 (API) 以被吸收。一些粘合剂,诸如淀粉和纤维素,也是优异的崩解剂。硬脂酸可以用作流动助剂和润滑剂。在本文公开和要求保护的发明构思中的 HPMC-AS 聚合物被制成片剂,并测量它们的硬度 (harnesses)。

[0102] 在片剂压制过程中,重要的是,所有成分是相当干燥的,粉状或颗粒状的,在粒径方面有些许均匀,并且可自由流动。混合的颗粒大小的粉末可以在制造操作期间由于不同的密度而分离,这可导致片剂具有不良的药物或 API 含量均匀性,但制粒应防止该情形。含量均匀性确保由每一片剂递送相同的 API 剂量。

[0103] 为制成片剂,可将粉末从粉末漏斗供给入水平的送料器中。粉末淹没了一部分模台 (die table) 和模具。所需的填充体积,称为片剂重量,可以由称为重量凸轮的第一控件来调节。在刮掉过量的粉末后,模具中的粉末可以通过在压力辊上滚动的上冲头和下冲头的作用而压在一起。期望的片剂厚度通过移动下压力辊离开或更靠近固定的上压力辊来获得。压缩力 (compressing force) 或压缩力 (compression force) 是任一组独特的填充体

积（重量）和厚度值的组合的函数，其可以对于任何特定的活性成分和片剂尺寸 / 形状来选择。

[0104] 测量片剂硬度（破裂力）在定义具有最佳物理性质的剂型和测试所产生的剂型是否满足所定义的制造规格方面发挥关键作用。测试片剂硬度超过确保所产生的片剂在后续过程中的机械完整性。因此片剂的硬度直接与所有其他物理参数相关，所以其是指示是否会满足诸如崩解时间和易碎性的规格的快速且有效的测试。因此，必要的是，正确地完成硬度测量，并且用于测试片剂硬度的设备保证可重复的结果。

[0105] 在本文中，术语“硬度”实际用作破裂力或抗压碎强度的同义词。在简单术语中，片剂硬度是打破片剂所需的力（负载）。用于片剂硬度测试的标准方法是压缩测试。将片剂放在容纳（frus）片剂的两个钳口之间。该机械测量向片剂施加的力并检测其合适破裂。在本文公开和要求保护的发明构思中，压缩力测量为千牛（KN）并且硬度测量为千克力（kp）。

[0106] 固体分散体是将不良溶解性药物分散在固态聚合物基质中的方法。所述药物可以以非晶或微晶形式存在于混合物中，这提供了在胃液和肠液中更快的溶出速率和 / 或表观溶解度。已经开发多种技术来制备固体分散体，包括共沉淀（参见，例如，第 5, 985, 326 和 6, 350, 786 号美国专利）、融合、喷雾干燥（参见，例如，第 7, 008, 640 号美国专利）和热熔挤出（参见，例如，第 7, 081, 255 号美国专利）。所有这些技术提供了在聚合物基质中通常以分子水平或以微晶相高度分散的药物分子。

[0107] 可以通过形成药物和基质材料的均匀溶液或熔体，然后通过冷却或去除溶剂来凝固混合物，从而制备所述药物在所述基质中的固体分散体。当口服给药时，与包含未分散的晶体药物的口服组合物相比，晶体药物的此类固体分散体通常表现出提高的生物利用度。

[0108] 本文公开和要求保护的发明构思的 HPMC-AS 中的微溶药物的喷雾干燥固体分散体可以具有独特的性质，使其广泛地用于制备口服剂型。尽管不期望受任何特定理论或机制限制，但确信为了使药物在基质材料中的固体非晶分散体在改善难溶药物的生物利用度方面最佳地发挥作用，所述基质材料必须通常提供以下功能：1. 分散所述药物，由此防止或延迟固态形式的结晶的速率；2. 体内溶解，由此使所述药物释放到胃肠道；3. 抑制水溶解的药物的沉淀或结晶。

[0109] 如果药物不具有从非晶固态结晶的强趋势，则仅需要后两个功能。当制备药物在 HPMC-AS 中的固体非晶分散体时，药物可以在药物 HPMC-AS 分散体溶出之前或之后达到大大高于单独的药物的平衡溶解度的浓度。即，药物达到过饱和浓度，并且该过饱和浓度会保持相对长的时间段。

[0110] 在本文公开和要求保护的发明构思中 HPMC-AS 聚合物在上述所有三个方面中良好地发挥作用，从而其在已知的基质材料中的独特之处是其抑制多种多样的难溶药物从过饱和溶液中沉淀或再结晶，此外且再次不期望受理论限制，确信喷雾干燥实现快速的溶剂去除，从而相对于形成分散体的其他方法（包括诸如旋转蒸发的其他溶剂去除过程），会大幅防止或至少最小化药物和 HPMC-AS 聚合物的结晶。此外，在许多情况下，喷雾干燥足够迅速地实现溶剂去除，从而甚至会大幅防止或最小化非晶药物和 HPMC-AS 聚合物的相分离。因此，在本文公开和要求保护的发明构思中的 HPMC-AS 聚合物和喷雾干燥可以提供更好的、更真实的均匀分散体，其中药物被更充分地分散在聚合物中。相对于其他制备分散体的方法，来自喷雾干燥的分散体的增加的效率在体外试验中产生更高的药物浓度。

[0111] 尽管在本文公开和要求保护的构思的固体非晶组合物中存在的成分仅是待递送的药物和 HPMC-AS,但在分散体中包含其他赋形剂可以是有用的。例如但非限制性的,除了 HPMC-AS 之外的在范围 pH 1.0 至 8.0 的至少一部分之内溶解于水溶液的聚合物可以连同 HPMC-AS 一起包含在分散体中。其他聚合物的实例可以包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基纤维素 (HPC) 或 HPMC。对于药物是晶体或非晶而言,作为其主要的益处,HPMC-AS 可以具有对药物从过饱和溶液中沉淀或结晶的抑制。在一个非限制实施方案中,药物、HPMC-AS 以及一种或多种额外的聚合物可以被共同喷雾干燥,其中所述药物和 HPMC-AS 可以占所述分散体的不超过约 75%。

[0112] 可用作本文的分散体的组分的另一类型的赋形剂是表面活性剂,例如脂肪酸和烷基磺酸酯。此类材料可以通过促进湿润而有利地用于增加溶出速率,由此增加获得的最大药物浓度和过饱和度,并且还通过诸如络合、形成包合络合物、形成胶束或吸附到固体药物(晶体或非晶的)表面的机制与溶解的药物相互作用来抑制药物的结晶或沉淀。这些表面活性剂可以占所述喷雾干燥的分散体的至多约 25%。

[0113] 诸如酸、碱或缓冲剂的 pH 调节剂的添加也可以是有利的。pH 调节剂可以有利地用于延迟分散体的溶出(例如,酸,如柠檬酸或琥珀酸),或者用于提高分散体的溶出速率(例如,碱,如乙酸钠或胺)。常规的基质材料、表面活性剂、填充剂、崩解剂或粘合剂的添加可以以分散体自身的一部分的形式添加,经由湿式方法、机械方法或其他方法通过制粒而添加。当以分散体自身的一部分的形式包含此类添加剂时,它们可以与药物和 HPMC-AS 在喷雾干燥溶剂中混合,并且在通过喷雾干燥形成分散体之前可以与药物和 HPMC-AS 一起溶解或可以不与药物和 HPMC-AS 一起溶解。这些材料可以占药物 /HPMC-AS/ 添加剂分散体的至多约 25%。

[0114] 除了药物和 HPMC-AS(以及紧接的上文所讨论的其他聚合物)之外,其他常规制剂赋形剂也可以用于本文公开和要求保护的发明构思的组合物中,包括本领域公知的那些赋形剂。通常,诸如填充剂、崩解剂、颜料、粘合剂、润滑剂、调味剂等赋形剂可以用于常见目的,并且以典型的量使用而不影响组合物的性质。在已经形成 HPMC-AS/ 药物分散体之后使用这些赋形剂,从而将分散体配制成片剂、胶囊、混悬剂、用于悬浮剂的粉末、乳膏、透皮贴剂等。

[0115] 术语喷雾干燥以常规方式使用,并且广泛地指涉及将液体混合物破碎成小液滴(雾化)并从容器(喷雾干燥装置)中的混合物迅速地去除溶剂的过程,其中存在用于从液滴蒸发溶剂的强驱动力。用于溶剂蒸发的强驱动力通常通过将喷雾干燥装置中溶剂的分压保持为完全低于在干燥液滴的温度下溶剂的蒸气压来提供。这通过以下完成:(1) 将喷雾干燥装置中的压力保持为部分真空(例如,0.01atm 至 0.50atm);(2) 将液体液滴与温热的干燥气体混合;或(3) 上述二者。例如但非限制性的,药物和 HPMC-AS 在丙酮中的溶液可以通过在约 50°C 的温度将该溶液喷射入通过将出口与真空泵连接而保持在约 0.01atm 至约 0.2atm 的总压的室内以适当地喷雾干燥。或者,可以将所述丙酮溶液喷射入室内,在该室内,所述丙酮溶液与氮气或其他惰性气体在约 80°C 至约 180°C 的温度和约 1.0atm 至约 1.2atm 的压力下混合。

[0116] 通常,可以选择干燥气体的温度和流速,以使 HPMC-AS/ 药物溶液液滴在它们达到装置壁之时是足够干燥的,即,它们基本是固体,从而它们形成精细粉末并且不粘附于装置

壁。实现该干燥水平的实际时长取决于液滴的尺寸。液滴尺寸通常为约 $1\ \mu\text{m}$ 至约 $500\ \mu\text{m}$ 直径,并且约 $5\ \mu\text{m}$ 至约 $100\ \mu\text{m}$ 是更典型的。液滴的大的表面与体积之比和用于蒸发溶剂的大的驱动力导致实际干燥时间为数秒或更短。这种迅速干燥对于将颗粒保持为均匀、均质的组成而非分成药物富集相和聚合物富集相是关键的。

[0117] 具有均质组成的此类分散体可以被认为是固溶体,并且对于药物可以是过饱和的。此类均质分散体是优选的,因为此类分散体与至少一部分药物以药物富集的非晶或结晶相形式存在的分散体相比,在给予大量药物时获得的最大过饱和浓度 (MSSC) 值可以更高。凝固时间可以小于约 20 秒。在一个非限制性实施方案中,凝固时间可以小于约 5 秒。在另一个非限制性实施方案中,凝固时间可以小于约 2 秒。通常,为了实现药物/聚合物溶液的这种迅速凝固,在喷雾干燥过程中形成的液滴的尺寸小于约 $100\ \mu\text{m}$ (以直径计)。在一个非限制性实施方案中,液滴尺寸小于约 $50\ \mu\text{m}$ (以直径计)。在另一个非限制性实施方案中,液滴尺寸小于约 $25\ \mu\text{m}$ (以直径计)。由此形成的所得固体颗粒通常小于约 $100\ \mu\text{m}$ (以直径计)。在一个非限制性实施方案中,所得固体颗粒小于约 $50\ \mu\text{m}$ (以直径计)。在另一个非限制性实施方案中,所得固体颗粒小于约 $25\ \mu\text{m}$ (以直径计)。

[0118] 在凝固之后,固体粉末可以在喷雾干燥室内停留约 5 秒至约 50 秒,进一步从固体粉末中蒸发溶剂。固体分散体在其排出干燥器时的最终溶剂含量可以是低的,因为这降低了药物分子在分散体中的移动性,由此改善其稳定性。通常,分散体的残留溶剂含量可以小于约 10wt%。在一个非限制性实施方案中,分散体的残留溶剂含量可以小于约 2wt%。

[0119] 随后可以使用诸如碾压、流化床附聚或喷涂的本领域已知方法对分散体进行后处理以将其制备用于给药。

[0120] 喷雾干燥过程和喷雾干燥设备通常描述于 Perry's Chemical Engineers' Handbook, 第六版 (R. H. Perry, D. W. Green, J. O. Maloney 编辑) McGraw-Hill Book Co. 1984, 第 20-54 至 20-57 页,以及 "Atomization and Spray-Drying," Chem. Eng. Prog. Monograph. Series, 50 (1954) No. 2), 特此明确地以其整体通过援引加入本文。

[0121] 经喷雾干燥以形成 HPMC-AS/ 药物分散体的溶液可以仅含有在溶剂中的药物和 HPMC-AS。通常,在溶液中药物与 HPMC-AS 之比为约 1:0.2 至约 1:100。在一个非限制性实施方案中,药物与 HPMC-AS 之比为约 1:0.4 至约 1:20。产生令人满意的结果的药物:聚合物的最小比可以随药物不同而变化,并且最好在体外溶出试验中测定。

[0122] 本质上,适于喷雾干燥的溶剂可以是任何有机化合物,在所述溶剂中药物和 HPMC-AS 是互溶的。在一个非限制性实施方案中,所述溶剂还是挥发性的,沸点为 150°C 或更低。所述溶剂的实例可以包括但不限于:醇,例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和丁醇;酮,例如丙酮、甲基乙基酮和甲基异丁基酮;酯,例如乙酸乙酯和乙酸丙酯;以及各种其他溶剂,例如乙腈、二氯甲烷、甲苯和 1,1,1-三氯乙烷。还可以使用更低挥发性的溶剂,例如二甲基乙酰胺或二甲亚砜。还可以使用溶剂的混合物,如可以使用具有水的混合物,只要聚合物和 HPMC-AS 是可溶的足以使喷雾干燥过程变得切实可行即可。

[0123] 喷雾干燥溶液和所得分散体还可以包含有助于分散体的稳定性、溶出、压片或加工的各种添加剂。如上所述,此类添加剂的实例可以包括但不限于表面活性剂、pH 控制物 (例如,酸、碱和缓冲剂)、填充剂、崩解剂或粘合剂。此类添加剂可以直接添加至喷雾干燥溶液,以使所述添加剂溶解或悬浮在溶液中成为浆液。或者,可以在喷雾干燥过程之后添加

此类添加剂以有助于形成最终剂型。

[0124] 热熔挤出 (HME) 是广泛使用的制备非晶固体分散体的方法。如本文所用, 热熔挤出是使用挤出机的高剪切混合和可控温度的能力将两种或更多种组分混合的过程。热熔挤出机由四个主要部分组成: 电动机, 其控制螺杆的旋转; 螺杆 (主要剪切源并使材料移动); 机筒, 其容纳螺杆并提供温度控制; 以及模具 (出口), 其控制挤出物的形状和尺寸。粉末材料 (颗粒的或以粉末形式) 通常以可控的速率被供给入挤出机供料口, 同时挤出机螺杆旋转。然后使用螺杆的旋转将材料向前传送, 并且一部分材料倚靠机筒表面向前传送。根据挤出机的类型, 单螺杆或双螺杆可以用于以逆向或共旋转模式操作。螺杆可以适当地设计为实现所需的混合程度。通常, 机筒被分段以在整个螺杆长度的每一个区域中实现温度调节。出口 (模具系统) 控制挤出物的形状和尺寸。

[0125] 然后将挤出物冷却并通过压延或造粒而成形, 并且研磨至期望的粒径。最终研磨的挤出物随后通常与额外的赋形剂掺合并压缩。挤出过程将在高于聚合物的 T_g 且对于 API 为足够高的温度下进行以熔化和 / 或溶解到聚合物基质中。

[0126] HME 可以通过在单个完全集成的制备过程中产生多个熔体流并使其聚集在一起提供生产复杂的多层和多功能复合物的机会。因此, 一种或多种活性药物物质可以分散在一种或多种聚合基质中。

[0127] 可以在诸如丙酮的溶剂中制备药物和 HPMC-AS 的溶液。将丙酮溶液滴入酸化的水中以使药物 / 聚合物混合物共沉淀。然后将沉淀物通过过滤而分离, 并用酸化的水清洗, 然后干燥。将干燥的粉末筛选以获得均匀尺寸的颗粒。然后将粉末供给通过加热机筒设定为约 70 - 140°C 的热熔挤出机以获得棒状挤出物。然后将棒状挤出物冷却至室温并通过机械研磨方法研磨。

[0128] 以下实施例示出本文公开和要求保护的发明构思, 份和百分比以重量计, 除非另外指出。以解释本文公开和要求保护的发明构思的方式提供每一实施例, 并不限制本文公开和要求保护的发明构思。实际上, 本领域技术人员显而易见的是, 在不背离本发明的范围或主旨的情况下可以在本文公开和要求保护的发明构思中做出多种修改和改变。例如, 作为一个实施方案的一部分而示出或描述的特征可以用于另一实施方案以产生又一实施方案。因此, 旨在本文公开和要求保护的发明构思涵括此类修改和改变, 其在随附的权利要求及它们的等同物的范围内。

[0129] 实施例

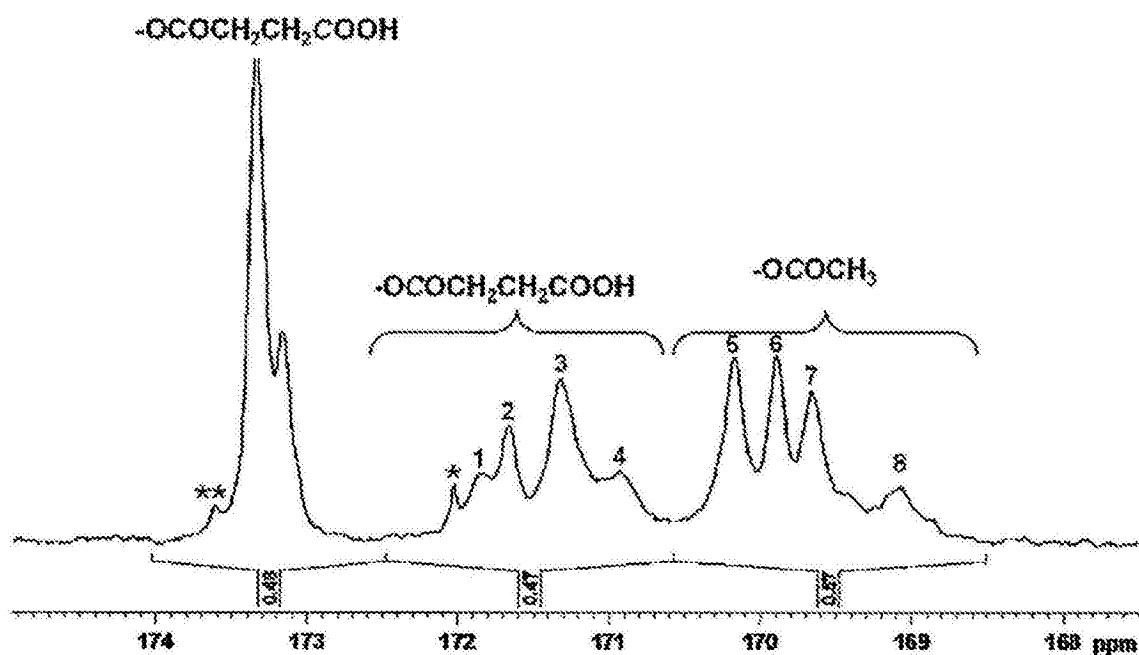
[0130] 测量 HPMC-AS 中位置取代基的分布的方法

[0131] 如前所述, 乙酸酯和琥珀酸酯可以在 HPMC 上取代以形成 HPMC-AS。对于每一取代基, 存在四种可能的取代位置或位点, 即, 直接在纤维素环 C2、C3 和 / 或 C6 位置上以及羟基丙氧基链的端帽 (end-cap) 的端 OH 上。 ^{13}C NMR 光谱可以用于测定乙酸酯和琥珀酸酯在葡萄糖苷环上的位置取代。使用 ^{13}C NMR 测定纤维素醚中的取代基分布详细地描述于 Makromol. Chem., Vol. 191, 681-691 (1990) 以及 Macromolecules, Vol. 20, 2413 - 2418 (1987) 中, 特此明确地以其整体通过援引加入本文。

[0132] 使用装备有 10mm BBO z- 梯度探针的 Bruker AVIII 500MHz NMR 光谱仪获取 HPMC-AS 样品的所有 NMR 光谱。将 HPMC-AS 样品溶解在 DMSO-d_6 中。光谱 (168.0-174.0ppm) 的羰基区域表示下文所示的乙酰基 CO 碳和琥珀酰基 CO 碳的峰。对于琥珀酰基取代, 由于酸

和酯的羰基碳而观察到两组峰。来自乙酸酯和琥珀酸酯取代的酯羰基碳表现出单独的峰，其取决于取代基在葡萄糖苷环和羟基丙氧基链上的位置。峰的分配基于文献值、模型化合物和 2D NMR 分析。

[0133]



[0134] * 游离乙酸, ** 游离琥珀酸

[0135]

峰 #	分配	化学位移 (ppm)
1	与 C6 结合的琥珀酰基	171.80
2	与 HP 结合的琥珀酰基	171.65
3	与 C3 结合的琥珀酰基	171.30
4	与 C2 结合的琥珀酰基	170.90
5	与 C6 结合的乙酰基	170.15
6	与 HP 结合的乙酰基	169.85
7	与 C3 结合的乙酰基	169.65
8	与 C2 结合的乙酰基	169.10

[0136] 为了面积估算,对峰去卷积,并且使用从下文所述的方法获得的乙酰基和琥珀酰基的 DS 来归一化估算的面积。

[0137] 游离酸以及乙酰基和琥珀酰基含量的测定 -USP 34-NF 29 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 NF 专题

[0138] 根据美国药典国家处方集 2011:USP 34-NF 29 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀

酸酯 NF 专题 (United States Pharmacopeia National Formulary 2011:USP 34-NF 29Hypromellose Acetate Succinate NF Monograph) 中描述的方法来测定游离酸、乙酰基和琥珀酰基含量。

[0139] 1. 游离酸和琥珀酸的限度

[0140] 磷酸溶液—将 1.0mL 的 1.25M 磷酸转移到 50-mL 量瓶中,并用水稀释至刻度 (to volume)。

[0141] 0.02M 磷酸盐缓冲液—将 5.44g 磷酸二氢钾溶解在 2L 水中。

[0142] 稀释剂—将具有 1N 氢氧化钠的 0.02M 磷酸盐缓冲液调节至 pH7.5。

[0143] 乙酸原液—将约 20mL 的水添加到用塞子塞住的 100-mL 容量瓶中。将该瓶放在天平上并配衡。将 2.0mL 冰乙酸转移至该瓶中,并记录所添加的乙酸的重量。用水填充该瓶至刻度。将 6.0mL 该溶液转移到 100-mL 量瓶中,并用水稀释至刻度。

[0144] 琥珀酸原液—将约 130mg 琥珀酸添加到 100-mL 量瓶中。添加约 50mL 的水,并使内容物涡旋,直至琥珀酸完全溶解。用水将该瓶填充至刻度。

[0145] 流动相—通过滴加 6M 磷酸将 0.02M 磷酸盐缓冲液调节至 pH 2.8,并经过 0.22- μ m 尼龙过滤器。

[0146] 标准溶液—将 4.0mL 的乙酸原液转移到 25-mL 量瓶中。将 4.0mL 琥珀酸原液转移到相同的瓶中,用移动相稀释至刻度,并混合。重复制备溶液。

[0147] 测试溶液—将 4.0mL 稀释液转移到包含约 102mg HPMC-AS 的玻璃小瓶中,并将内容物搅拌约 2 小时。然后,将 4.0mL 的磷酸溶液转移到相同的小瓶中以使测试溶液的 pH 为约 3 或更低。将小瓶倒置数次以确保完全混合,离心,并将上清液用作测试溶液。

[0148] 色谱系统 (USP 34 色谱 <621>)—液相色谱装备有 215-nm 检测器和 4.6-mm $\times$ 15-cm 柱,该柱含有 5- μ m 填料 L1 (即, Restek UltraAqueous C18, 5 μ m, 150 $\times$ 4.6mm, Cat. #9178565-700)。将柱温度保持为约 30 $^{\circ}$ C。流速为约 1mL/分钟,并且运行时间为约 15 分钟。分析标准溶液,并记录峰响应以作为操作的指导:由琥珀酸峰测定的柱效率不小于 8000 理论板 (theoretical plates);该峰的拖尾因子为 0.9 至 1.5;并且六次重复进样的标准偏差的相对 S 对于每一峰而言不大于 2.0%。分析重复的标准溶液,并且记录峰响应以作为操作的指导。在每次运行顺序之后,首先由约 50% 的水和约 50% 的乙腈冲洗该柱约 60 分钟,然后由 100% 甲醇冲洗约 60 分钟。将该柱储存在 100% 甲醇中。

[0149] 操作—将等体积 (10 μ L) 的标准溶液和测试溶液分别地注入色谱中,记录色谱图,并测量对应于乙酸和琥珀酸的峰面积。由下式计算游离乙酸在 HPMC-AS 部分中的百分比:

[0150] $0.0768 (W_A/W) (r_{UA}/r_{SA})$

[0151] 其中 W_A 是用于制备乙酸原液的冰乙酸以 mg 计的重量; W 是用于制备测试溶液的 HPMC-AS 以 mg 计的重量;以及 r_{UA} 和 r_{SA} 是分别从测试溶液和标准溶液获得的乙酸的峰响应。由下式计算游离琥珀酸 $S_{\text{游离}}$ 在 HPMC-AS 部分中的百分比:

[0152] $1.28 (W_S/W) (r_{US}/r_{SS})$

[0153] 其中 W_S 是用于制备琥珀酸原液的琥珀酸以 mg 计的重量; r_{US} 和 r_{SS} 是分别从测试溶液和标准溶液获得的琥珀酸的峰响应; W 如上所定义。

[0154] 2. 乙酰基和琥珀酰基的含量

[0155] 磷酸溶液、乙酸原液、琥珀酸原液、流动相、标准溶液和色谱系统一如在用于游离乙酸和琥珀酸的限度的测试中所指导的那样进行。

[0156] 测试溶液—将 4.0mL 的 1.0N 氢氧化钠转移到具有约 12.4mg 的 HPMC-AS 的玻璃小瓶中。将该溶液搅拌 4 小时。然后,将 4.0mL 的 1.25M 磷酸添加到相同的小瓶中以使溶液的 pH 为约 3 或更低。将测试样品溶液小瓶倒置数次以确保完全混合,并经过 0.22- μ m 过滤器。将澄清的滤液用作测试溶液。

[0157] 操作—将等体积 (10 μ L) 的标准溶液和测试溶液分别地注入色谱中,记录色谱图,并测量对应于乙酸和琥珀酸的峰面积。由下式计算乙酸 A 在 HPMC-AS 部分中的百分比:

$$[0158] \quad 0.0768 (W_A/W_U) (r_{UA}/r_{SA})$$

[0159] 其中 W_A 是用于制备乙酸原液的乙酸以 mg 计的重量; W_U 是用于制备测试溶液的 HPMC-AS 以 mg 计的重量; 以及 r_{UA} 和 r_{SA} 是分别从测试溶液和标准溶液获得的乙酸的峰响应。在通过下式取得的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的部分中计算乙酰基 ($-\text{COCH}_3$) 的百分比:

$$[0160] \quad 0.717 (A - A_{\text{游离}})$$

[0161] 其中 $A_{\text{游离}}$ 是游离乙酸的百分比,如在用于游离乙酸和琥珀酸的限度的测试中所测定的; A 如上所定义。由下式计算琥珀酸在 HPMC-AS 部分中的百分比:

$$[0162] \quad 1.28 (W_S/W_U) (r_{US}/r_{SS})$$

[0163] 其中 W_S 是用于制备琥珀酸原液的琥珀酸以 mg 计的重量; W_U 如上所定义; 以及 r_{US} 和 r_{SS} 是分别从测试溶液和标准溶液获得的琥珀酸的峰响应。

[0164] 由下式计算琥珀酰基 ($-\text{COC}_2\text{H}_4\text{COOH}$) 在 HPMC-AS 部分中的百分比:

$$[0165] \quad 0.856 (S - S_{\text{游离}})$$

[0166] 其中 S 如上所定义; $S_{\text{游离}}$ 是游离琥珀酸的百分比,如在用于游离乙酸和琥珀酸的限度的测试中所测定的。

[0167] 羟基丙氧基和甲氧基含量的测定—USP 34-NF 29 羟丙甲纤维素 USP 专题

[0168] 根据美国药典国家处方集 2011:USP 34-NF 29 羟丙甲纤维素 USP 专题 (United States Pharmacopeia National Formulary 2011:USP 34-NF 29 Hypromellose USP Monograph) 中描述的方法来测定羟基丙氧基和甲氧基含量。

[0169] 1. 操作

[0170] 设备—对于反应小瓶,使用高为 50mm、外直径为 20mm 且口部处的内直径为 13mm 的 5-mL 密闭血清小瓶。该小瓶装备有具有聚四氟乙烯表面的丁基橡胶的密闭隔板以及使用铝卷边 (crimp) 的气密封条或提供足够气密性的任何密封系统。使用具有加热模块的加热器,所述加热模块具有带有直径为 20mm 且深度为 32mm 的孔的正方形铝块,将反应小瓶装配到该加热模块中。加热模块也装配有能够搅拌小瓶的内容物的磁力搅拌器,或者使用进行约 100 次/分钟的往复运动的往复式振荡器。

[0171] 氢碘酸—使用 HI 的典型浓度为约 57% 的试剂。

[0172] 内标溶液—30mg/mL 的含正辛烷的邻二甲苯。

[0173] 标准溶液—将 2.0mL 氢碘酸和 2.0mL 内标溶液加入到含有约 60mg 和 100mg 的己二酸的适当血清小瓶中。用合适的隔板塞牢固地密封该小瓶,并称重。使用注射器通过该隔板添加约 15mL 和 22mL 的异丙基碘。将该小瓶再次称重,并且通过差值计算所添加的异

丙基碘的重量。添加 45mL 的甲基碘并再次称重。通过差值计算添加的甲基碘的重量。将反应小瓶充分振荡,并使各层分离。将上层用作标准溶液。

[0174] 样品溶液—将 0.065g 的干燥 HPMC-AS 转移到装备有密闭隔板型罩板 (pressure tight septum-type closure) 的 5-mL 壁厚的反应小瓶中。添加约 60mg 和 100mg 的己二酸,并将 2.0mL 内标溶液用移液器移入小瓶中。将 2.0mL 氢碘酸用移液器移入混合物中,紧接着严密地盖住小瓶,并称重。使用在加热模块中装备的磁力搅拌器,或使用往复式振荡器,从而连续地混合小瓶中的内容物。将内容物加热并在约 $130 \pm 2^\circ\text{C}$ 保持约 60 分钟。如果不能使用往复式振荡器或磁力搅拌器时,在加热时间的最初 30 分钟内每隔 5 分钟用手振荡该小瓶。使小瓶冷却,并称重。

[0175] 2. 色谱系统

[0176] 模式—GC

[0177] 检测器—热导检测器或氢火焰离子化检测器

[0178] 柱—3 至 4mm $\times$ 1.8 至 3m 玻璃柱,其填充有在未硅烷化的 100 至 120 目支柱 S1C 上的 20%液相 G28。

[0179] 柱温度— 100°C

[0180] 载气—使用针对热导检测器的氦气;氦气或氮气用于氢火焰离子化检测器。

[0181] 流速—对于标准溶液;调节流速以使内标的保留时间为约 10 分钟。

[0182] 进样量—1 至 2mL

[0183] 3. 分析

[0184] 样品—标准溶液和样品溶液的上层

[0185] 由以下计算 $-\text{OCH}_3$ 在 HPMC-AS 部分中的百分比:

[0186] 结果 = $21.864 \times (R_{\text{Ua}}/R_{\text{Sa}}) \times (W_{\text{Sa}}/W_{\text{U}})$

[0187] R_{Ua} = 样品溶液的甲基碘与正辛烷的峰面积比

[0188] R_{Sa} = 标准溶液的甲基碘与正辛烷的峰面积比

[0189] W_{Sa} = 标准溶液中的甲基碘的重量 (mg)

[0190] W_{U} = 对样品溶液获取的基于干重计算的 HPMC-AS 的重量 (mg)

[0191] 由以下计算 $-\text{OC}_3\text{H}_6\text{OH}$ 在 HPMC-AS 部分中的百分比:

[0192] 结果 = $44.17 \times (R_{\text{Ub}}/R_{\text{Sb}}) \times (W_{\text{Sb}}/W_{\text{U}})$

[0193] R_{Ub} = 样品溶液的异丙基碘与正辛烷的峰面积比

[0194] R_{Sb} = 标准溶液的异丙基碘与正辛烷的峰面积比

[0195] W_{Sb} = 标准溶液中的异丙基碘的重量 (mg)

[0196] W_{U} = 对样品溶液获取的基于干重计算的 HPMC-AS 的重量 (mg)

[0197] 由尺寸排阻色谱 (SEC) 测定分子量 (MW) 分布

[0198] 分子量是分子中原子的原子重量之和。如本文关于聚合物所用的,术语分子量、平均分子量 (average molecular weight)、均数分子量 (mean molecular weight) 和表观分子量是指通过尺寸排阻色谱 (SEC) 测量的个别大分子的分子量的算数均数。

[0199] 相对于具有窄分子量分布的聚(乙二醇/环氧乙烷) (PEG/PEO) 标准物计算来自分析型 SEC 的相对分子量平均值。

[0200] 1. 色谱设备

[0201] 该设备中的所有 Waters 模块均由 Waters Corporation, 34Maple Street, Milford, MA 01757, USA 制造。用来自不同制造商的类似物替代该设备。

[0202] Waters M515 溶剂递送系统

[0203] Waters M717 自动进样器

[0204] 用于相对 SEC** 的 Waters M2414 差示折光率检测器 (DRI)

[0205] 柱数据库 (Column bank) – 参见下节“分析条件”中的详细说明

[0206] Waters Empower 2 软件

[0207] *RI 范围 1.00 至 1.75RIU

[0208] 测量范围 7×10^{-7} RIU

[0209] 漂移 -2×10^{-7} RIU

[0210] 2. SEC 的分析条件

[0211] 流动相 – 55% 0.1M 乙酸锂 / 45% 乙醇

[0212] 流速 – 0.8ml/min

[0213] 柱 – TSKgel 护套 (6mm × 40mm) + 2Linear TSK GMPWx1 柱; 13μm; 300mm × 7.8mm (TOSOH Bioscience LLC, 3604 Horizon Drive, Suite 100, King of Prussia, PA 19406, USA)

[0214] 柱温度 – 35°C

[0215] DRI (差示折光率) 检测器温度 – 35°C

[0216] 校准 – 具有窄分子量分布的 PEO/PEG 标准物 (PSS-USA, Inc. Amherst Fields Research Park, 1600 Old Farm Road, Amherst, MA 01002)

[0217] 样品浓度 – 典型为 1mg/ml (除非另有说明)

[0218] 进样体积 – 200 μl

[0219] 玻璃化转变温度测量

[0220] 玻璃化转变温度 T_g 是诸如玻璃或聚合物的非晶固体在冷却时变脆或变坚固或者在加热时变软或变柔韧的温度。 T_g 可以通过例如差示扫描量热法 (DSC) 测定。DSC 测量了作为温度函数的使样品和参考物的温度升高所需的热量的差值。在相转变如从非晶态变为晶态的过程中, 所需热量的变化。对于几乎没有结晶组分的固体, 单一玻璃化转变温度表示该固体是分子分散体。

[0221] 使用 TA Instruments Q2000DSC 进行玻璃化转变 (T_g) 测量。将约 5mg 的样品装载到标准铝盘中。通过约 -20°C 至 190°C 的温度范围以及约 20°C/min 的加热速率和冷却速率来进行加热 – 冷却 – 加热温度斜坡测量。通过第二次加热数据来报告玻璃化转变温度, 并且基于热流曲线的半高度来对其进行测量。

[0222] 粘度测量

[0223] 将 4.3g 氢氧化钠溶解在不含二氧化碳的水中以制得 1000mL 氢氧化钠溶液。将氢氧化钠溶液添加到 2.00g 先前干燥的 HPMC-AS 中, 以制得 100.0g。将塞子插入容器中, 并且通过恒定振荡约 30 分钟来溶解内含物。将溶液的温度调节至 $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 。在乌氏粘度计或等同物中测定粘度, 如 USP 34NF29– 基于粘度的纤维素衍生物的操作 (Procedure for Cellulose Derivative under Viscosity under Viscosity) <911> 所指导的, 特此明确地以其整体通过援引加入本文。还可以使用 Cannon Mini-PV-x 自动粘度计来进行这些测量。

[0224] HPMC-AS 的合成

[0225] 比较例 1 - 在 115℃ 的合成 HPMC-AS (方法 A)

[0226] 向包括氮气入口和出口、冷凝器和顶置机械搅拌器的烘干的 1L 玻璃反应器添加乙酸。缓慢添加 HPMC (Benece1™E5, 得自 Ashland, Inc.), 同时以 200RPM 搅拌混合物。添加乙酸酐, 并将混合物在环境温度下搅拌约 30 分钟。依次添加琥珀酸酐和乙酸钠, 并将混合物以 300RPM 搅拌, 同时加热至 115℃。当内部温度达到 115℃ 时, 继续搅拌约 3 小时。然后降低温度。将反应混合物冷却至环境温度, 并与水混合以沉淀灰白色固体。用额外量的水清洗沉淀物, 并用流化床干燥器在 65℃ 干燥。表 1 列出根据方法 A 通过不同量的反应物获得的不同的 HPMC-AS 样品。

[0227] 表 1 使用方法 A 合成的样品

[0228]

样品	乙酸 (g)	HPMC (g)	乙酸酐 (g)	琥珀酸酐 (g)	乙酸钠 (g)
聚合物 1	400.2	110.0	98.0	12.0	55.0
聚合物 8	400.2	110.1	57.1	25.1	110.0
聚合物 9	400.2	110.1	85.9	17.9	55.1

[0229] 实施例 1A - HPMC-AS 的合成 (方法 B)

[0230] 向包括氮气入口和出口、冷凝器和顶置机械搅拌器的烘干的 1L 玻璃反应器添加乙酸。缓慢添加 HPMC, 同时以 200RPM 搅拌混合物。依次添加乙酸酐和乙酸钠, 并且将混合物加热至 115℃, 同时以 300RPM 搅拌。当内部温度达到 115℃ 时, 继续搅拌约 30 分钟 (初始保持时间)。添加琥珀酸酐, 并将混合物在约 115℃ 搅拌约 2.5 小时 (第二次添加后的保持时间)。将反应混合物冷却至环境温度, 并与水混合以沉淀灰白色固体。用水清洗沉淀物, 并用流化床干燥器在 65℃ 干燥。使用不同量的反应物获得的聚合物 2-4 和聚合物 10 列于表 2A 中。

[0231] 实施例 1B - HPMC-AS 的合成 (方法 B1)

[0232] 向包括氮气入口和出口、冷凝器和顶置机械搅拌器的烘干的 1L 玻璃反应器添加乙酸。缓慢添加 HPMC, 同时以 200RPM 搅拌混合物。添加乙酸酐和乙酸钠, 并且将混合物加热至 115℃, 同时以 300RPM 搅拌。当内部温度达到 115℃ 时, 对于表 2A 中的聚合物 11 而言, 继续搅拌约 2 小时, 对于表 2A 中的聚合物 12 而言, 继续搅拌约 1.0 小时 (初始保持时间)。添加琥珀酸酐, 并将混合物在约 115℃ 搅拌约 2.5 小时 (第二次添加后的保持时间)。然后缓慢添加水, 同时将反应温度保持为 45℃ 至 85℃, 直至完成水添加。将反应混合物冷却至环境温度, 并与水混合以沉淀灰白色固体。用额外量的水清洗沉淀物, 并用流化床干燥器在 65℃ 干燥。获得的聚合物 11-12 列于表 2A 中。

[0233] 实施例 1C - HPMC-AS 的合成 (方法 B2)

[0234] 向包括氮气入口和出口、冷凝器和顶置机械搅拌器的烘干的 1L 玻璃反应器添加乙酸。缓慢添加 HPMC, 同时以 200RPM 搅拌混合物。添加乙酸酐和乙酸钠, 并将混合物加热至 85℃。当内部温度达到 85℃ 时, 继续搅拌约 1 小时 (初始保持时间)。添加琥珀酸酐, 并且将混合物在 85℃ 加热约 1.5 小时, 然后历时约 30 分钟加热至 115℃, 并且在 115℃ 保持约

2.5 小时（第二次添加后的保持时间总计为 4.5 小时）。将反应混合物冷却至环境温度，并与水混合以沉淀灰白色固体。用水清洗沉淀物，并用流化床干燥器在 65℃干燥。获得的聚合物 13 列于表 2A 中。

[0235] 表 2A 使用方法 B、B1 和 B2 合成的样品

[0236]

样品	HPMC 等级	HPMC (g)	乙酸 (g)	乙酸酐 (g)	琥珀酸酐 (g)	乙酸钠(g)	初始保持温度(h)	第二次添加后的保持温度
聚合物 2	E5*	110.0	400.1	57.0	25.1	110.0	0.5	2.5
聚合物 3	E5	110.0	400.0	85.8	17.8	55.0	0.5	2.5
聚合物 4	E5	110.0	400.1	45.1	27.1	110.0	0.5	2.5
聚合物 10	E3**	110.0	400.0	85.8	17.9	55.1	0.5	2.5
聚合物 11	E5	110.2	400.2	49.0	17.8	55.1	2.0	2.5
聚合物 12	E3/E5 (1:1)	110.1	400.2	85.9	17.8	55.0	1.0	2.5
聚合物 13	E5	55.0	200.3	50.1	8.9	27.5	1.0	4.5

[0237] *E5 是指 Benecel™E5, 得自 Ashland Inc.

[0238] **E3 是指 Benecel™E3, 得自 Ashland Inc.

[0239] 实施例 1D - HPMC-AS 的合成（方法 B3）

[0240] 向包括氮气入口和出口、冷凝器和顶置机械搅拌器的烘干的 1L 玻璃反应器添加乙酸。缓慢添加 HPMC, 同时以 200RPM 搅拌混合物。添加乙酸酐和乙酸钠, 并以 300RPM 且在环境温度下搅拌混合物一段时间（第一次添加后的保持时间）。然后, 将混合物加热至 85℃。当内部温度达到 85℃时, 继续搅拌一段时间（初始保持时间）。添加琥珀酸酐, 并将混合物在约 85℃搅拌一段时间（第二次添加后的保持时间）。然后缓慢添加水, 同时将反应温度保持为 45℃至 85℃, 直至完成水添加。将反应混合物冷却至环境温度, 并与水混合以沉淀灰白色固体。用水清洗沉淀物, 并用流化床干燥器在 65℃干燥。使用不同量的反应物获得的聚合物 14-18 列于表 2B 中。

[0241] 实施例 1F - HPMC-AS 的合成（方法 B4）

[0242] 向包括氮气入口和出口、冷凝器和顶置机械搅拌器的烘干的 1L 玻璃反应器添加乙酸。缓慢添加 HPMC (Benecel™E3), 同时以 200RPM 搅拌混合物。添加乙酸钠, 并将混合物加热至 85℃, 同时以 300RPM 搅拌。当内部温度达到 85℃时, 添加乙酸酐, 并且继续搅拌一段时间（初始保持时间）。添加琥珀酸酐, 并将混合物在约 85℃搅拌一段时间（第二次添加后的保持时间）。然后缓慢添加水, 同时将反应温度保持为 45℃至 85℃, 直至完成水添加。将反应混合物冷却至环境温度, 并与水混合以沉淀灰白色固体。用水清洗沉淀物, 并用流化床干燥器在 65℃干燥。获得的聚合物 19 列于表 2B 中。

[0243] 表 2B 使用方法 B3 和 B4 合成的样品

[0244]

样品	HPMC 等级	HPMC (g)	乙酸 (g)	乙酸 酐(g)	琥珀酸 酐(g)	乙酸 钠(g)	第一次 添加后 的保持 时间(h)	初始保 持时间 (h)	第二次 添加后 的保持 时间(h)
聚合物 14	E3	110.2	330.0	90.1	44.0	55.1	0	1.0	4
聚合物 15	E3	110.7	400.4	100.2	35.1	110.2	0.5	1.0	2
聚合物 16	E5	110.1	400.0	100.0	35.0	110.0	0.5	1.0	2
聚合物 17	E3	110.0	400.2	100.0	35.1	110.1	0.5	1.0	2
聚合物 18	E5	110.0	400.1	60.1	50.1	110.0	0	1.0	4
聚合物 19	E3	110.0	330.0	60.0	50.1	55.1	0	1.0	4

[0245] 实施例 2A - HPMC-AS 的合成 (方法 C)

[0246] 向包括氮气入口和出口、冷凝器和顶置机械搅拌器的烘干的 1L 玻璃反应器添加乙酸。缓慢添加 HPMC (Benecel™E5), 同时以 200RPM 搅拌混合物。依次添加琥珀酸酐和乙酸钠, 并且将混合物加热至 115°C, 同时以 300RPM 搅拌。当内部温度达到 115°C 时, 继续搅拌约 30 分钟。添加乙酸酐, 并将混合物在约 115°C 搅拌约 2.5 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 并与水混合以沉淀灰白色固体。将沉淀物与水混合并用水清洗, 并用流化床干燥器在 65°C 干燥。使用不同量的反应物获得的聚合物 5-7 和聚合物 20-22 列于表 3A 中。

[0247] 表 3A 使用方法 C 合成的样品

[0248]

样品	乙酸 (g)	HPMC (g)	乙酸酐 (g)	琥珀酸酐 (g)	乙酸钠 (g)
聚合物 5	400.1	110.0	57.1	25.0	110.1
聚合物 6	400.0	110.0	85.8	17.9	55.0
聚合物 7	400.0	110.1	98.0	12.1	110.0
聚合物 20	400.0	110.0	85.8	17.9	110.0
聚合物 21	400.1	110.0	90.1	12.1	110.02
聚合物 22	400.1	110.0	80.0	17.0	110.6

[0249] 实施例 2B - HPMC-AS 的合成 (方法 C1)

[0250] 向包括氮气入口和出口、冷凝器和顶置机械搅拌器的烘干的 1L 玻璃反应器添加乙酸。缓慢添加 HPMC, 同时以 200RPM 搅拌混合物。添加乙酸钠, 并将混合物加热至 85°C, 同时以 300RPM 搅拌。当内部温度达到 85°C 时, 添加琥珀酸酐, 并且继续搅拌一段时间 (第一次添加后的保持时间)。添加乙酸酐, 并将混合物在约 85°C 搅拌一段时间 (第二次添加后的保持时间)。然后缓慢添加水, 同时将反应温度保持为 45°C 至 85°C, 直至完成水添加。将反应混合物冷却至环境温度, 并与水混合以沉淀灰白色固体。用水清洗沉淀物, 并用流化床干燥器在 65°C 干燥。使用不同量的反应物获得的聚合物 23-26 列于表 3B 中。

[0251] 实施例 2C - HPMC-AS 的合成 (方法 C2)

[0252] 向包括氮气入口和出口、冷凝器和顶置机械搅拌器的烘干的 1L 玻璃反应器添加乙酸。缓慢添加 HPMC, 同时以 200RPM 搅拌混合物。添加乙酸钠, 并将混合物加热至 85℃, 同时以 300RPM 搅拌。当内部温度达到 85℃时, 添加琥珀酸酐, 并且继续搅拌一段时间 (第一次添加后的保持时间)。添加乙酸酐 (66.5g), 并将混合物在约 85℃搅拌一段时间 (第二次添加后的保持时间)。添加第二部分的乙酸酐 (60.5g), 并将混合物在 85℃搅拌约 2.5 小时。然后缓慢添加水, 同时将反应温度保持为 45℃至 85℃, 直至完成水添加。将反应混合物冷却至环境温度, 并与水混合以沉淀灰白色固体。将沉淀物与水混合并用水清洗, 并用流化床干燥器在 65℃干燥。获得的聚合物 27 列于表 3B 中。

[0253] 表 3B 使用方法 C1 和 C2 合成的样品

[0254]

样品	HPMC 等级	HPMC (g)	乙酸 (g)	乙酸酐 (g)	琥珀酸酐(g)	乙酸钠(g)	第一添加后的保持时间(h)	第二添加后的保持时间(h)
聚合物 23	E3/E5 (1:1)	82.5	300.3	262.5	30.0	108.2	2.5	3
聚合物 24	E3/E5 (1:1)	55.0	200.1	300.0	10.0	60.0	2.5	3
聚合物 25	E3	110.0	330.1	299.9	16.0	110.1	2.0	3
聚合物 26	E3	110.0	400.1	250.1	22.1	110.1	3.0	3
聚合物 27	E3	110.2	330.2	127.0	12.0	110.0	3.0	2.0

[0255] HPMC-AS 样品的表征

[0256] 表 4 示出样品表征数据。包括来自 Shin-Etsu 的对应于 Shin-Etsu AQOAT LF、Shin-Etsu AQOAT MF 和 Shin-Etsu AQOAT HF 的商购样品, 以用于比较。F 表示平均粒径为约 5 μm 的精细粉末。

[0257] 表 4 样品表征数据

[0258]

样品	乙酰基 wt%	琥珀酸酐基 wt%	HP wt%	Me wt%	SEC M _w	粘度 (cp)	Tg (°C)	HPMC-AS 等级
聚合物 1	11.65	6.15	8.25	23.83	64,100	3.7	120.3	H
聚合物 2	10.15	12.40	7.68	22.84	61,100	3.6	117.0	M
聚合物 3	12.10	6.60	8.56	24.50	52,800	3.6	110.0	H
聚合物 4	7.40	15.55	8.21	21.86	56,100	3.6	110.6	L
聚合物 5	7.50	15.75	7.95	22.44	210,000	4.3	111.3	L
聚合物 6	9.10	11.10	8.28	23.88	108,000	3.6	112.1	M
聚合物 7	13.35	7.75	8.25	24.01	114,000	4.2	111.9	H

[0259]

聚合物 8	7.85	15.80	7.54	22.35	129,000	3.6	117.7	L
聚合物 9	10.05	10.55	8.19	23.3	79,100	3.6	119.2	M
聚合物 10	12.45	7.40	8.04	23.78	26,700	2.4	114.0	H
聚合物 11	8.75	9.60	8.01	23.77	48,200	3.6	120.3	--
聚合物 12	12.20	6.50	7.88	22.90	38,000	2.9	114.2	H
聚合物 13	12.40	7.50	8.18	23.62	53,200	3.7	116.1	H
聚合物 14	10.10	10.65	7.88	23.45	33,900	2.4	112.8	M
聚合物 15	10.70	8.05	7.68	23.44	33,100	2.6	116.1	--
聚合物 16	10.90	7.00	8.09	23.4	59,600	3.8	118.6	H
聚合物 17	11.85	7.30	8.14	23.08	33,800	2.4	112.3	H
聚合物 18	8.20	14.55	7.74	22.16	54,000	3.7	114.9	L
聚合物 19	7.60	14.70	7.71	23.19	32,700	2.4	114.2	L
聚合物 20	11.55	11.25	8.42	23.50	209,000	4.4	111.1	--
聚合物 21	12.60	7.90	8.43	22.50	147,000	3.7	111.2	H
聚合物 22	10.90	11.00	8.32	22.07	187,000	3.6	111.3	M
聚合物 23	8.05	15.80	7.55	22.53	91,600	3.0	114.3	L
聚合物 24	12.75	8.50	8.43	23.33	62,400	3.1	116.8	--
聚合物 25	12.95	8.00	7.98	22.88	48,400	2.3	111.3	H
聚合物 26	10.80	10.80	7.81	22.43	54,100	2.5	111.6	M
聚合物 27	12.20	8.30	8.09	23.99	51,100	2.4	114.6	--
Shin-Etsu AQOAT LF	8.15	14.30	7.08	24.11	122,000	2.7	117.3	L
Shin-Etsu AQOAT MF	9.65	10.80	7.37	24.82	104,000	2.8	119.2	M
Shin-Etsu AQOAT HF	12.00	7.50	7.58	25.15	102,000	2.8	118.7	H

[0260] 表 5 示出在 AGU 的 $C_{HP}-OH$ 、 C_2-OH 、 C_3-OH 和 C_6-OH 上的乙酰基和琥珀酰基取代的分布,其通过 ^{13}C NMR 分析而测定。基于表 5 的数据的在 C6 和 C3 羟基位置的乙酰基和琥珀酰基的百分比示于表 5A 中。

[0261] 表 5 通过 NMR 分析测定的乙酰基和琥珀酰基取代分布

[0262]

样品	C_{HP} DS_{Ac}	C_6 DS_{Ac}	C_3 DS_{Ac}	C_2 DS_{Ac}	C_{HP} DS_{Suc}	C_6 DS_{Suc}	C_3 DS_{Suc}	C_2 DS_{Suc}
聚合物 1	0.132	0.182	0.227	0.130	0.032	0.027	0.061	0.030
聚合物 2	0.127	0.230	0.145	0.119	0.034	0.003	0.243	0.043
聚合物 3	0.148	0.233	0.206	0.127	0.016	0.000	0.121	0.029
聚合物 4	0.081	0.232	0.074	0.068	0.079	0.000	0.238	0.092
聚合物 5	0.088	0.074	0.200	0.102	0.069	0.149	0.145	0.054
聚合物 6	0.127	0.112	0.199	0.107	0.033	0.124	0.084	0.042
聚合物 7	0.153	0.151	0.382	0.123	0.030	0.072	0.067	0.032
聚合物 8	0.095	0.146	0.166	0.079	0.074	0.093	0.204	0.046
聚合物 9	0.117	0.171	0.202	0.112	0.041	0.064	0.108	0.056
聚合物 10	0.158	0.227	0.196	0.161	0.020	0.0045	0.128	0.034
聚合物 11	0.115	0.221	0.091	0.080	0.041	0.000	0.137	0.059
聚合物 12	0.164	0.231	0.175	0.134	0.009	0.000	0.120	0.031
聚合物 13	0.162	0.230	0.214	0.123	0.021	0.000	0.136	0.031
聚合物 14	0.126	0.234	0.126	0.119	0.049	0.000	0.168	0.055
聚合物 15	0.119	0.227	0.141	0.133	0.035	0.000	0.122	0.041
聚合物 16	0.135	0.211	0.153	0.127	0.019	0.007	0.104	0.041
聚合物 17	0.138	0.228	0.178	0.148	0.019	0.000	0.130	0.033
聚合物 18	0.099	0.219	0.095	0.089	0.049	0.021	0.255	0.054
聚合物 19	0.084	0.225	0.071	0.086	0.079	0.006	0.231	0.067
聚合物 20	0.134	0.127	0.348	0.112	0.044	0.113	0.104	0.038
聚合物 21	0.131	0.151	0.347	0.123	0.030	0.081	0.067	0.023
聚合物 22	0.118	0.109	0.308	0.127	0.044	0.099	0.097	0.044
聚合物 23	0.092	0.030	0.298	0.081	0.051	0.199	0.108	0.061
聚合物 24	0.145	0.116	0.391	0.122	0.015	0.129	0.039	0.036
聚合物 25	0.141	0.119	0.384	0.132	0.027	0.092	0.047	0.038
聚合物 26	0.129	0.095	0.315	0.112	0.023	0.146	0.068	0.039
聚合物 27	0.147	0.158	0.304	0.124	0.027	0.089	0.054	0.041
Shin-Etsu AQOAT LF	0.107	0.160	0.137	0.095	0.064	0.049	0.198	0.061
Shin-Etsu AQOAT MF	0.120	0.175	0.168	0.114	0.056	0.033	0.129	0.058
Shin-Etsu AQOAT HF	0.149	0.186	0.262	0.110	0.033	0.034	0.072	0.050

[0263] 表 5A C_6 和 C_3 羟基位置的乙酰基和琥珀酰基的百分比

[0264]

样品	%C ₆ DS _{Ac}	%C ₃ DS _{Ac}	%C ₆ DS _{Suc}	%C ₃ DS _{Suc}
聚合物 1	27	34	18	41
聚合物 2	37	23	1	75
聚合物 3	33	29	0	73
聚合物 4	51	16	0	58
聚合物 5	16	43	36	35
聚合物 6	20	36	44	30
聚合物 7	19	47	36	33
聚合物 8	30	34	22	49
聚合物 9	28	34	24	40
聚合物 10	31	26	3	68
聚合物 11	44	18	0	58
聚合物 12	33	25	0	75
聚合物 13	32	29	0	72
聚合物 14	39	21	0	62
聚合物 15	37	23	0	62
聚合物 16	34	24	4	61
聚合物 17	33	26	0	72
聚合物 18	44	19	6	67
聚合物 19	48	15	1	60
聚合物 20	18	48	38	35
聚合物 21	20	46	40	33
聚合物 22	16	46	35	34
聚合物 23	6	59	48	26
聚合物 24	15	51	59	18
聚合物 25	15	50	45	23
聚合物 26	15	48	53	25
聚合物 27	22	41	42	25
Shin-Etsu AQOAT LF	32	27	13	53
Shin-Etsu AQOAT MF	30	29	12	47
Shin-Etsu AQOAT HF	26	37	18	38

[0265] HPMC-AS 的熔体流动指数测量

[0266] 使用 Tinius Olsen Thermodyne 520 测量 HPMC-AS 的熔体流动指数。将约 5 克的 HPMC-AS 粉末装载入模具并压实以避免空气。将活塞引入模具。将模具温度升高至约

100℃,并平衡约 5 分钟。然后,将 5 千克的重量施加到活塞上,并且在 6 分钟内收集挤出物(如果有的话)。从活塞移除 5 公斤的重量。然后,将模具温度升高 10℃,并且平衡约 5 分钟。重复相同的操作以收集在升高的温度下的挤出物,直至在模具中没有剩余 HPMC-AS。记录挤出时间和挤出物的量。以聚合物克数/10 分钟流动时间的形式来计算熔体流动指数。表 6 示出结果。

[0267] 表 6 熔体指数结果

[0268]

样品	熔体流动指数(克/10 分钟)								
	100-140℃	150℃	160℃	170℃	180℃	190℃	195℃	200℃	210℃
聚合物 1	0	0	0.1	0.6	1.78	3.88	--	8.48	--
聚合物 3	0	0	0.43	1.45	4.95	--	--	--	--
聚合物 7	0	0	0	0	1.06	1.61	--	1.85	0.48
Shin-Etsu AQOAT HF	0	0	0	0.31	0.66	0.9	0.46	--	--
聚合物 2	0	0.03	0.31	1.26	3.78	15.86	--	--	--
聚合物 6	0	0	0	0	0	0	--	--	--
Shin-Etsu AQOAT MF	0	0	0	1.33	0.25	--	--	--	--
聚合物 4	0	0.03	0.3	0.96	2.03	0.1	--	--	--
聚合物 5	0	0	0	0	0	0	--	--	--
Shin-Etsu AQOAT LF	0	0	0	0.2	0.01	--	--	--	--

[0269] 抗成核试验

[0270] 使用前述的过饱和方法进行抗成核试验。将 26.3mg 的 HPMC-AS 添加到在 2 盎司的广口瓶中的 26.3mL 的 FASSIF pH = 6.5 磷酸盐缓冲液中。在 37℃并以 200 次振荡/分钟于水浴定轨振荡器中将混合物振荡 5 小时,或在约 25℃的室内条件下保持过夜,并升温至 37℃,持续 1 小时,然后添加过饱和的硝苯地平溶液。通过向 30g 甲醇添加 1.5 克的硝苯地平(溶质)并使用超声处理以溶解溶质,从而制备硝苯地平过饱和溶液。然后,在约 30 秒内,向包含 HPMC-AS 和 FASSIF 的 2 盎司广口瓶滴加 0.79g 硝苯地平过饱和溶液。将该 2 盎司广口瓶以 200 次/分钟连续振荡。取得不同时点的 1mL 样品,并且用小型离心机(Minispin Plus®,由 Eppendorf 制造)以 14.5k rpm 离心 4 分钟。然后将从离心机获得的 0.1mL 上清液添加到琥珀色 HPLC 小瓶中,并且用 1mL 甲醇稀释。使用 HPLC 分析硝苯地平浓度。使用 40℃的 Restek Ultra Aqueous C18 柱和具有 235nm 处的 UV 检测的等度 70/30 水/乙腈流动相将样品等份(2uL)注入到柱上,并以 0.2mL/min 洗脱。基于稀释系数将在每一 HPLC 小瓶中的硝苯地平浓度转换为硝苯地平在相对应的 2 盎司广口瓶中的浓度,并以 μg/mL 形式表示。实验结果示于表 7 中。

[0271] 表 7 抗成核结果

[0272]

样品	硝苯地平浓度($\mu\text{g/mL}$)						$\text{AUC}_{15,120}$ ($\mu\text{g} \times \text{min/mL}$)*
	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min	
聚合物 1**	1,272	895	450	299	262	244	58,933
聚合物 3***	1,295	930	459	319	263	251	60,932
聚合物 7**	879	674	430	305	275	255	50,290
Shin-Etsu AQOAT HF***	1,021	934	510	289	261	233	60,314
聚合物 2***	774	674	260	129	101	102	36,576
聚合物 6**	1,166	392	209	162	136	132	31,870
Shin-Etsu AQOAT MF***	1,005	556	312	173	144	129	39,361
聚合物 4**	332	142	92	78	76	76	12,250
聚合物 5***	495	333	133	96	87	98	20,132
Shin-Etsu AQOAT LF***	397	170	123	97	91	87	15,276

[0273] *: $\text{AUC}_{15,120}$ 表示 15 分钟至 120 分钟的曲线下面积

[0274] **: HPMCAS 样品与 FASSIF pH 6.5 混合并在室内条件下保持过夜, 并升温至 37°C, 持续 1 小时, 然后添加过饱和的硝苯地平溶液。

[0275] ***: 在进行过饱和测试之前, 将 HPMCAS 和 FASSIF pH 6.5 混合物在 37°C 的水浴中振荡 5 小时。

[0276] HPMC-AS 片剂硬度试验

[0277] 通过 40 目筛来筛选 HPMC-AS 粉末。对于 Shin-Etsu AQOAT HPMC-AS 颗粒等级, 在筛选之前使用 CuisinArt 将聚合物研磨 30 秒。然后, 使用 Turbula Mixer 将筛选过的聚合物与 1% 硬脂酸掺合 30 秒, 并使用 Beta Press 将其压缩成具有 280mg 重量的 3/8" 平面斜边 (FFBE) 片剂。使用由 Key International Inc 提供的片剂强度测试仪来测量片剂破碎强度。所有试验重复 5 次。

[0278] 使用 10mL 渐变圆筒来测量颗粒的体积密度 / 振实密度。在装入圆筒之前, 将混合物称重, 并且记录在敲击之前和之后的体积。敲击计数为 100 次。将实验重复三次。

[0279] 使用 Sympatec Helos, 即用于干燥颗粒的具有激光衍射的粒径分析仪, 分析颗粒的粒径。结果示于表 8 中。

[0280] 表 8 压片

[0281]

样品	片剂破碎强度(kp)					平均 粒径 (μm)	体积 密度 (g/mL)	振实 密度 (g/mL)
	5 (kN)	10 (kN)	15 (kN)	20 (kN)	25 (kN)			
聚合物 1	23.0	30.6	35.3	38.4	37.3	155.1	0.195	0.229
聚合物 3	13.7	23.8	28.8	30.9	30.7	194.9	0.312	0.352
聚合物 7	32.6	40.5	43.4	43.7	43.4	177.4	0.202	0.239
Shin-Etsu AQOAT LG	14.7	25.6	27.8	29.2	29.5	180.9	0.314	0.347
聚合物 2	25.3	37.8	42.4	43.8	43.9	177	0.214	0.247
聚合物 6	23.2	33.1	38.3	39.7	40.6	222.3	0.209	0.240
Shin-Etsu AQOAT MG	16.1	23.4	27.3	28.3	29.2	261.7	0.300	0.334
聚合物 5	23.8	30.2	33.0	34.1	34.6	187.8	0.232	0.284
Shin-Etsu AQOAT HG	9.8	13.7	15.6	16.7	16.7	194.3	0.308	0.326

[0282] HPMC-AS 和硝苯地平混合物的熔体流动指数

[0283] 使用 Tinius Olsen Thermodyne 5208 测量 HPMC-AS 和硝苯地平的混合物的熔体流动指数。在测量之前,用 Turbula Mixer 掺合 HPMC-AS(约 75 重量%)和硝苯地平(约 25 重量%)约 5 分钟。将约 5 克的混合物装载到模具并压实以避免空气。将活塞引入模具。将模具温度升高至约 100°C,并平衡约 5 分钟。将 5 千克的重量施加到活塞上,并且在 6 分钟内收集挤出物(如果有的话)。从活塞移除 5 公斤的重量。然后,将模具温度升高 10°C,并且平衡约 5 分钟。重复相同的操作以收集在升高的温度下的挤出物,直至在模具中没有剩余混合物。记录挤出时间和挤出物的量。以聚合物克数/10 分钟流动时间的形式来计算熔体流动指数。表 9 示出结果。

[0284] 表 9 熔体流动指数结果

[0285]

样品	熔体流动指数(克/10 分钟)				
	120-140°C	150°C	160°C	170°C	180°C
聚合物 1	0	0.06	2.08	11.73	--
聚合物 3	0	0.18	4.08	16.69	--
聚合物 7	0	0.01	0.98	5.55	8.13
Shin-Etsu AQOAT HF	0	0	0.93	8.24	--

[0286] HPMC-AS 的喷雾干燥的分散体 (SDD)

[0287] 通过将 5% (w/w) 固体 (HPMC-AS 和药物) 溶解在 2:1 (w/w) 二氯甲烷: 甲醇溶剂中 (10g 固体 +190g 溶剂), 从而制备喷雾干燥溶液。根据 API 改变药物与 HPMC-AS 之比。对于 50% 药物负载, 使用 5g API 和 5g HPMC-AS 样品。对于 60% 药物负载, 使用 6g API 和 4g HPMC-AS 样品。在 GEA SD Micro™ Spray-Dryer (得自 GEA Process Engineering A/S, Soeborg, Denmark) 上进行喷雾干燥。使用 0.5mm 双流体 Schlick 喷嘴雾化原料, 该喷嘴的目标为 85°C 的入口温度、25kg/hr 的过程气体流速、0.5bar 的雾化气体压力和 1.5kg/hr 的雾化气体流速。调节液体供给速率以使目标为 55°C 出口气体温度。在喷雾干燥之后, 在 -25in. Hg 减压下于 40°C 将喷雾干燥的分散体 (喷雾干燥的样品) 真空干燥 24 小时。

[0288] 测量喷雾干燥的样品的动力学溶解度以证明本文公开和要求保护的发明构思的分散体与使用 Shin-Etsu 产品和常规形式而未使用 HPMC-AS 聚合物的那些分散体相比的优

异溶解度。使用 μ DISS Profiler™ (得自 Pion Inc., MA, USA) 进行溶出。将每一喷雾干燥的粉末称重,以使向每一小瓶添加药物的典型日剂量的体积调节当量,并且对样品的药物负载进行补偿。例如,对于在 20ml FaSSIF 中的非洛地平,目标 API 为 9.5mg。称重含有 9.5mg API 的非洛地平的喷雾干燥的样品。对于依泽替米贝,称重含有 10mg API 的喷雾干燥的样品。将称重的喷雾干燥的样品添加到于小瓶总的 20ml FaSSIF 中,然后加热至 37℃。在 300RPM 的恒定搅拌速率下保持该小瓶。在不同时点通过体内纤维光学探针来获得溶出测量值,并且在合适的波长下分析这些测量值的溶解的 API 浓度。基于体内测量数据,计算各种溶解度参数。

[0289] 具有 50% 药物负载的非洛地平的喷雾干燥的分散体溶解结果列于表 10 中。具有 60 重量% 药物负载的依泽替米贝的喷雾干燥的分散体溶解示于表 11 中。

[0290] 表 10 非洛地平的喷雾干燥的分散体 (SDD) 溶解结果

[0291]

样品	$AUC_{120}^{(1)}$ ($\mu\text{g} \times \text{min/mL}$)	$C_{\text{最大}}^{(2)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\text{最大}}^{(3)}$ (min)	$C_{120}^{(4)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC(\text{Rel})^{(5)}$	$C_{\text{最大}}(\text{Rel})^{(6)}$	$C_{120}/C_{\text{最大}}^{(7)}$
Shin-Etsu AQOAT MG	23,983	195	91	188	9.7	7.0	0.97
Shin-Etsu AQOAT HG	23,241	188	111	185	9.4	6.8	0.99
Shin-Etsu AQOAT LG	14,266	294	2	79	5.8	10.6	0.27
聚合物 12	25,843	221	111	221	10.5	8.0	1.00
聚合物 13	25,140	219	120	219	10.2	7.9	1.00
聚合物 15	33,135	263	120	263	13.4	9.5	1.00
聚合物 16	30,674	242	82	238	12.4	8.7	0.98
聚合物 17	29,102	233	120	233	11.8	8.4	1.00
聚合物 18	21,650	274	7	122	8.8	9.9	0.45
聚合物 19	19,681	278	11	100	8.0	10.1	0.36
聚合物 23	27,004	306	16	145	10.9	11.0	0.47
聚合物 25	26,835	217	101	216	10.9	7.8	1.00
非洛地平 API	2,473	28	120	28	1.0	1.0	1.00

[0292] (1) AUC_{120} = 在研究的最初 120 分钟内 API 的曲线下面积 (AUC)

[0293] (2) $C_{\text{最大}}$ = 在最初 120 分钟内溶液中的 API 的最大浓度

[0294] (3) $T_{\text{最大}}$ = 当实现 $C_{\text{最大}}$ 时的时间

[0295] (4) C_{120} = 在时间 = 120 分钟处的 API 浓度

[0296] (5) $AUC(\text{Rel})$ = 聚合物 / 药物分散体的 AUC_{120} 对单独 API 的 AUC_{120} 之比

[0297] (6) $C_{\text{最大}}(\text{Rel})$ = 聚合物 / 药物分散体的 $C_{\text{最大}}$ 对单独 API 的 $C_{\text{最大}}$ 之比

[0298] (7) $C_{120}/C_{\text{最大}}$ = 聚合物 / 药物分散体或单独 API 的 C_{120} 对 $C_{\text{最大}}$ 之比

[0299] 表 11 对依泽替米贝的喷雾干燥的分散体 (SDD) 溶解结果

[0300]

样品	AUC ₁₂₀ ($\mu\text{g}\times\text{min}/\text{mL}$)	C _{最大} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{最大} (min)	C ₁₂₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC(Rel)	C _{最大} (Rel)	C ₁₂₀ /C _{最大}
Shin-Etsu AQOAT LG	1,457	98	2	8	0.9	7.0	0.08
Shin-Etsu AQOAT HG	4,189	69	4	27	2.6	4.9	0.38
Shin-Etsu AQOAT MG	5,752	66	6	36	3.5	4.7	0.54
聚合物 12	9,293	84	111	84	5.7	6.0	1.00
聚合物 13	7,865	75	56	54	4.8	5.4	0.71
聚合物 15	12,290	116	34	73	7.6	8.3	0.63
聚合物 16	13,567	115	62	89	8.3	8.2	0.78
聚合物 17	11,565	109	41	63	7.1	7.7	0.58
聚合物 18	6,299	134	4	38	3.9	9.5	0.29
聚合物 19	4,616	137	2	29	2.8	9.7	0.21
聚合物 23	5,280	114	2	34	3.2	8.1	0.30
聚合物 25	12,964	114	60	84	8.0	8.1	0.74
依泽替米贝 API	1,626	14	120	14	1.0	1.0	1.00

[0301] HPMC-AS 的流变学测量

[0302] 使用具有环境测试室 (ETC) 温度控制系统的 AR G2 流变仪 (得自 TA Instruments, New Castle, DE, USA) 来测量 HPMC-AS 聚合物的动态流变学性质。测试几何结构为 25mm 不锈钢平行板。进行两种类型的测量 - 等温线频率扫描和动态温度斜坡。在氮气氛围下进行测量。

[0303] 在 170℃ 进行等温频率扫描。使用样品装载固定器将 HPMC-AS 粉末样品装载到测试几何体。使样品在 170℃ 平衡约 2 分钟, 然后将测试几何体设定到测量间隔 (即, 1mm)。以十倍频率内 5 个频率点 (0.1rad/s 至 600rad/s) 进行等温频率扫描。

[0304] 在 150℃ 至 200℃ 范围的温度下进行动态温度斜坡。使用样品装载固定器在 170℃ 将 HPMC-AS 粉末样品装载到测试几何体。使该样品在 170℃ 平衡约 2 分钟, 然后将测试几何体设定到测量间隔 (即, 1mm)。在装载之后, 在 0+/-0.2N 的恒定轴向力控制下, 将温度降低至 150℃。然后, 使样品在 150℃ 平衡 5 分钟, 然后进行测量。以 2℃ / 分钟的加热速率, 从 150℃ 至 200℃ 程序控制温度斜坡。将测量频率设定为 6.28rad/s (即, 1Hz), 并且应变在每一样品的线性粘弹性区域内。

[0305] 可以容易地内部转化以各种格式呈现的动态流变学性质的测量结果。从角频率 (ω) 依赖性储存模量 $G'(\omega)$ 和损耗模量 $G''(\omega)$ 开始, 下列等式成立 (J.D.Ferry, "Viscoelastic Properties of Polymers", John Wiley&Sons, (1980) 第三版):

$$[0306] \quad \text{动态模量 } G^*(\omega) = (G'(\omega)^2 + G''(\omega)^2)^{0.5}$$

$$[0307] \quad \text{相位角 } \tan \delta = G''(\omega) / G'(\omega)$$

$$[0308] \quad \text{动态粘度 } \text{Eta}^*(\omega) = G^*(\omega) / \omega$$

[0309] 图 1、3 和 5 示出分别与具有 H、M 和 L 等级的相应的 Shin-Etsu 产品相比, 从各种合成方法获得的具有 H、M 和 L 等级的 HPMC-AS 样品的频率扫描结果。图 2、4 和 6 示出分别与相应的 Shin-Etsu 产品相比, 这些样品的温度斜坡结果。对于 H 等级样品, 聚合物 3 的熔体粘度低于 Shin-Etsu 产品的熔体粘度, 而聚合物 7 的熔体粘度高于 Shin-Etsu 产品的熔

体粘度。聚合物 1 和 Shin-Etsu 产品的熔体粘度相近。对于 M 等级样品, 聚合物 2 的熔体粘度低于 Shin-Etsu 产品的熔体粘度, 而聚合物 6 的熔体粘度高于 Shin-Etsu 产品的熔体粘度。聚合物 9 和 Shin-Etsu 产品的熔体粘度相近。对于 L 等级样品, 聚合物 4 的熔体粘度低于 Shin-Etsu 产品的熔体粘度, 而聚合物 5 和 8 的熔体粘度高于 Shin-Etsu 产品的熔体粘度。

[0310] 图 7、9 和 11 示出与分别具有 H 和 L 等级的相应的 Shin-Etsu 样品相比, 具有高分子量和低分子量的 H 等级 HPMC-AS 样品以及 L 等级 HPMC-AS 样品的频率扫描结果。图 8、10 和 12 示出分别与相应的 Shin-Etsu 产品相比, 这些样品的温度斜坡结果。对于 H 等级高分子量样品, Shin-Etsu 产品的熔体粘度稍高于聚合物 13 和聚合物 16 的熔体粘度。对于 H 等级低分子量样品, Shin-Etsu 产品的熔体粘度大于聚合物 12 和聚合物 17 的熔体粘度。对于 L 等级样品, Shin-Etsu 产品的熔体粘度大于聚合物 19 但与聚合物 18 相近。

[0311] 图 13 至 16 分别示出具有 1、聚合物 3、聚合物 7 和 Shin-Etsu AQOAT HF 的储存模量 G' 和损耗模量 G'' 的温度依赖性。聚合物 1 和聚合物 3 具有交叉温度, 在该交叉温度下, G' 等于 G'' 。聚合物 1 的交叉温度高于聚合物 3 的交叉温度。尽管对于 Shin-Etsu 产品, 随着温度升高, G' 接近于 G'' , 但未观察到聚合物 7 和 Shin-Etsu 产品的交叉温度。

[0312] 还发现, 由不同合成方法获得的 HPMC-AS 聚合物在将乙酰基和琥珀酰基添加到 HPMC 聚合物上时具有不同的重均分子量增量。通常, 来自方法 A 的 HPMC-AS 的重均分子量的增量百分比大于 60%。来自方法 B 的 HPMC-AS 的重均分子量的增量百分比小于 60%, 而来自方法 C 的 HPMC-AS 的重均分子量的增量百分比大于 100%。

[0313] 当然, 出于描述所公开的信息的目的, 不可能描述组分或方法的每一个可想到的组合, 但本领域普通技术人员可以认识到所公开的信息的许多其他组合和排列是可能的。因此, 所公开的信息旨在包括所有这样的变换、修改和变化, 其落入随附的权利要求的主旨和范围内。

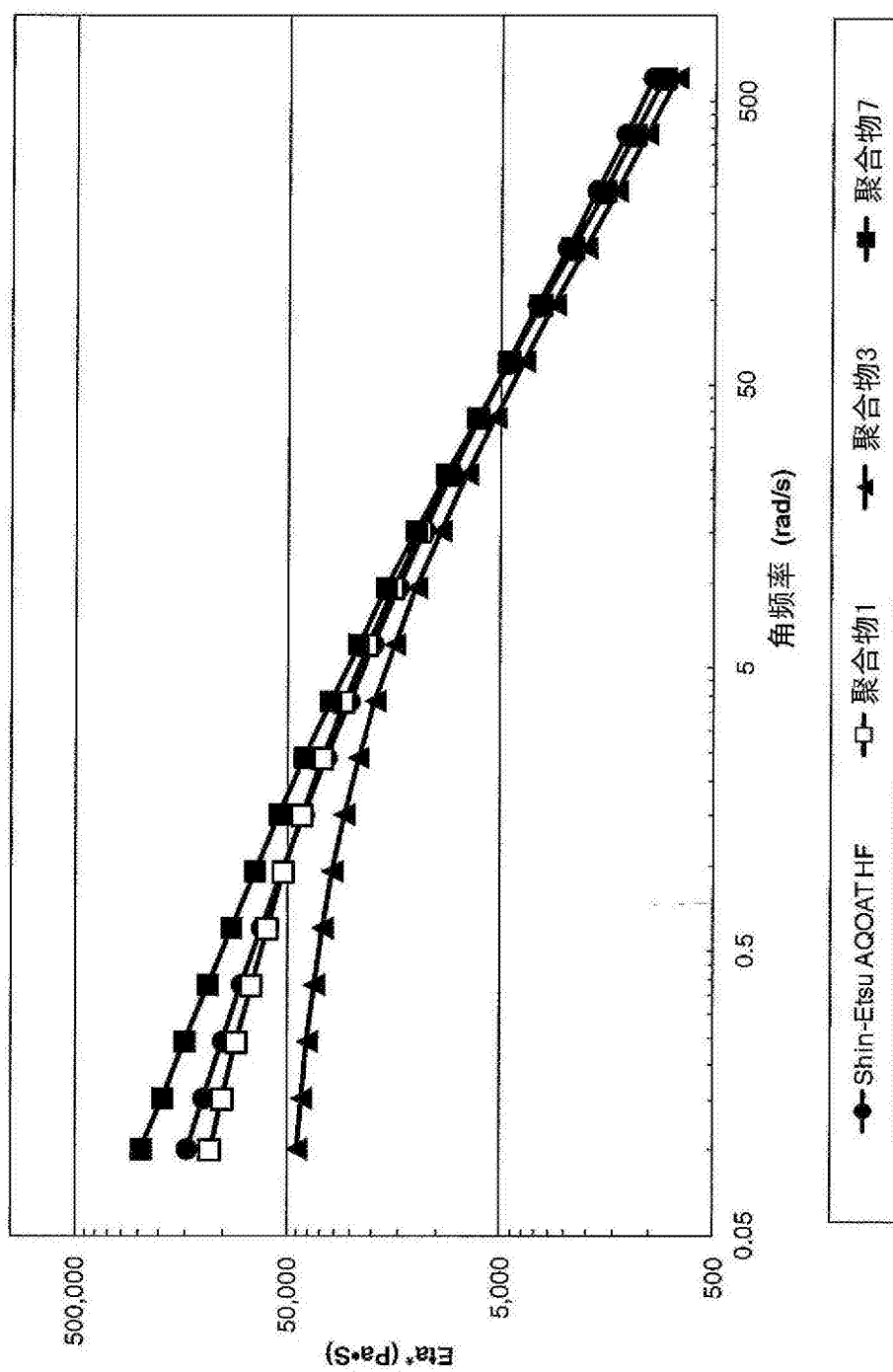


图 1

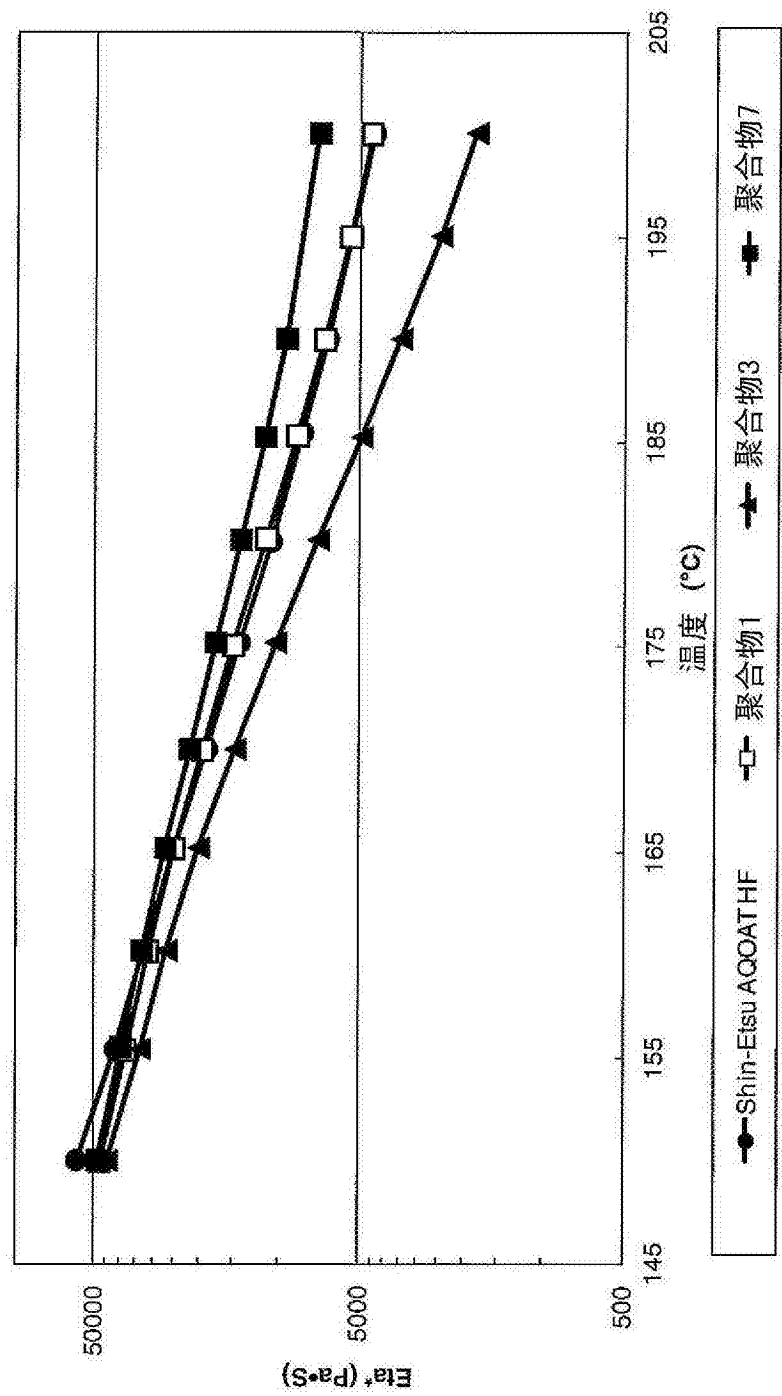


图 2

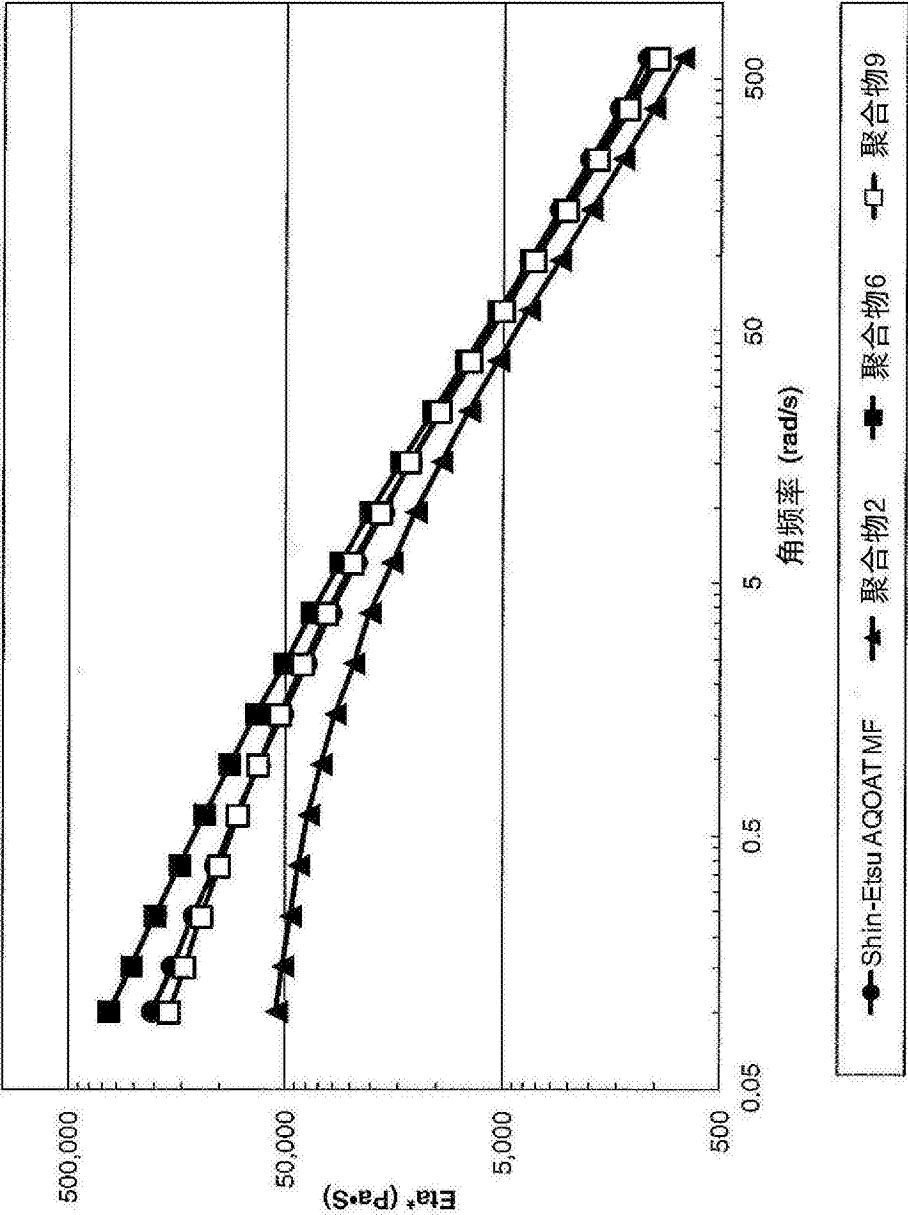


图 3

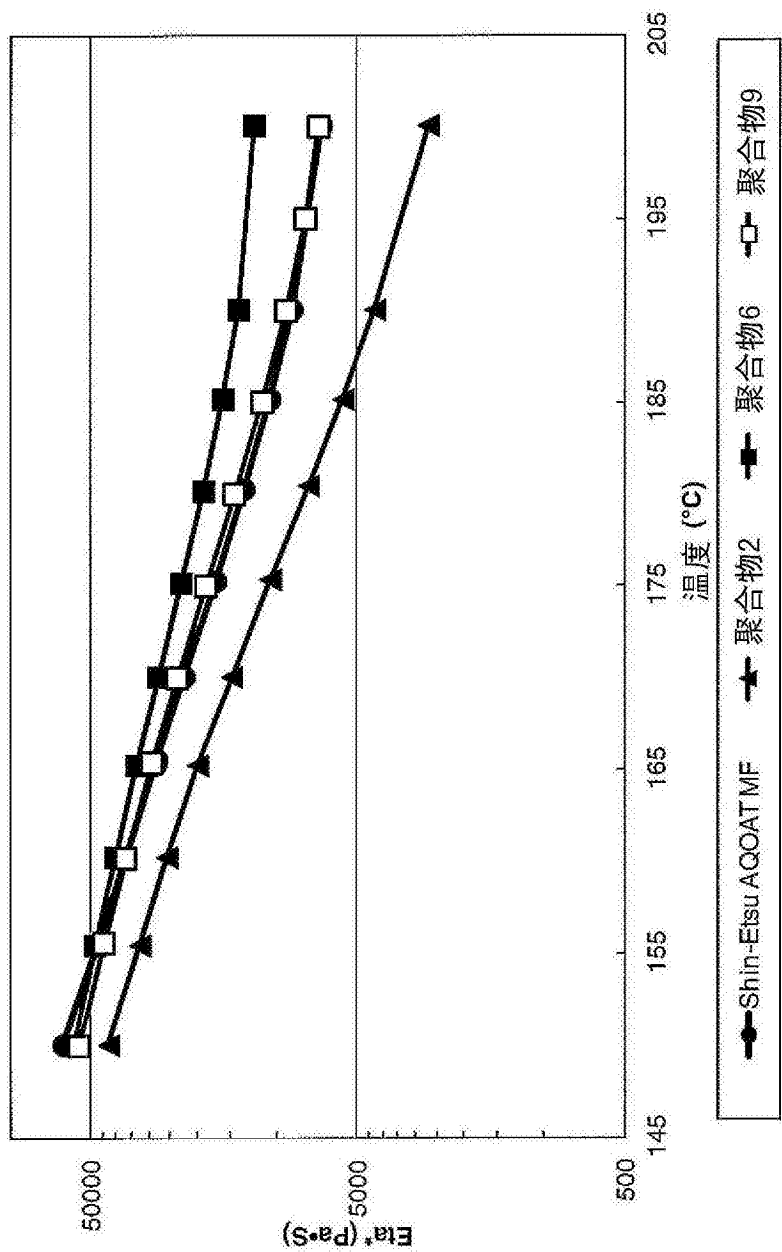


图 4

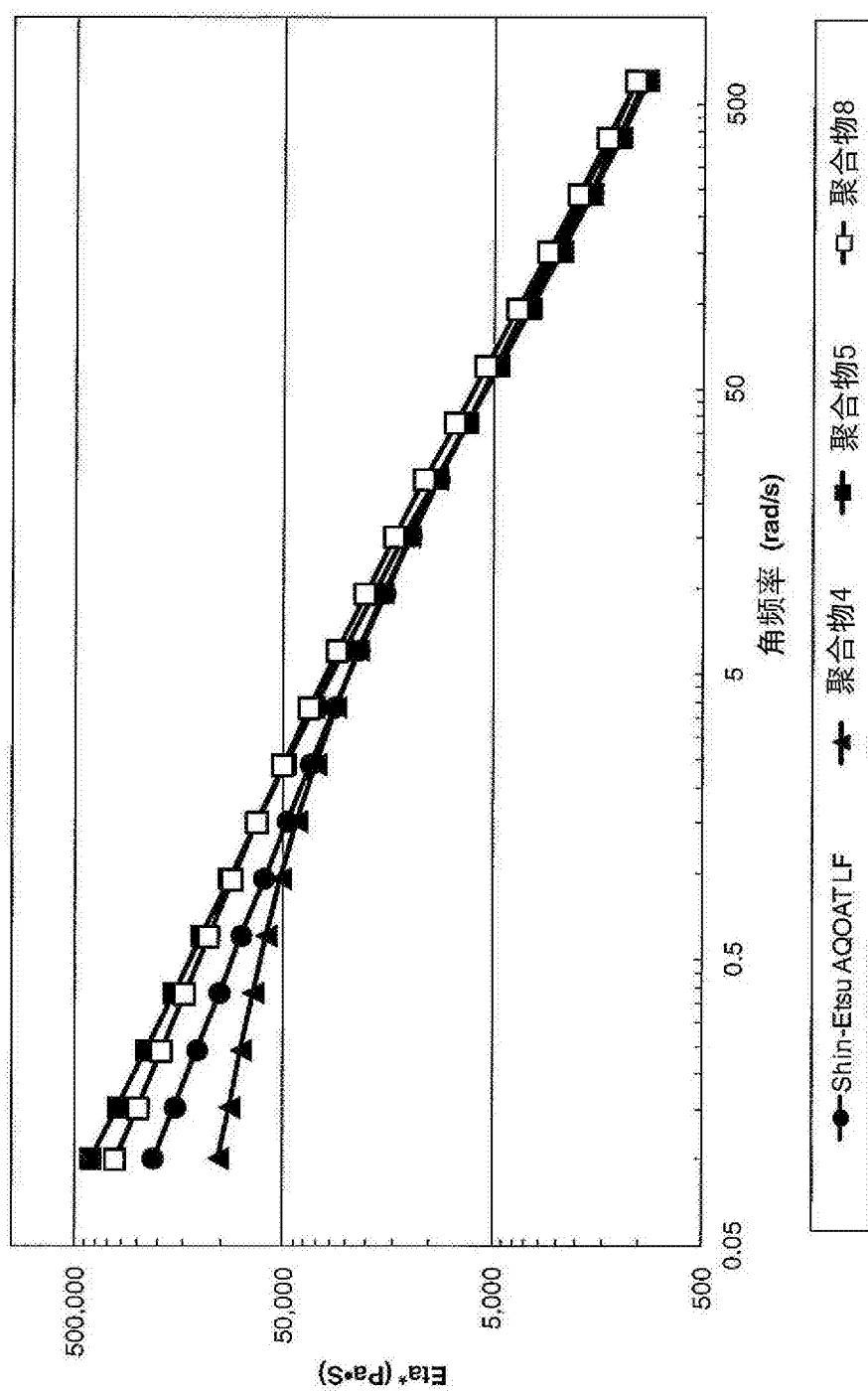


图 5

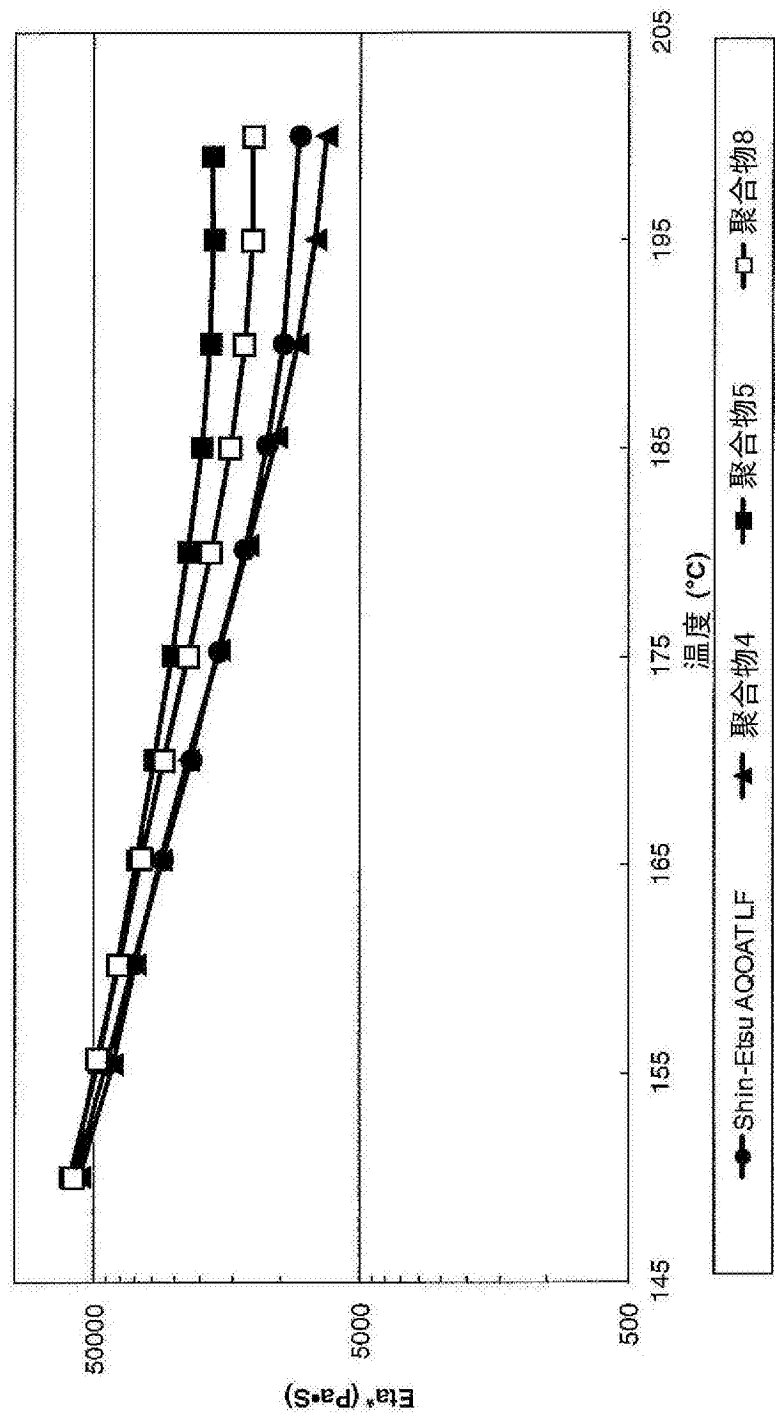


图 6

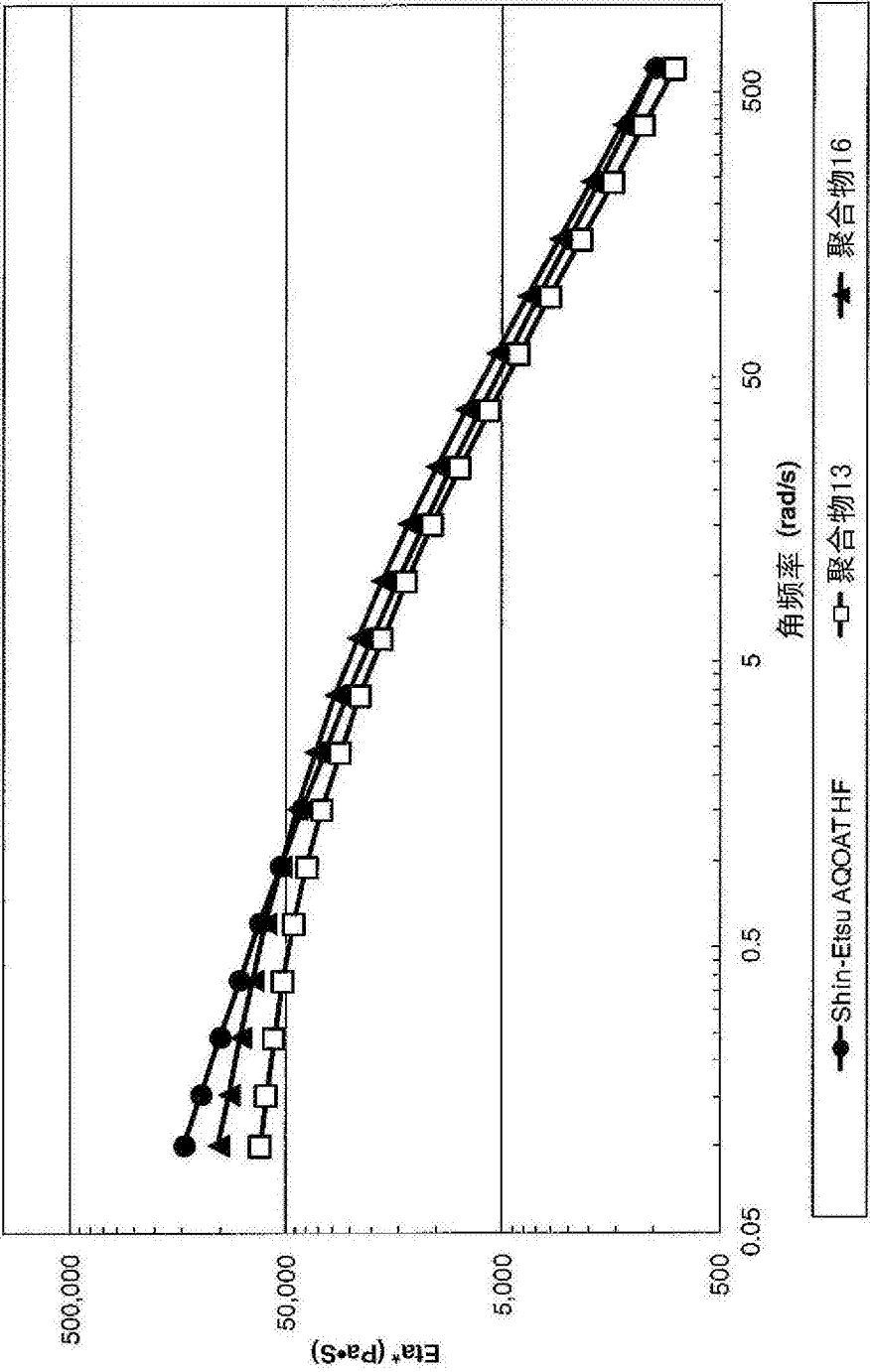


图 7

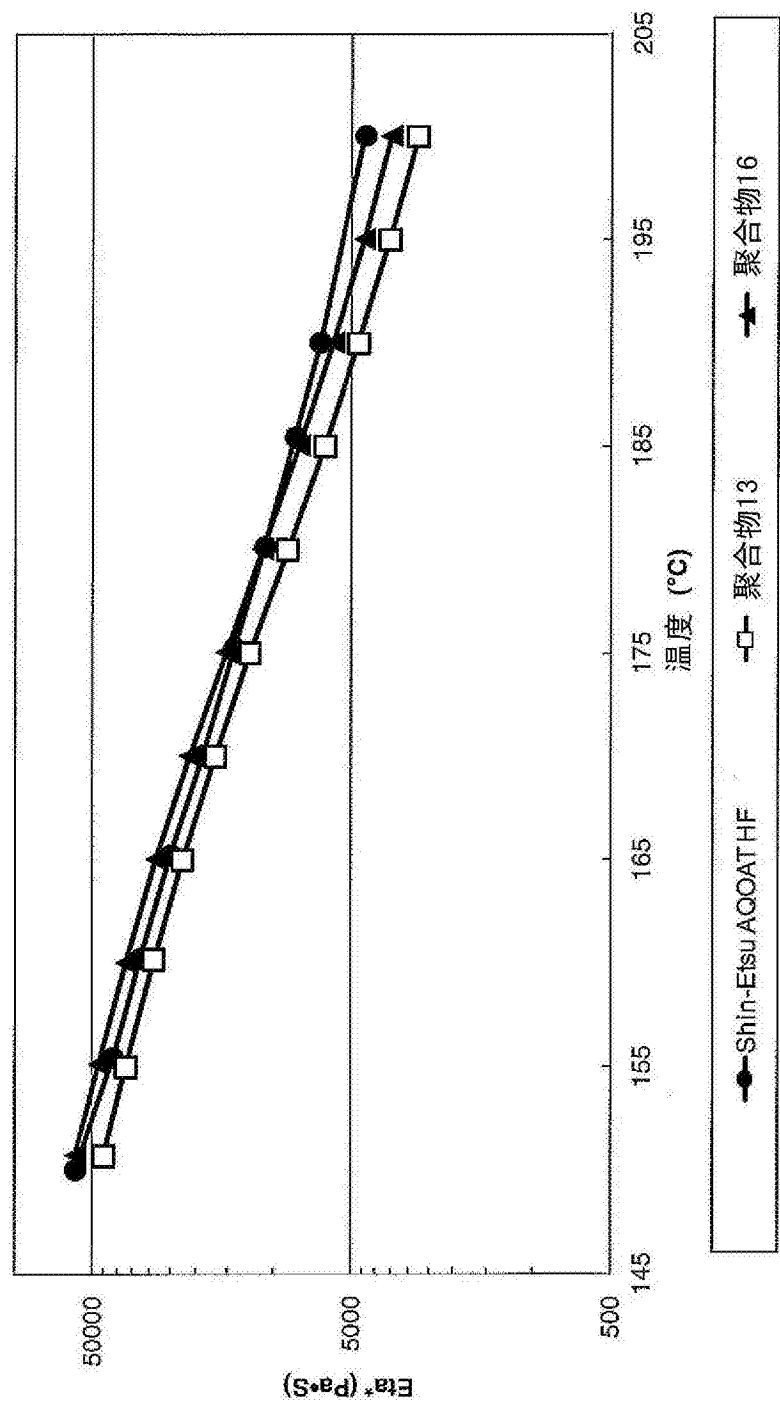


图 8

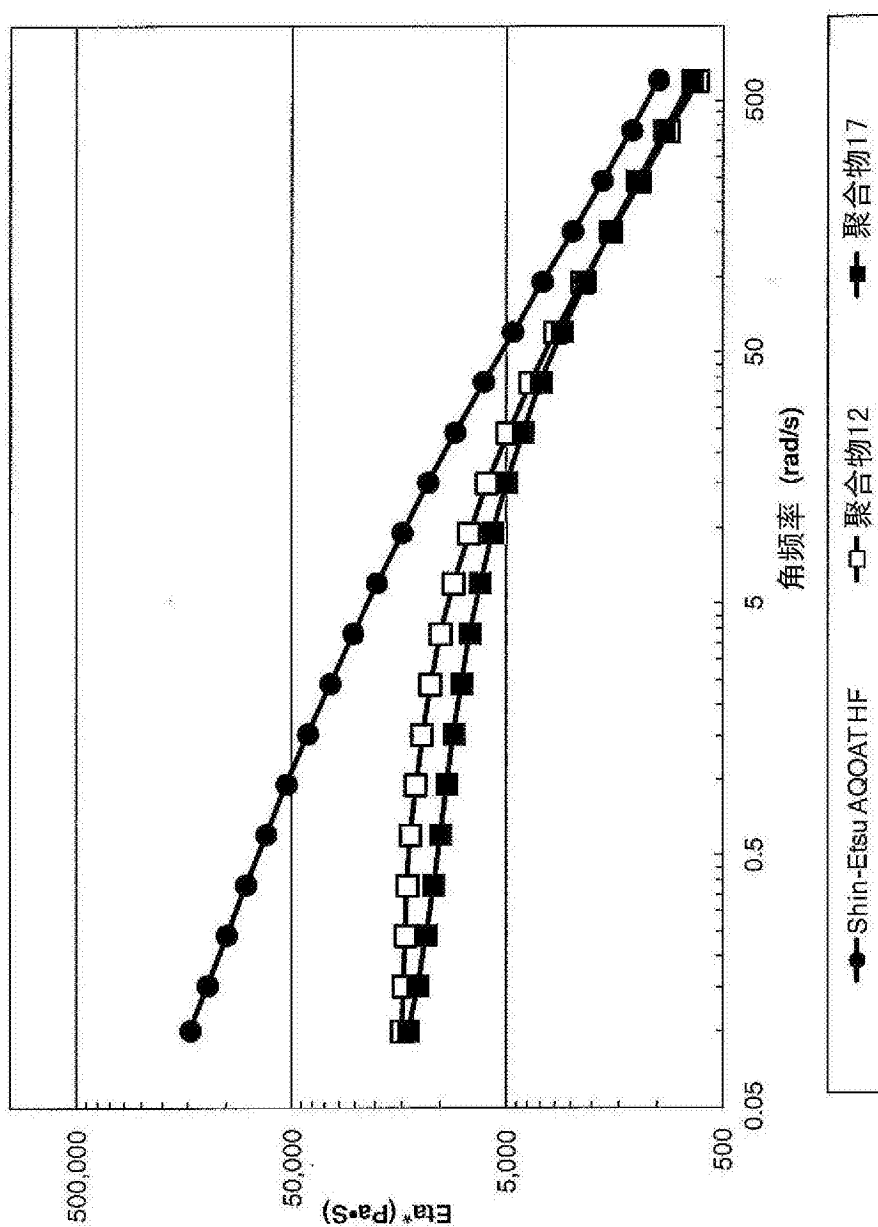


图 9

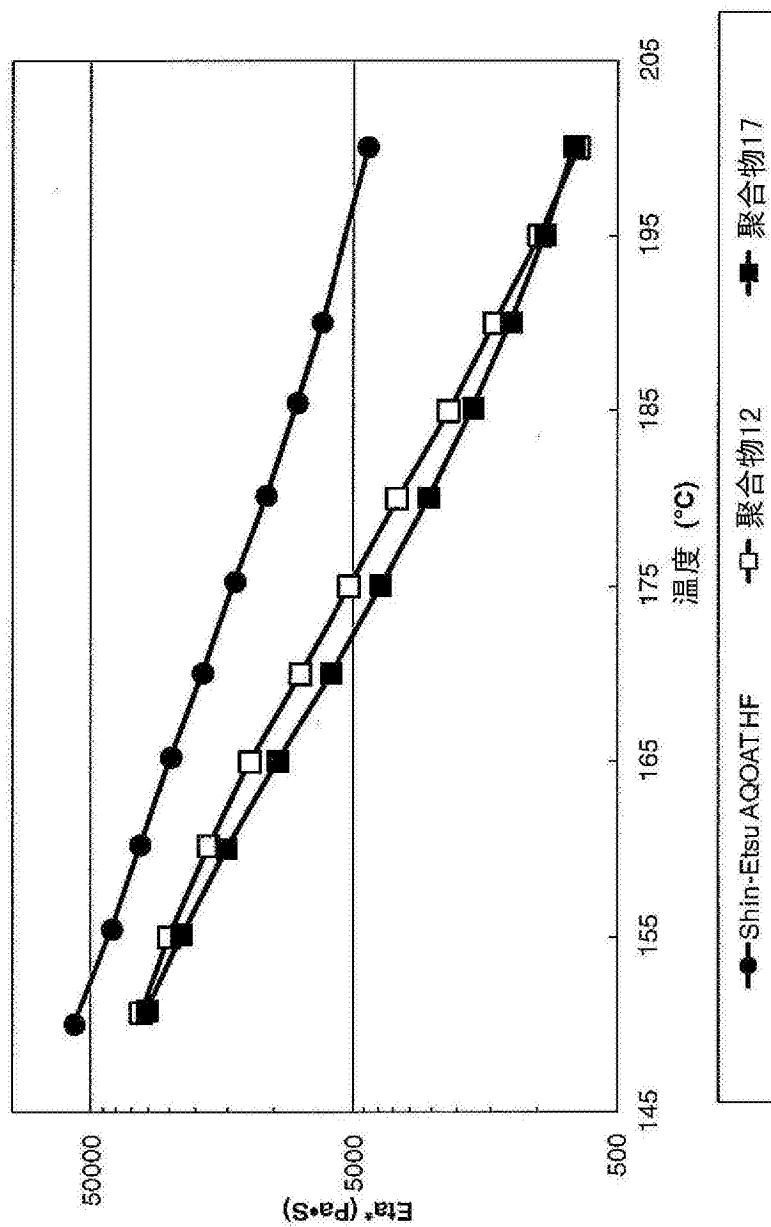


图 10

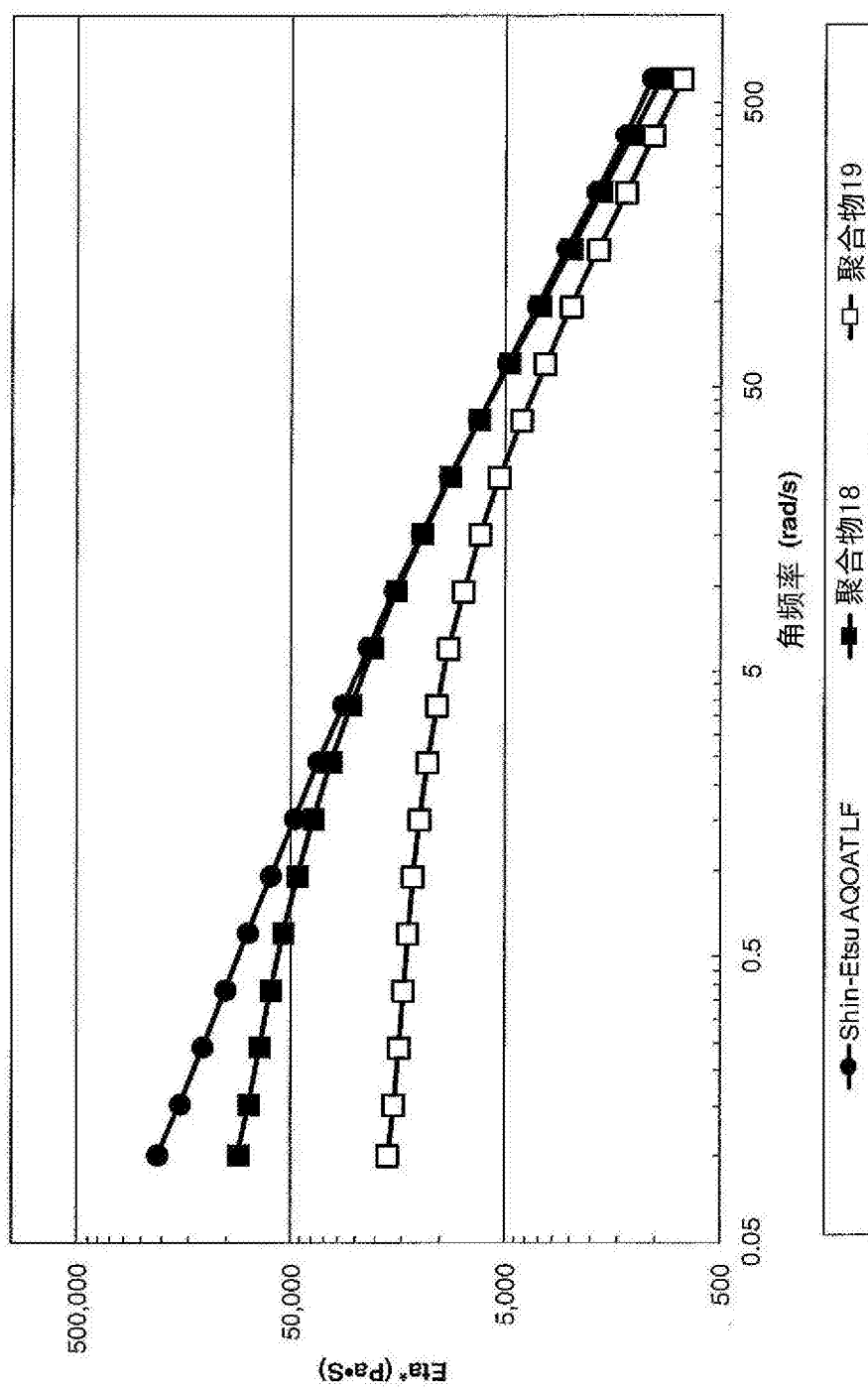


图 11

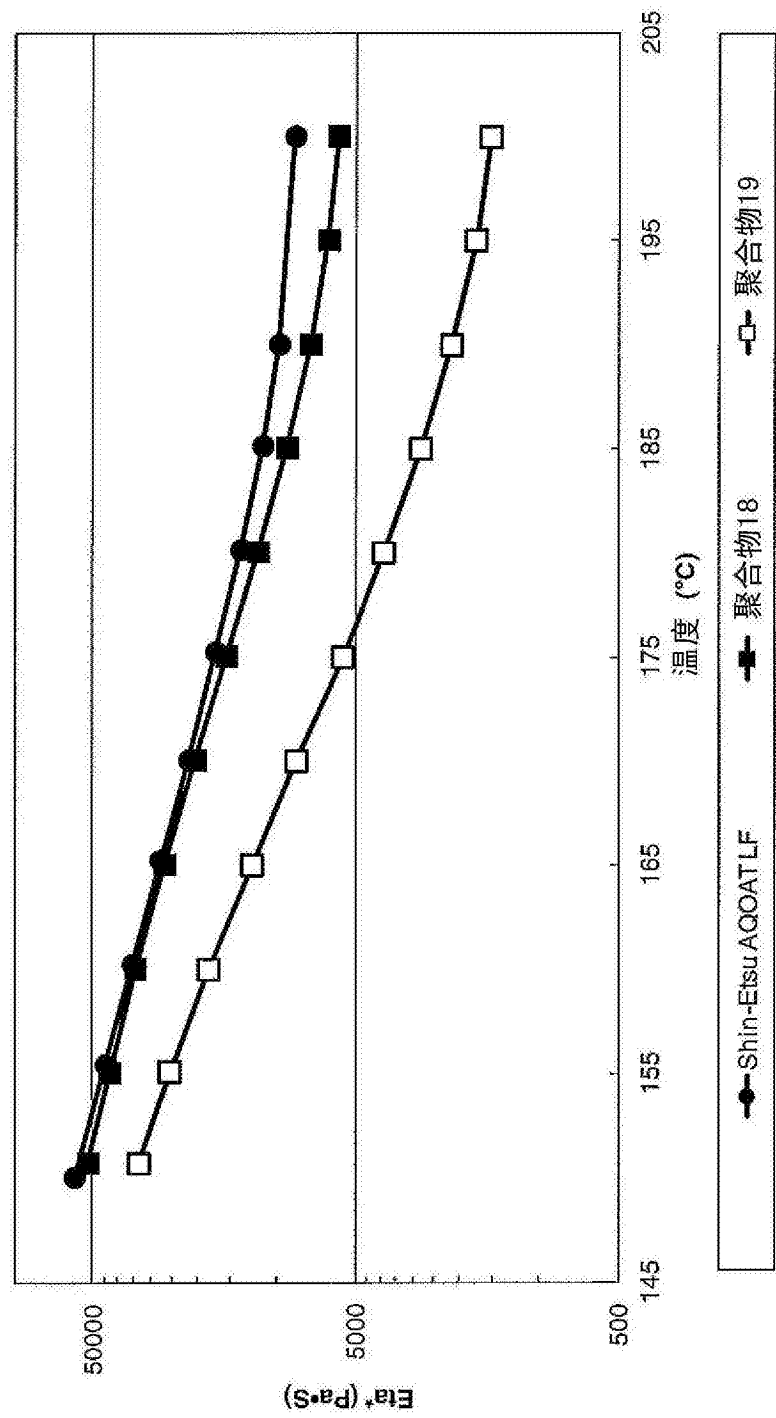


图 12

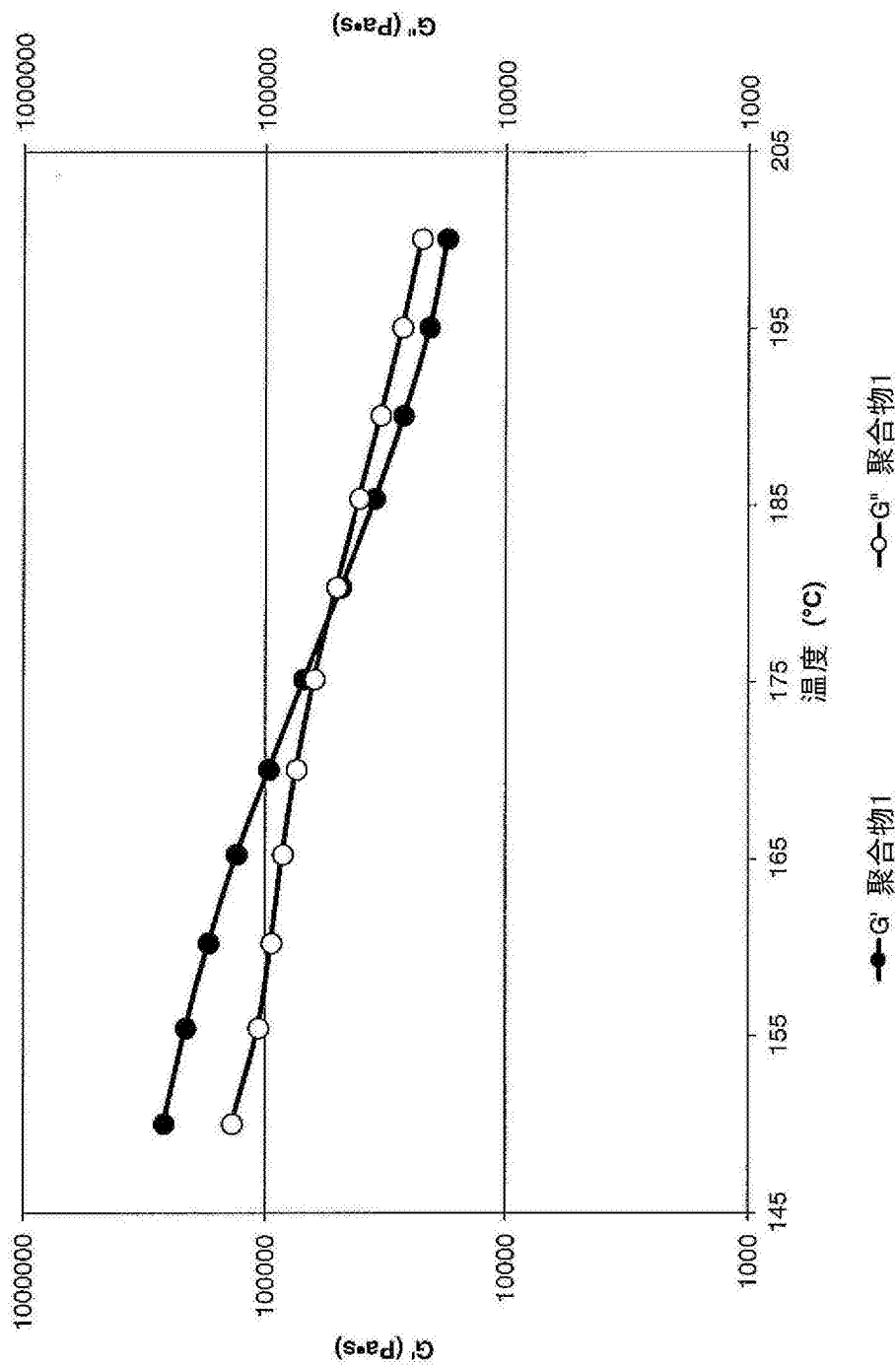


图 13

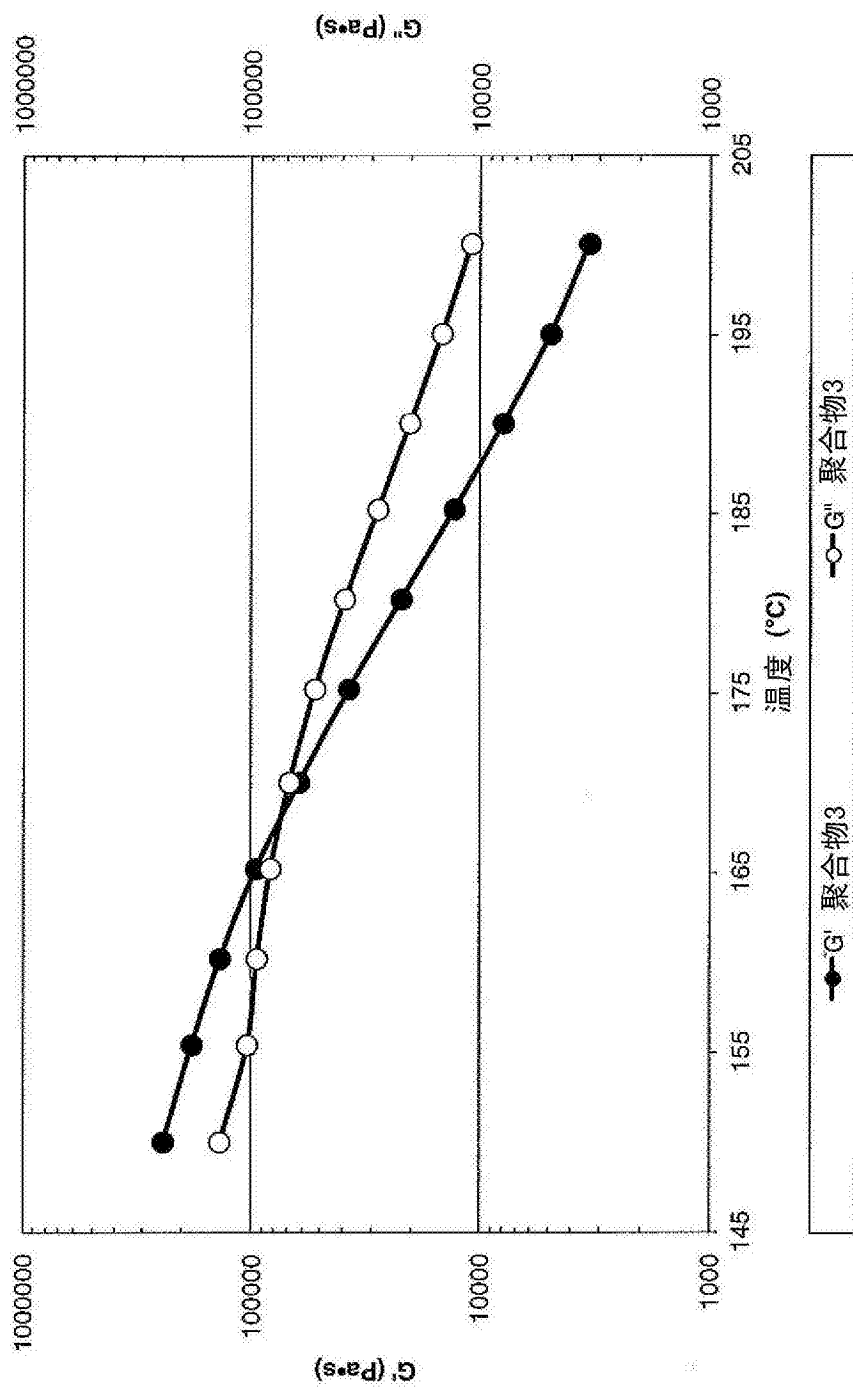


图 14

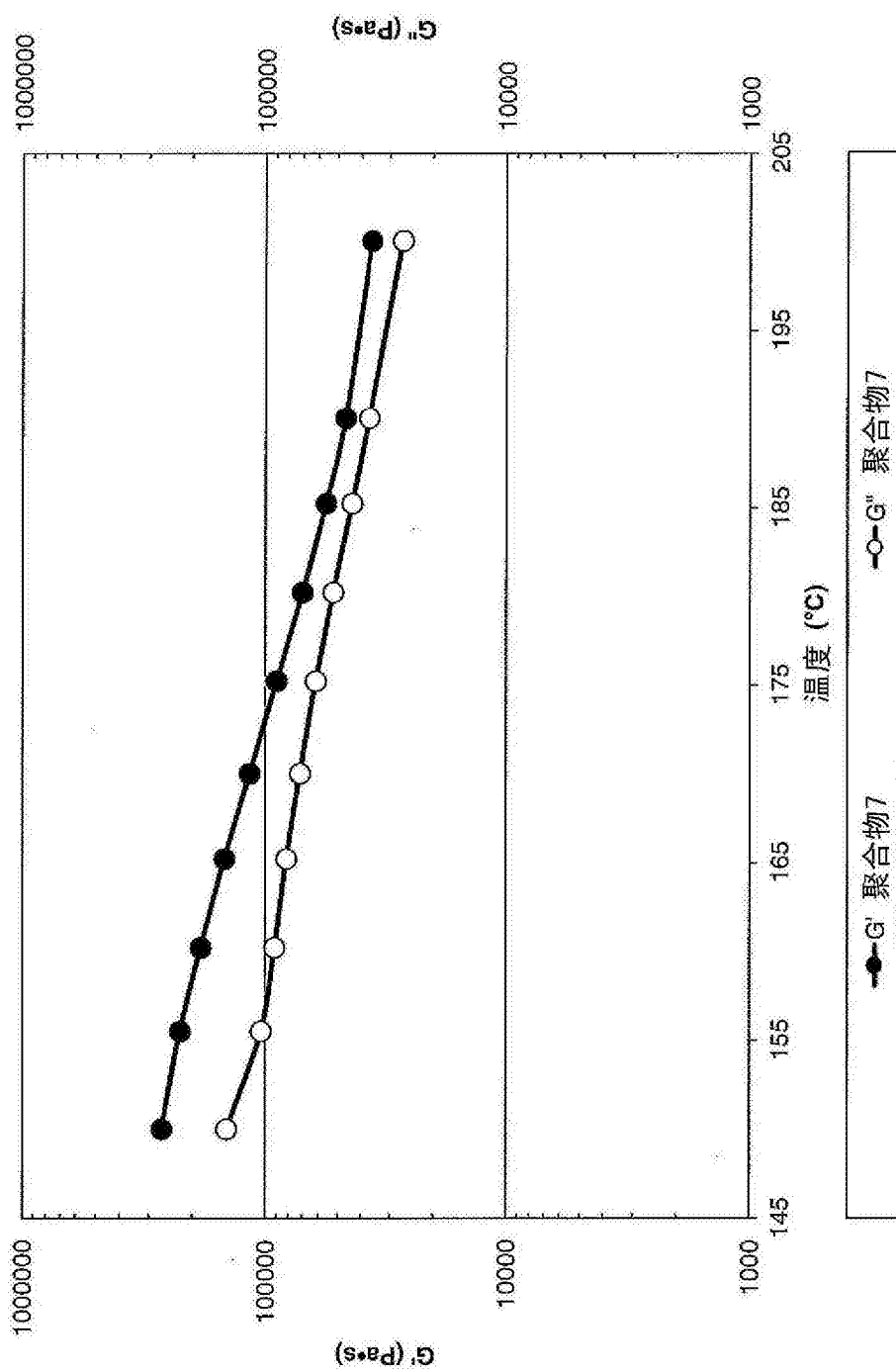


图 15

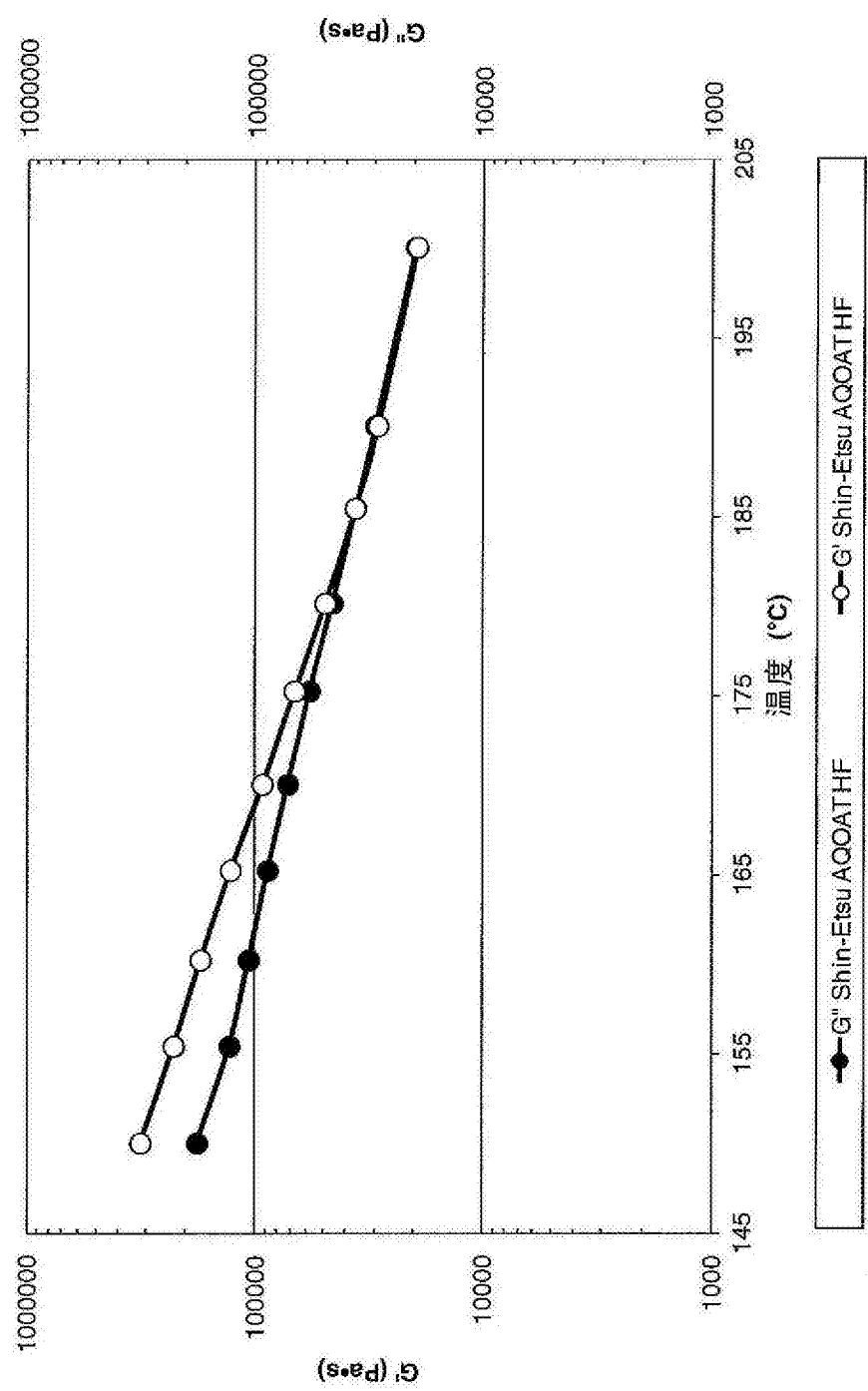


图 16