



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0128358
(43) 공개일자 2017년11월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08B 13/00 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) C08B 11/20 (2006.01)
C08L 1/32 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C08B 13/00 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7026780
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월08일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년09월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/021330
- (87) 국제공개번호 WO 2016/148977
국제공개일자 2016년09월22일
- (30) 우선권주장
62/133,514 2015년03월16일 미국(US)

- (71) 출원인
다우 글로벌 테크놀로지스 엘엘씨
미국 48674 미시간주 미들랜드 다우 센터 2040
- (72) 발명자
피터팬, 올리버
독일 보믈리츠 29699 아우구스트-울프-스트라세 13
크나르, 마티아스
독일 보믈리츠 29699 아우구스트-울프-스트라세 13
에펠, 로버트 비.
미합중국 48674 미시간주 미들랜드 워싱턴 스트리트 빌딩 1603
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 15 항

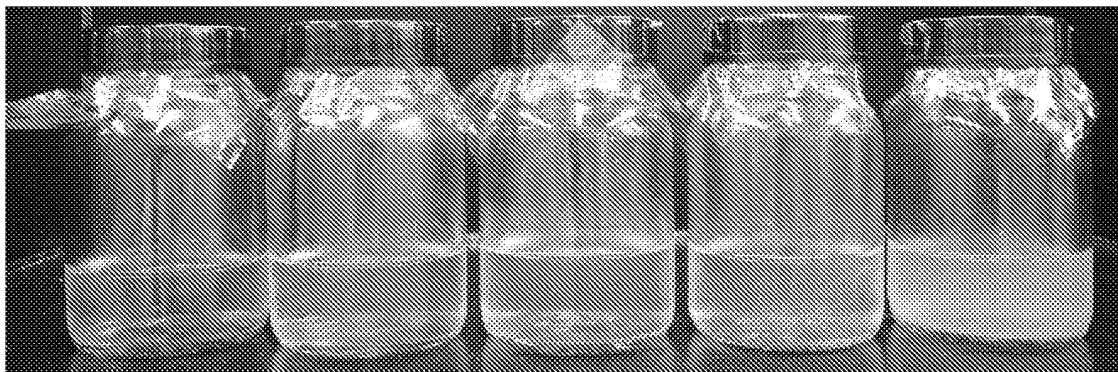
(54) 발명의 명칭 낮은 중화도를 갖는 수용성 에스테르화 셀룰로오스 에테르

(57) 요약

지방족 1가 아실기 및 식 - C(O) - R - COOH 기(R은 2가 탄화수소기임)를 포함하는 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 하기 특성을 갖는다:

- i) - C(O) - R - COOH 기의 중화도는 0.4 이하이고,
- ii) 총 에스테르 치환도는 0.10 내지 0.70이며,
- iii) 상기 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 2C에서 적어도 2.0 중량%의 수용해도를 갖는다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/08 (2013.01)

A61K 9/146 (2013.01)

A61K 9/4816 (2013.01)

C08B 11/20 (2013.01)

C08L 1/32 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

지방족 1가 아실기 및 식 - C(O) - R - COOH기(R은 2가 탄화수소기임)를 포함하는 에스테르화 셀룰로오스 에테르로서,

i) 상기 - C(O) - R - COOH기의 중화도는 0.4 이하이고,

ii) 총 에스테르 치환도는 0.10 내지 0.70이며,

iii) 상기 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 2℃에서 적어도 2.0 중량%의 수용해도를 갖는, 에스테르화 셀룰로오스 에테르.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 총 에스테르 치환도가 0.20 내지 0.60인, 에스테르화 셀룰로오스 에테르.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 0.25 내지 0.69의 지방족 1가 아실기의 치환도 또는 0.05 내지 0.45의 식 -C(O) - R - COOH기의 치환도를 갖는, 에스테르화 셀룰로오스 에테르.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방족 1가 아실기가 아세틸기, 프로피오닐기 또는 부티릴기이고, 상기 식 - C(O) - R - COOH기가 - C(O) - CH₂ - CH₂ - COOH인, 에스테르화 셀룰로오스 에테르.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 85 중량%의 상기 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 2℃에서 2.5 중량부의 상기 에스테르화 셀룰로오스 에테르와 97.5 중량부의 물의 혼합물에서 가용성인, 에스테르화 셀룰로오스 에테르.

청구항 6

제5항에 있어서, 적어도 90 중량%의 상기 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 2℃에서 2.5 중량부의 상기 에스테르화 셀룰로오스 에테르와 97.5 중량부의 물의 혼합물에서 가용성인, 에스테르화 셀룰로오스 에테르.

청구항 7

수성 액체에 용해된 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는, 수성 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 수성 조성물의 총량을 기준으로 적어도 10 중량%의 용해된 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는, 수성 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 에스테르화 셀룰로오스 에테르 및 유기 희석제를 포함하는 액체 조성물.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항의 조성물을 투여 형태와 접촉시키는 단계를 포함하는, 투여 형태를 코팅하는

방법.

청구항 11

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항의 조성물을 침지 핀(dipping pin)과 접촉시키는 단계를 포함하는, 캡슐 외피를 제작하기 위한 방법.

청구항 12

코팅이 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는 코팅된 투여 형태.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는 중합체성 캡슐 외피(polymeric capsule shell).

청구항 14

제13항의 캡슐 외피를 포함하고 약물 또는 영양 또는 식품 보충제 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 캡슐.

청구항 15

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 에스테르화 셀룰로오스 에테르 중의 적어도 하나의 활성 성분의 고체 분산체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 에스테르화 셀룰로오스 에테르 및 캡슐 외피(shell)을 생산하기 위한 또는 투여 형태를 코팅하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 셀룰로오스 에테르의 에스테르, 이의 용도 및 이를 제조하기 위한 방법은 일반적으로 당업계에서 공지되어 있다. 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 카복실기를 갖는 에스테르기를 포함하는 경우, 수성 액체에서의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 용해도는 전형적으로 pH에 의존한다. 예를 들어, 수성 액체에서의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)의 용해도는 석시닐기 또는 석시노일기로도 불리는 석시네이트기의 존재로 인해 pH에 의존적이다. HPMCAS는 약제학적 투여 형태를 위한 장용성 중합체(enteric polymer)로 알려져 있다. 위의 산성 환경에서 HPMCAS는 양성자화되므로 불용성이다. HPMCAS는 더 높은 pH 환경인 소장에서 탈양성자화를 겪어 가용성이 된다. pH 의존적 용해도는 산성 작용기의 치환도에 의존한다. pH 및 HPMCAS의 중화도에 의존하는 다양한 유형의 HPMCAS의 용해 시간이 문헌[McGinity, James W. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, New York: M. Dekker, 1989, pages 105-113]에서 상세히 논의된다. 이 간행물은 112페이지의 도 16에서 HPMCAS의 중화도에 의존하는 순수한 물 및 0.1 NaCl에서의 석시노일, 아세틸 및 메톡실기로의 상이한 치환도를 갖는 몇 가지 등급의 HPMCAS의 용해시간을 예시한다. NaCl의 존재 또는 부재 및 HPMCAS에 따라, HPMCAS는 약 0.55 내지 1의 중화도를 가질 때 가용성이다. 약 0.55의 중화도 미만에서는 모든 HPMCAS 등급이 순수한 물 및 0.1 NaCl에서 불용성이다.

[0003] HPMCAS와 같은 에스테르화 셀룰로오스 에테르로 코팅된 투여 형태는 약물이 위의 산성 환경에서 불활성화 또는 분해되는 것을 방지하거나 약물에 의한 위의 자극을 방지하지만 소장에서 약물을 방출한다. 미국 특허 제 4,365,060호는 장용해성(enterosoluble) 캡슐을 개시한다. 미국 특허 제 4,226,981호는 혼합된 셀룰로오스 에테르의 에스테르, 예컨대 HPMCAS를 제조하는 방법을 개시한다.

[0004] 국제 특허 출원 제WO 2013/164121호는, 캡슐을 제조하기 위한 많은 기술이 여전히 장용성(산 불용성) 중합체 및 통상적인 비장용성 중합체의 조합을 필요로 하고, 생성된 캡슐 외피의 수분 민감성 또는 취성(brittleness)을 야기하는 염 또는 pH 조절제를 필요로 하며, 다수의 공정 단계를 필요로 하고/하거나, 비수성 매질에서 가공될 필요가 있다는 것을 교시한다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 제WO 2013/164121호는 적어도 하나의 알칼리

물질, 예컨대 암모니아, 수산화나트륨, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 양이온 중합체, 및 이의 혼합물을 이용하여 부분적으로 중화된, 물에 분산된 HPMCAS 중합체를 포함하는 수성 조성물을 개시한다. 불행하게도, 상기 부분적 중화는 캡슐의 장용성 특성에 영향을 미칠 수 있다. 예컨대, 캡슐이 부분적으로 중화된 HPMCAS를 포함하는 경우, 섭취시 위액이 캡슐 내로 확산될 수 있다.

[0005] 따라서, 투여 형태를 코팅하는데 또는 장용성 특성을 나타내는 중합체성 캡슐 외피, 특히 경질 캡슐 외피를 제조하는데 유용한 신규 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 제공하는 것이 여전히 시급하다. 특히 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 수용액으로부터 생산될 수 있지만 pH 조절제의 존재를 필요로 하지 않는, 투여 형태 또는 중합체성 캡슐 외피를 위한 코팅을 제공할 필요가 있다.

[0006] 놀랍게도, 물에서 용해되지만 위의 산성 환경에서의 용해에는 내성인 신규 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 발견되었다.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 일 양태는 지방족 1가 아실기 및 식 - C(O) - R - COOH기(R은 2가 탄화수소기임)를 포함하는 에스테르화 셀룰로오스 에테르서,

[0008] i) - C(O) - R - COOH기의 중화도는 0.4 이하이고,

[0009] ii) 총 에스테르 치환도는 0.10 내지 0.70이며,

[0010] iii) 상기 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 2°C에서 적어도 2.0 중량%의 수용해도를 갖는다.

[0011] 본 발명의 또 다른 양태는 수성 희석제에 용해된 상기 기재된 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는 수성 조성물이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 양태는 상기 기재된 에스테르화 셀룰로오스 에테르 및 유기 희석제를 포함하는 액체 조성물이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 양태는 전술한 조성물을 투여 형태와 접촉시키는 단계를 포함하는 투여 형태를 코팅하기 위한 방법이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 양태는 전술한 조성물을 침지 핀(dipping pin)과 접촉시키는 단계를 포함하는 캡슐 외피를 제작하기 위한 방법이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 양태는 코팅이 적어도 하나의 상기 기재된 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는 코팅된 투여 형태이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 양태는 적어도 하나의 상기 기재된 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는 중합체성 캡슐 외피이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 양태는 전술한 캡슐 외피를 포함하고 약물 또는 영양 또는 식품 보충제 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 캡슐이다.

[0018] 본 발명의 또 다른 양태는 적어도 하나의 상기 기재된 에스테르화 셀룰로오스 에테르 중의 적어도 하나의 활성 성분의 고체 분산체이다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 수중의 실시예 7-11의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 용액의 사진이다.

도 2는 수중의 실시예 23의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 용액이 40°C에서 겔화되고 있는 동안 상기 용액의 사진이다.

도 3은 수중의 실시예 18의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 용액이 40°C에서 겔화된 후 상기 용액의 사진이다.

도 4a, 5a 및 6a는 각각 21°C, 30°C 및 55°C의 온도를 갖는 금속 핀(metallic pin) 상의 캡슐 외피의 사진이다.

도 4b, 5b 및 6b는 각각 21°C, 30°C 및 55°C의 온도를 갖는 금속 핀 상에 형성된 캡슐 외피가 침지 핀으로부터 제거된 후, 상기 캡슐 외피의 조각의 사진이다.

도 4c, 5c 및 6c는 0.1 N HCl 중의 비용해된 캡슐 외피의 조각의 사진이다. 상기 캡슐 외피의 조각은 각각 도 4b, 5b 및 6b에 표시된 캡슐 외피의 작은 조각이다.

도 4d, 5d 및 6d는 도 4c, 5c 및 6c에 나타난 비용해된 캡슐 외피의 조각이 담겨 있던 pH 6.8의 수성 완충액의 사진이며; 모든 캡슐 외피의 조각은 pH 6.8의 수성 완충액에 용해된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 놀랍게도, 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 2°C에서 적어도 2.0 중량%의 수용해도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 단지 소량의 침전물을 갖거나 또는 바람직한 구현예에서 침전물이 없는 투명한 또는 혼탁한 용액이 2°C 이하의 온도에서 수득된다. 제조된 용액의 온도가 20°C로 증가되면, 침전이 일어나지 않는다. 더욱이, 대부분의 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 수용액은 약간 상승된 온도에서 겔화한다. 이로 인해 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는, 예컨대 캡슐을 생산하기 위한 또는 투여 형태를 코팅하기 위한 다양한 분야에서 매우 유용하다. 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 이점은 하기에 더 상세히 설명될 것이다.
- [0021] 에스테르화 셀룰로오스 에테르는, 본 발명의 문맥에서 무수글루코스(anhydroglucose) 단위로서 지정된, β-1,4 글리코시드 결합된 D-글루코피라노스 반복 단위를 갖는 셀룰로오스 백본을 갖는다. 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 바람직하게는 에스테르화된 알킬 셀룰로오스, 하이드록시알킬 셀룰로오스 또는 하이드록시알킬 알킬셀룰로오스이다. 이것은 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르에서 상기 무수글루코스 단위의 하이드록실기 중 적어도 일부가 알콕실기 또는 하이드록시알콕실기 또는 알콕실기와 하이드록시알콕실기의 조합에 의해 치환된다는 것을 의미한다. 하이드록시알콕실기는 전형적으로 하이드록시메톡실, 하이드록시에톡실 및/또는 하이드록시프로폭실기이다. 하이드록시에톡실 및/또는 하이드록시프로폭실기가 바람직하다. 전형적으로 하나 또는 두 종류의 하이드록시알콕실기가 에스테르화 셀룰로오스 에테르 내에 존재한다. 바람직하게는 단일 종류의 하이드록시알콕실기, 더욱 바람직하게는 하이드록시프로폭실이 존재한다. 알콕실기는 전형적으로 메톡실, 에톡실 및/또는 프로폭실기이다. 메톡실기가 바람직하다. 상기 정의된 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 예는 에스테르화 알킬셀룰로오스, 예컨대 에스테르화 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 및 프로필셀룰로오스; 에스테르화 하이드록시알킬셀룰로오스, 예컨대 에스테르화 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 및 하이드록시부틸셀룰로오스; 및 에스테르화 하이드록시알킬 알킬셀룰로오스, 예컨대 에스테르화 하이드록시에틸 메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸 에틸셀룰로오스, 에틸 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 에틸셀룰로오스, 하이드록시부틸 메틸셀룰로오스, 및 하이드록시부틸 에틸셀룰로오스; 및 2개 이상의 하이드록시알킬기를 갖는 것, 예컨대 에스테르화 하이드록시에틸하이드록시프로필 메틸셀룰로오스이다. 가장 바람직하게는, 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 에스테르화 하이드록시알킬 메틸셀룰로오스, 예컨대 에스테르화 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스이다.
- [0022] 하이드록시알콕실기에 의한 무수글루코스 단위의 하이드록실기의 치환도는 하이드록시알콕실기의 몰 치환인 MS (하이드록시알콕실)에 의해 표현된다. MS(하이드록시알콕실)는 에스테르화 셀룰로오스 에테르에서 무수글루코스 단위당 하이드록시알콕실기의 평균 몰 수이다. 하이드록시알킬화 반응 동안 셀룰로오스 백본에 결합된 하이드록시알콕실기의 하이드록실기는 알킬화제, 예컨대 메틸화제, 및/또는 하이드록시알킬화제에 의해 추가로 에테르화될 수 있다. 무수글루코스 단위의 동일한 탄소 원자 위치에 대한 다수의 차후의 하이드록시알킬화 에테르화 반응은 측쇄를 생성하며, 여기서 다수의 하이드록시알콕실기는 에테르 결합에 의해 서로 공유 결합되고, 각각의 측쇄는 전체적으로 셀룰로오스 백본에의 하이드록시알콕시 치환체를 형성한다.
- [0023] 따라서, 용어 "하이드록시알콕실기"는 MS(하이드록시알콕실)의 문맥에서, 상기 요약된 바와 같이 단일 하이드록시알콕실기 또는 측쇄를 포함하는 하이드록시알콕실 치환체의 구성 단위로서의 하이드록시알콕실기를 지칭하는 것으로 해석되어야 하며, 여기서 2개 이상의 하이드록시알콕시 단위는 에테르 결합에 의해 서로 공유 결합된다. 이 정의 내에서, 하이드록시알콕실 치환체의 말단 하이드록실기가 추가로 알킬화되는지, 예컨대 메틸화되는지 여부는 중요하지 않으며; 알킬화된 및 비알킬화된 하이드록시알콕실 치환체 모두가 MS(하이드록시알콕실)의 결정을 위해 포함된다. 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 0.05 내지 1.00, 바람직하게는 0.08 내지 0.70, 더욱 바람직하게는 0.15 내지 0.60, 가장 바람직하게는 0.15 내지 0.40, 및 특히 0.20 내지 0.40 범위의 하이드록시알콕실기의 몰 치환을 갖는다.
- [0024] 무수글루코스 단위당, 알콕실기, 예컨대 메톡실기에 의해 치환된 하이드록실기의 평균 수는 알콕실기 치환도인 DS(알콕실)로 지정된다. 상기 제시된 DS의 정의에서, 용어 "알콕실기에 의해 치환된 하이드록실기"는 본 발명 내에서 셀룰로오스 백본의 탄소 원자에 직접 결합된 알킬화된 하이드록실기, 뿐만 아니라 셀룰로오스 백본에 결

합된 하이드록시알콕실 치환체의 알킬화된 하이드록실기를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본 발명에 따른 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 1.0 내지 2.5, 바람직하게는 1.2 내지 2.2, 더욱 바람직하게는 1.6 내지 2.05, 및 가장 바람직하게는 1.7 내지 2.05 범위의 DS(알콕실)를 갖는다.

[0025] 가장 바람직하게는 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 DS(알콕실)에 대해 상기 나타난 범위 내의 DS(메톡실) 및 MS(하이드록시알콕실)에 대해 상기 나타난 범위 내의 MS(하이드록시프로폭실)를 갖는 에스테르화된 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스이다.

[0026] 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 에스테르기로서 식 -C(O)-R-COOH기(여기서 R은 2가 탄화수소기, 예컨대 -C(O)-CH₂-CH₂-COOH임), 및 지방족 1가 아실기, 예컨대 아세틸, 프로피닐, 또는 부티릴, 예컨대 n-부티릴 또는 i-부티릴을 포함한다. 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 구체적인 예는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(HPCAS), 하이드록시부틸 메틸 셀룰로오스 프로피오네이트 석시네이트(HBMCPrS), 하이드록시에틸 하이드록시프로필 셀룰로오스 프로피오네이트 석시네이트(HEHPCPrS), 또는 메틸 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(MCAS)이다. 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)가 가장 바람직한 에스테르화 셀룰로오스 에테르이다.

[0027] 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 본질적인 특징은 이들의 총 에스테르 치환도, 구체적으로 i) 지방족 1가 아실기의 치환도와 ii) 식 -C(O)-R-COOH기의 치환도의 합이다. 총 에스테르 치환도는 적어도 0.10, 바람직하게는 적어도 0.15, 더욱 바람직하게는 적어도 0.20, 및 가장 바람직하게는 적어도 0.25이다. 총 에스테르 치환도는 0.70 이하, 일반적으로 0.67 이하, 바람직하게는 최대 0.65, 더욱 바람직하게는 최대 0.60, 및 가장 바람직하게는 최대 0.55 또는 최대 0.50이다. 본 발명의 일 양태에서 0.10 내지 0.65 및 특히 0.20 내지 0.60의 총 에스테르 치환도를 갖는 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 바람직하다. 이들은 하기에 추가로 기재된 바와 같이 약간 상승된 온도에서 겔화하는 것으로 나타났다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 0.20 내지 0.50 및 특히 0.25 내지 0.44의 총 에스테르 치환도를 갖는 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 바람직하다. 0.25 내지 0.44의 총 에스테르 치환도를 갖는 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 2 중량%의 농도에서 물에서 투명한 용액을 형성하는 것으로 밝혀졌다.

[0028] 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 적어도 0.05, 바람직하게는 적어도 0.10, 더욱 바람직하게는 적어도 0.15, 가장 바람직하게는 적어도 0.20, 및 특히 적어도 0.25 또는 적어도 0.30의 지방족 1가 아실기, 예컨대 아세틸, 프로피오닐, 또는 부티릴기의 치환도를 갖는다. 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 최대 0.69, 바람직하게는 최대 0.60, 더욱 바람직하게는 최대 0.55, 가장 바람직하게는 최대 0.50, 및 특히 최대 0.45 또는 단지 최대 0.40의 지방족 1가 아실기의 치환도를 갖는다. 본 발명의 일 구현예에서 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 0.25 내지 0.69 또는 0.25 내지 0.65의 지방족 1가 아실기의 치환도를 갖는다. 본 발명의 또 다른 구현예에서 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 0.10 내지 0.38의 지방족 1가 아실기의 치환도를 갖는다.

[0029] 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 적어도 0.01, 바람직하게는 적어도 0.02, 더욱 바람직하게는 적어도 0.05, 및 가장 바람직하게는 적어도 0.10의 식 -C(O)-R-COOH기, 예컨대 석시노일의 치환도를 갖는다. 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 최대 0.65, 바람직하게는 최대 0.60, 더욱 바람직하게는 최대 0.55, 및 가장 바람직하게는 최대 0.50 또는 최대 0.45의 식 -C(O)-R-COOH기의 치환도를 갖는다. 본 발명의 일 양태에서 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 0.05 내지 0.45의 식 -C(O)-R-COOH기의 치환도를 갖는다. 본 발명의 또 다른 구현예에서 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 0.02 내지 0.14의 식 -C(O)-R-COOH기의 치환도를 갖는다.

[0030] 더욱이, i) 지방족 1가 아실기의 치환도와 ii) 식 -C(O)-R-COOH기의 치환도와 iii) 알콕실기의 치환도(DS(알콕실))의 합은, 일반적으로 2.60 이하, 바람직하게는 2.55 이하, 더욱 바람직하게는 2.50 이하, 및 가장 바람직하게는 2.45 이하이다. 본 발명의 일 양태에서 i) 지방족 1가 아실기의 치환도와 ii) 식 -C(O)-R-COOH기의 치환도와 iii) DS(알콕실)의 합은 2.40 이하이다. 이러한 치환도의 합을 갖는 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 2 중량%의 농도에서 물에서 투명한 용액을 형성한다. 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 적어도 1.7, 바람직하게는 적어도 1.9, 및 가장 바람직하게는 적어도 2.1의 i) 지방족 1가 아실기와 ii) 식 -C(O)-R-COOH기와 iii) 알콕실기의 치환도의 합을 갖는다.

[0031] 아세테이트 및 석시네이트 에스테르기의 함량은 문헌["Hypromellose Acetate Succinate, United States Pharmacopiea and National Formulary, NF 29, pp. 1548-1550"]에 따라 결정된다. 보고된 값은 휘발성 물질(상기 HPMCAS 논문에서 섹션 "건조 감량(loss on drying)"에 기재된 바 같이 결정됨)에 대해 보정된다. 상기 방법

은 프로피오닐, 부티릴 및 다른 에스테르기의 함량을 결정하기 위해 유사한 방식으로 사용될 수 있다.

[0032] 에스테르화 셀룰로오스 에테르에서의 에테르기의 함량은 문헌["Hyromellose", United States Pharmacopeia and National Formulary, USP 35, pp 3467-3469]에 기재된 것과 동일한 방식으로 결정된다.

[0033] 상기 분석에 의해 수득된 에테르 및 에스테르기의 함량은 하기 식에 따라 개별 치환체의 DS 및 MS 값으로 전환된다. 상기 식은 다른 셀룰로오스 에테르 에스테르의 치환체의 DS 및 MS를 결정하기 위해 유사한 방식으로 사용될 수 있다.

$$\begin{aligned} & \text{\% 셀룰로오스 백분} \\ & = 100 - \left(\text{\%MeO} * \frac{M(\text{OCH}_3) - M(\text{OH})}{M(\text{OCH}_3)} \right) \\ & \quad - \left(\text{\%HPO} * \frac{M(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3) - M(\text{OH})}{M(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)} \right) \\ & \quad - \left(\text{\%아세틸} * \frac{M(\text{COCH}_3) - M(\text{H})}{M(\text{COCH}_3)} \right) \\ & \quad - \left(\text{\%석시노일} * \frac{M(\text{COC}_2\text{H}_4\text{COOH}) - M(\text{H})}{M(\text{COC}_2\text{H}_4\text{COOH})} \right) \\ \\ \text{DS(Me)} & = \frac{\frac{\text{\%MeO}}{M(\text{OCH}_3)}}{\frac{\text{\%셀룰로오스 백분}}{M(\text{AGU})}} & \text{MS(HP)} & = \frac{\frac{\text{\%HPO}}{M(\text{HPO})}}{\frac{\text{\%셀룰로오스 백분}}{M(\text{AGU})}} \\ \\ \text{DS(아세틸)} & = \frac{\frac{\text{\%아세틸}}{M(\text{아세틸})}}{\frac{\text{\%셀룰로오스 백분}}{M(\text{AGU})}} & \text{DS(석시노일)} & = \frac{\frac{\text{\%석시노일}}{M(\text{석시노일})}}{\frac{\text{\%셀룰로오스 백분}}{M(\text{AGU})}} \\ \\ M(\text{MeO}) = M(\text{OCH}_3) & = 31.03 \text{ Da} & M(\text{HPO}) = M(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3) & = 75.09 \text{ Da} \\ M(\text{아세틸}) = M(\text{COCH}_3) & = 43.04 \text{ Da} & M(\text{석시노일}) = M(\text{COC}_2\text{H}_4\text{COOH}) & = 101.08 \text{ Da} \\ M(\text{AGU}) & = 162.14 \text{ Da} & M(\text{OH}) & = 17.008 \text{ Da} & M(\text{H}) & = 1.008 \text{ Da} \end{aligned}$$

[0034]

[0035] 관례상, 중량%는 모든 치환체를 포함하는 셀룰로오스 반복 단위의 총 중량을 기준으로 한 평균 중량%이다. 메톡실기의 함량은 메톡실기(즉, -OCH₃)의 질량을 기준으로 보고된다. 하이드록시알콕실기의 함량은 하이드록시알콕실기(즉, -O-알킬렌-OH); 예컨대 하이드록시프로폭실(즉, -O-CH₂CH(CH₃)-OH)의 질량을 기준으로 보고된다. 지방족 1가 아실기의 함량은 -C(O) - R₁의 질량을 기준으로 보고되며, 여기서 R₁은 1가 지방족기, 예컨대 아세틸(-C(O)-CH₃)이다. 식 -C(O) - R - COOH 기의 함량은 석시노일기(즉, -C(O) - CH₂ - CH₂ - COOH)와 같이 이 기의 질량을 기준으로 보고된다.

[0036] 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 최대 500,000 달톤, 바람직하게는 최대 250,000 달톤, 더욱 바람직하게는 최대 200,000 달톤, 가장 바람직하게는 최대 150,000 달톤, 및 특히 최대 100,000 달톤의 중량 평균 분자량 M_w를 갖는다. 일반적으로 이들은 적어도 10,000 달톤, 바람직하게는 적어도 12,000 달톤, 더욱 바람직하게는 적어도 15,000 달톤, 및 가장 바람직하게는 적어도 20,000 달톤, 및 특히 적어도 30,000 달톤의 중량 평균 분자량 M_w를 갖는다

[0037] 본 발명의 에스테르화된 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 적어도 1.5, 전형적으로 적어도 2.1 및 종종 적어도 2.9의 다분산성(Polydispersity) M_w/M_n, 즉, 중량 평균 분자량 M_w 대 수 평균 분자량 M_n의 비율을 갖는다. 더욱 이, 본 발명의 스테르화된 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 최대 4.1, 바람직하게는 최대 3.9, 및 가장 바람직하게는 최대 3.7의 다분산성을 갖는다.

[0038] M_w 및 M_n은 이동상으로서 40 부피부의 아세트니트릴 및 50 mM NaH₂PO₄ 및 0.1 M NaNO₃을 함유하는 60 부피부의 수성 완충액의 혼합물을 사용하여 문헌[Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 56 (2011) 743]에 따라 측정된다. 상기 이동상은 8.0의 pH로 조정된다. M_w 및 M_n의 측정은 실시예에서 더 상세히 설명된다.

[0039] 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르에서, -C(O) - R - COOH 기의 중화도는 0.4 이하, 바람직하게는 0.3 이하, 더욱 바람직하게는 0.2 이하, 가장 바람직하게는 0.1 이하, 및 특히 0.05 이하 또는 0.01 이하이다. 중화

도는 심지어 본질적으로 0이거나 또는 0보다 단지 약간 높을 수 있으며, 예컨대 최대 10^{-3} 또는 단지 최대 10^{-4} 일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "중화도"는 탈양성자화된 카복실기 및 양성자화된 카복실기의 합 대비 탈양성자화된 카복실기의 비율, 즉,

[0040] 중화도 = $[-C(O)-R-COO^-] / [-C(O)-R-COO^- + -C(O)-R-COOH]$ 를 정의한다.

[0041] 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 또 다른 본질적인 특성은 그의 수용해도이다. 놀랍게도, 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 2°C에서 적어도 2.0 중량%의 수용해도를 가지며, 즉, 그것은 2°C의 수중의 적어도 2.0 중량% 용액, 바람직하게는 적어도 3.0 중량% 용액, 더욱 바람직하게는 적어도 5.0 중량% 용액 또는 적어도 10.0 중량% 용액으로서 용해될 수 있다. 일반적으로 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 최대 20 중량% 용액으로서 용해될 수 있거나 또는 가장 바람직한 구현예에서 2°C의 온도의 수중의 최대 30 중량% 용액으로서 용해될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "2°C의 수중의 x 중량% 용액"은 x g의 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 (100 - x) g의 2°C의 물에 용해된다는 것을 의미한다.

[0042] 실시예 부문에 기재된 바와 같이 수용해도를 결정할 때, 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 적어도 80 중량%, 전형적으로 적어도 85 중량%, 더욱 전형적으로 적어도 90 중량%, 및 대부분의 경우 적어도 95 중량%의 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 2°C에서 2.5 중량부의 에스테르화 셀룰로오스 에테르와 97.5 중량부의 물의 혼합물에서 가용성인 용해도 특성을 갖는다. 전형적으로 이러한 용해도는 또한 2°C에서 5 또는 10 중량부의 에스테르화 셀룰로오스 에테르와 95 또는 90 중량부의 물의 혼합물에서 또는 2°C에서 20 중량부의 에스테르화 셀룰로오스 에테르와 80 중량부의 물의 혼합물에서도 관찰된다.

[0043] 더 일반적인 용어에서, 놀랍게도 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는, - C(O) - R - COOH기의 낮은 중화도에도 불구하고, 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 중화도를 0.4 또는 상기 열거된 바람직한 범위를 초과하여 증가시키지 않는 수성 액체와 혼합될 때에도, 예컨대, 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 탈이온수 또는 증류수와 같은 오직 물과 혼합될 때, 10°C 미만, 더욱 바람직하게는 8°C 미만, 더욱더 바람직하게는 5°C 이하, 및 가장 바람직하게는 최대 3°C의 수성 액체에서 가용성인 것으로 밝혀졌다. 단지 소량의 침전물을 갖거나 또는 바람직한 구현예에서 침전물이 없는 투명한 또는 혼탁한 용액은 2°C에서 수득된다. 제조된 용액의 온도가 20°C로 증가되면, 침전이 일어나지 않는다.

[0044] 더욱이, 0.10 내지 0.65 및 특히 0.20 내지 0.65의 총 에스테르 치환도를 갖는 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 수용액은 약간 상승된 온도, 전형적으로 30 내지 55°C에서 겔화하는 것으로 밝혀졌다. 이로 인해 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 수용액은 캡슐을 생산하기 위한 또는 투여 형태를 코팅하기 위한 다양한 분야에서 매우 유용하다. 매우 놀랍게도 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트 (HPMCAS)가 생산되는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스의 수용액이 겔화되지 않음에도 불구하고 이들이 물에서 용해될 때 약간 상승된 온도에서 겔화하는 HPMCAS가 본원에 의해 제공된다. 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 일부, 특히 본 발명의 HPMCAS 물질의 일부는 상기 기재된 바와 같은 약간 상승된 온도에서 견고한 탄성 겔로 변환된다. 상기 겔화는 가역적이며, 즉, 실온(20°C) 이하로 냉각시, HPMCAS의 농도에 따라, 겔은 액체 수용액으로 변환된다.

[0045] 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르가 용해되는 수성 액체는 부가적으로 소량의 유기 액체 희석제를 포함할 수 있지만; 수성 액체는 일반적으로 수성 액체의 총 중량을 기준으로, 적어도 80, 바람직하게는 적어도 85, 더욱 바람직하게는 적어도 적어도 90, 및 특히 적어도 95 중량%의 물을 포함해야 한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "유기 액체 희석제"는 유기 용매 또는 둘 이상의 유기 용매의 혼합물을 의미한다. 바람직한 유기 액체 희석제는 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대 산소, 질소 또는 할로젠, 예컨대 염소를 갖는 극성 유기 용매이다. 더욱 바람직한 유기 액체 희석제는 알콜, 예를 들어 다작용성 알콜, 예컨대 글리세롤, 또는 바람직하게는 단작용성 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 n-프로판올; 에테르, 예컨대 테트라하이드로퓨란, 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 또는 메틸이소부틸 케톤; 아세테이트, 예컨대 에틸 아세테이트; 할로겐화 탄화수소, 예컨대 염화메틸렌; 또는 니트릴, 예컨대 아세토니트릴이다. 더욱 바람직하게는 유기 액체 희석제는 1개 내지 6개, 가장 바람직하게는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 수성 액체는 염기성 화합물을 포함할 수 있지만, 에스테르화 셀룰로오스 에테르와 수성 액체의 생성된 혼합물에서 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 - C(O) - R - COOH기의 중화도는 0.4 이하, 바람직하게는 0.3 또는 0.2 또는 0.1 이하, 더욱 바람직하게는 0.05 또는 0.01 이하, 및 가장 바람직하게는 10^{-3} 이하 또는 10^{-4} 이하이어야 한다. 바람직하게는 수성 액체는 실질적인 양의 염기성 화합물을 포함하지 않는다. 더욱 바람직하게는, 수성 희석제는 염기성 화합물을 함유하지 않는다. 더

육더 바람직하게는, 수성 액체는 수성 액체의 총 중량을 기준으로, 80 내지 100 퍼센트, 바람직하게는 85 내지 100 퍼센트, 더욱 바람직하게는 90 내지 100 퍼센트 및 가장 바람직하게는 95 내지 100 퍼센트의 물, 및 0 내지 20 퍼센트, 바람직하게는 0 내지 15 퍼센트, 더욱 바람직하게는 0 내지 10 퍼센트, 및 가장 바람직하게는 0 내지 5 퍼센트의 유기 액체 희석제를 포함한다. 가장 바람직하게는 수성 액체는 물, 예컨대, 탈이온수 또는 증류수로 이루어진다.

[0046] 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 20°C의 0.43 중량% 수성 NaOH 중의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 2.0 중량% 용액으로서 측정된, 최대 200 mPa·s, 바람직하게는 최대 100 mPa·s, 더욱 바람직하게는 최대 50 mPa·s, 및 가장 바람직하게는 최대 5.0 mPa·s의 점도를 갖는다. 일반적으로 점도는 20°C의 0.43 중량% 수성 NaOH 중의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 2.0 중량% 용액으로서 측정된, 적어도 1.2 mPa·s, 더욱 전형적으로 적어도 1.8 mPa·s, 더욱더 전형적으로 적어도 2.4 mPa·s, 및 가장 전형적으로 적어도 2.8 mPa·s이다. 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 2.0 중량% 용액은 문헌["Hypromellose Acetate Succinate, United States Pharmacopeia and National Formulary, NF 29, pp. 1548-1550"]에서 기재된 바와 같이 제조된 후, DIN 51562-1:1999-01(1999년 1월)에 따라 우베로데(Ubbelohde) 점도 측정이 수행된다.

[0047] 더욱이, 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 아세톤에서 가용성이고 상당히 낮은 점도를 갖는다. 일반적으로 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 20°C의 아세톤 중의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 10 중량% 용액으로서 측정된, 최대 500 mPa·s, 바람직하게는 최대 200 mPa·s, 더욱 바람직하게는 최대 100 mPa·s, 및 가장 바람직하게는 최대 50 mPa·s의 점도를 갖는다. 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 전형적으로 20°C의 아세톤 중의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 10 중량% 용액으로서 측정된, 10 mPa·s 이상의 점도를 갖는다. 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 생산에 관한 세부사항은 실시예에 기재되어 있다. 생산 공정의 일부 양태는 하기에 기재되어 있다. 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 셀룰로오스 에테르, 예컨대 상기에 추가로 기재된 알킬 셀룰로오스, 하이드록시알킬 셀룰로오스 또는 하이드록시알킬 알킬셀룰로오스를 에스테르화함으로써 생산될 수 있다. 셀룰로오스 에테르는 바람직하게는 상기에 추가로 기재된 바와 같은 DS(알콕실) 및/또는 MS(하이드록시알콕실)을 갖는다. 본 발명의 방법에서 출발 물질로서 사용되는 셀룰로오스 에테르는 일반적으로 ASTM D2363 - 79 (2006년에 재승인됨)에 따라 20°C에서 2 중량% 수용액으로서 측정된, 1.2 내지 200 mPa·s, 바람직하게는 1.8 내지 100 mPa·s, 더욱 바람직하게는 2.4 내지 50 mPa·s 및 특히 2.8 내지 5.0 mPa·s의 점도를 갖는다. 이러한 점도의 셀룰로오스 에테르는 더 높은 점도의 셀룰로오스 에테르를 부분적 해중합 공정에 됴으로써 수득될 수 있다. 부분적 해중합 공정은 본 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 유럽 특허 출원 EP 제1,141,029호; EP 제210,917호; EP 제1,423,433호; 및 미국 특허 제4,316,982호에 기재되어 있다. 대안적으로, 부분적인 해중합은, 예를 들어 산소 또는 산화제의 존재에 의해 셀룰로오스 에테르의 생산 동안 달성될 수 있다.

[0048] 셀룰로오스 에테르는 지방족 모노카복실산 무수물, 예컨대 아세트산 무수물, 부티르산 무수물 및 프로피온산 무수물, 및 디카복실산 무수물, 예컨대 석시산 무수물과 반응된다. 지방족 모노카복실산 무수물 및 셀룰로오스 에테르의 무수글루코스 단위 사이의 몰비(molar ratio)는 일반적으로 0.1/1 내지 7/1, 바람직하게는 0.3/1 내지 3.5/1, 및 더욱 바람직하게는 0.5/1 내지 2.5/1이다. 디카복실산 무수물 및 셀룰로오스 에테르의 무수글루코스 단위 사이의 몰비는 바람직하게는 0.1/1 내지 2.2/1, 바람직하게는 0.2/1 내지 1.2/1, 및 더욱 바람직하게는 0.3/1 내지 0.8이다.

[0049] 공정에 이용된 셀룰로오스 에테르의 무수글루코스 단위의 몰 수는 DS(알콕실) 및 MS(하이드록시알콕실)로부터 치환된 무수글루코스 단위의 평균 분자량을 계산함으로써, 출발물질로서 사용된 셀룰로오스 에테르의 중량으로부터 결정될 수 있다.

[0050] 셀룰로오스 에테르의 에스테르화는 반응 희석제로서 지방족 카복실산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 또는 부티르산에서 수행된다. 반응 희석제는 실온에서 액체이며 셀룰로오스 에테르와 반응하지 않는 소량의 다른 용매 또는 희석제, 예컨대 방향족 또는 지방족 용매, 예컨대 벤젠, 톨루엔, 1,4-디옥산, 또는 테트라하이드로퓨란; 또는 할로젠화 C₁-C₃ 유도체, 예컨대 디클로로 메탄 또는 디클로로 메틸 에테르를 포함할 수 있지만, 지방족 카복실산의 양은 일반적으로 반응 희석제의 총 중량을 기준으로, 50 퍼센트 초과, 바람직하게는 적어도 75 퍼센트, 및 더욱 바람직하게는 적어도 90 퍼센트이어야 한다. 가장 바람직하게는 반응 희석제는 지방족 카복실산으로 이루어진다. 몰비[지방족 카복실산/셀룰로오스 에테르의 무수글루코스 단위]는 일반적으로 적어도 0.7/1, 바람직하게는 적어도 1.2/1, 및 더욱 바람직하게는 적어도 1.5/1이다. 몰비[지방족 카복실산/셀룰로오스 에테르의 무수글루코스 단위]는 일반적으로 최대 10/1, 및 바람직하게는 최대 9/1이다. 더 낮은 비율, 예컨대 최대 7/1 또

는 심지어 단지 최대 4/1 및 최적 조건 하에서 심지어 단지 최대 2/1이 또한 사용될 수 있고, 이는 필요한 반응 회석제의 양을 최적으로 사용한다.

- [0051] 공지된 에스테르화 공정에서, 셀룰로오스 에테르는 에스테르화 촉매로서 알칼리 금속 카복실레이트, 예컨대 아세트산 나트륨 또는 아세트산 칼륨의 존재하에 지방족 모노카복실산 무수물 및 디카복실산 무수물과 반응한다. 공지된 공정과 달리, 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 에스테르화 촉매의 부재하에, 특히 알칼리 금속 카복실레이트의 부재하에 생산된다.
- [0052] 에스테르화를 위한 반응 온도는 일반적으로 60°C 내지 110°C, 바람직하게는 70°C 내지 100°C이다. 에스테르화 반응은 전형적으로 2 내지 8시간, 더욱 전형적으로 3 내지 6시간 이내에 완료된다. 에스테르화 반응의 종료 후, 에스테르화 셀룰로오스 에테르는, 예를 들어 미국 특허 제4,226,981호, 국제 특허 출원 제WO 2005/115330호, 유럽 특허 출원 제EP 0 219 426호 또는 국제 특허 출원 제WO2013/148154호에 기재된 바와 같이, 공지된 방식으로 반응 혼합물로부터 침전될 수 있다. 이후, 상기 침전된 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 바람직하게는 70 내지 100°C의 온도에서 수성 액체로 세척된다. 적합한 수성 액체는 상기에 추가로 기재되어 있다.
- [0053] 본 발명의 또 다른 양태는 수성 액체에 용해된 하나 이상의 상기 기재된 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는 수성 조성물이다. 수성 액체는 상기에 추가로 기재되어 있다. 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르는 수성 조성물을 -2°C 내지 10°C 미만, 바람직하게는 0°C 내지 8°C 미만, 더욱 바람직하게는 0.5°C 내지 5°C 미만, 및 가장 바람직하게는 0.5°C 내지 3°C의 온도로 냉각시킴으로써, 수성 용액이 될 수 있다. 수성 조성물은 바람직하게는 수성 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 5 중량%, 더욱 바람직하게는 적어도 10 중량%, 및 바람직하게는 최대 30 중량%, 더욱 바람직하게는 최대 20 중량%의 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함한다.
- [0054] 수성 액체에 용해된 하나 이상의 상기 기재된 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는 수성 조성물은 액체 조성물을 침지 핀에 접촉시키는 단계를 포함하는 캡슐의 제작에서 특히 유용하다. 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 장용성 특성에 영향을 미칠 수 있는 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 부분적 중화는 필요하지 않다. 또한, 캡슐은 약 실온에서 제조될 수도 있으며, 이는 에너지를 절약한다. 전형적으로 23°C 미만, 더욱 전형적으로 15°C 미만 또는 일부 구현예에서 10°C 미만의 온도를 갖는 수성 조성물이 수성 조성물보다 더 높은 온도를 갖고 적어도 21°C, 전형적으로 적어도 30°C, 및 더욱 전형적으로 적어도 50°C 및 일반적으로 최대 95°C, 바람직하게는 최대 75°C의 온도를 갖는 침지 핀과 접촉된다. 캡슐은 장용성 특성을 갖는다. 수성 액체에 용해된 하나 이상의 상기 기재된 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는 수성 조성물은 또한 투여 형태, 예컨대, 정제, 과립, 펠렛, 카플렛(caplet), 로젠지(lozenge), 좌제, 페서리(pessary) 또는 이식가능한 투여 형태를 코팅 하는데 유용하다.
- [0055] 본 발명의 또 다른 양태는 유기 회석제 및 하나 이상의 상기 기재된 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는 액체 조성물이다. 유기 회석제는 단독으로 또는 물과 혼합되어 액체 조성물에 존재할 수 있다. 바람직한 유기 회석제는 상기에 추가로 기재되어 있다. 액체 조성물은 바람직하게는 액체 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 5 중량%, 더욱 바람직하게는 적어도 10 중량%, 및 바람직하게는 최대 30 중량%, 더욱 바람직하게는 최대 20 중량%의 본 발명의 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함한다.
- [0056] 상기 기재된 바와 같은 수성 액체 또는 유기 회석제 및 하나 이상의 상기 기재된 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 포함하는 본 발명의 조성물은 또한 활성 성분을 위한 부형제 시스템으로서 유용하고 특히 활성 성분, 예컨대 비료, 제초제 또는 살충제, 또는 생물학적 활성 성분, 예컨대 비타민, 허브 및 미네랄 보충제 및 약물을 위한 부형제 시스템을 제조하기 위한 중간체로서 유용하다. 따라서, 본 발명의 조성물은 바람직하게는 하나 이상의 활성 성분, 가장 바람직하게는 하나 이상의 약물을 포함한다. 용어 "약물"은 통상적이며, 동물, 특히 인간에게 투여될 때 이로운 예방적 및/또는 치료적 특성을 갖는 화합물을 가리킨다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물은 적어도 하나의 활성 성분, 예컨대 약물, 적어도 상기 기재된 바와 같은 하나의 에스테르화 셀룰로오스 에테르 및 선택적으로 하나 이상의 보조제를 포함하는 고체 분산체를 생산하는데 사용된다. 고체 분산체를 생산하는 바람직한 방법은 분무 건조이다. 분무 건조 공정 및 분무 건조 장치는 일반적으로 문헌[Perry's Chemical Engineers' Handbook, pages 20-54 to 20-57 (Sixth Edition 1984)]에 기재되어 있다. 대안적으로, 본 발명의 고체 분산체는 i) a) 상기 정의된 적어도 하나의 에스테르화 셀룰로오스 에테르, b) 하나 이상의 활성 성분 및 c) 하나 이상의 선택적인 첨가제를 혼합하는 단계, 및 ii) 상기 혼합물을 압출하는 단계에 의해 제조될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "압출"은 사출 성형, 용융 주조 및 압축 성형으로 공지된 공정을 포함한다. 약물과 같은 활성 성분을 포함하는 조성물을 압출하기 위한, 바람직하게는 용융 압출하기 위한 기술

은 공지되어 있으며 문헌[Joerg Breitenbach, Melt extrusion: from process to drug delivery technology, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 54 (2002) 107-117] 또는 유럽 특허 출원 EP 0 872 233호에 의해 기재되어 있다. 본 발명의 고체 분산체는 바람직하게는, 에스테르화 셀룰로오스 에테르 a) 및 활성 성분 b)의 총 중량을 기준으로, a) 20 내지 99.9 퍼센트, 더욱 바람직하게는 30 내지 98 퍼센트, 및 가장 바람직하게는 60 내지 95 퍼센트의 상기 기재된 바와 같은 에스테르화 셀룰로오스 에테르 a), 및 b) 바람직하게는 0.1 내지 80 퍼센트, 더욱 바람직하게는 2 내지 70 퍼센트, 및 가장 바람직하게는 5 내지 40 퍼센트의 활성 성분 b)를 포함한다. 에스테르화 셀룰로오스 에테르 a)와 활성 성분 b)의 조합된 양은 바람직하게는 고체 분산체의 총 중량을 기준으로, 적어도 70 퍼센트, 더욱 바람직하게는 적어도 80 퍼센트, 및 가장 바람직하게는 적어도 90 퍼센트이다. 나머지 양은, 만약 존재하는 경우, 하기 기재된 바와 같은 하나 이상의 보조제 c)로 이루어진다. 적어도 하나의 에스테르화 셀룰로오스 에테르 내에 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 고체 분산체가 형성되면, 상기 분산체의 투여 형태, 예컨대 스트랜드(strand), 펠렛, 과립, 환제, 정제, 카플렛, 미세입자, 캡슐의 충전 또는 사출 성형된 캡슐 또는 분말, 필름, 페이스트, 크림, 현탁액 또는 슬러리 형태의 투여 형태 내로의 혼입을 용이하게 하기 위해 몇 가지 가공 작업, 예컨대 건조, 과립화, 및 분쇄가 사용될 수 있다.

[0057] 수성 조성물, 유기 희석제를 포함하는 액체 조성물 및 본 발명의 고체 분산체는 선택적인 보조제, 예컨대 착색제, 안료, 유탕제(opacifier), 향 및 맛 개선제, 항산화제, 및 이들의 임의의 조합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0058] 본 발명의 일부 구현에는 하기 실시예에서 상세히 설명될 것이다.

[0059] 실시예

[0060] 달리 언급하지 않는 한, 모든 부분 및 퍼센트는 중량부 및 중량 퍼센트이다. 실시예에서, 하기 시험 과정이 사용된다.

[0061] 에테르기 및 에스테르기의 함량

[0062] 에스테르화 셀룰로오스 에테르 내의 에테르기의 함량을 문헌["Hypromellose", United States Pharmacopeia and National Formulary, USP 35, pp 3467-3469]에 기재된 것과 동일한 방식으로 결정한다.

[0063] 아세틸기(-CO-CH₃)를 이용한 에스테르 치환 및 석시노일기(-CO-CH₂-CH₂-COOH)를 이용한 에스테르 치환을 문헌["Hypromellose Acetate Succinate, United States Pharmacopeia and National Formulary, NF 29, pp. 1548-1550"]에 따라 결정한다. 보고된 에스테르 치환 값을 휘발성 물질(상기 HPMCAS 논문에서 섹션 "건조 감량(loss on drying)")에 기재된 바와 같이 결정됨)에 대해 보정한다.

[0064] M_w 및 M_n의 결정

[0065] M_w 및 M_n을, 달리 언급하지 않는 한 문헌[Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 56 (2011) 74 3]에 따라 측정한다. 이동상은 40 부피부의 아세트니트릴과 50 mM NaH₂PO₄ 및 0.1 M NaNO₃을 포함하는 60 부피부의 수성 완충액의 혼합물이었다. 상기 이동상을 8.0의 pH로 조정하였다. 셀룰로오스 에테르 에스테르의 용액을 0.45 μm 공극 크기의 주사기 필터를 통해 HPLC 바이알 내로 여과하였다. M_w 및 M_n을 측정하는 정확한 세부정보는 국제 특허 출원 제WO 2014/137777호의 제목 "M_w, M_n 및 M_z의 결정"하에 "실시예" 부문에 개시되어 있다. 본 발명의 모든 실시예에서, 회수율은 적어도 96%였다. 비교예에서, 회수율은 적어도 89%였다.

[0066] 수용해도

[0067] 정성적 결정: 건조 중량을 기준으로 2.0 g의 HPMCAS를 16시간 동안 0.5°C에서 강하게 교반하면서 98.0 g의 물과 혼합하여 HPMCAS와 물의 2 중량% 혼합물을 제조하였다. 이후, HPMCAS와 물의 혼합물의 온도를 5°C로 상승시켰다. 에스테르화 셀룰로오스 에테르의 수용해도를 육안 검사에 의해 결정하였다. HPMCAS가 5°C에서 2%에서 수용성인지 여부를 하기와 같이 결정하였다. "2%에서 수용성 - 예"는 상기 절차에 따라 침전물이 없는 용액이 수득되었음을 의미한다. "2%에서 수용성 - 아니오"는 상기 절차에 따라 건조 중량을 기준으로 2.0 g의 HPMCAS를 98.0 g의 물과 혼합할 때 HPMCAS의 적어도 유의한 부분이 용해되지 않은 상태로 남아 있고 침전물을 형성하였음을 의미한다. "2%에서 수용성 - 부분적"는 상기 절차에 따라 건조 중량을 기준으로 2.0 g의 HPMCAS를 98.0 g의 물과 혼합할 때 단지 소량의 HPMCAS가 용해되지 않은 상태로 남아 있고 침전물을 형성하였음을 의미한다.

- [0068] 정량적 결정: 건조 중량을 기준으로 2.5 중량부의 HPMCAS를 2℃의 온도를 갖는 97.5 중량부의 탈이온수에 첨가한 후, 2℃에서 6시간 동안 교반하고 2℃에서 16시간 동안 보관하였다. 이 혼합물의 칭량된 양을 칭량된 원심분리 바이알로 옮기고; 상기 옮긴 혼합물의 중량을 M1(g)으로 표시하였다. 상기 옮긴 HPMCAS[M2]의 중량을 (옮긴 혼합물의 중량(g/100 g) * 2.5g)으로서 계산하였다. 상기 혼합물을 2℃에서 5000 rpm(2823 xg, 써모 사이엔티픽의 바이오퓨지 스트라토스 원심분리기(Biofuge Stratos centrifuge))에서 60분간 원심분리하였다. 원심분리 후, 상기 액체상으로부터 분취량을 꺼내어 건조된 칭량된 바이알로 옮겼다. 옮긴 분취량의 중량을 M3(g)으로 기록하였다. 상기 분취량을 105℃에서 12시간 동안 건조시켰다. 나머지 HPMCAS의 g를 건조 후 칭량하고 M4(g)로 기록하였다.
- [0069] 하기 표 2에서 용어 "2.5%에서 % 수용성"은 2.5 중량부의 HPMCAS 및 97.5 중량부의 탈이온수의 혼합물에서 실제 용해된 HPMCAS의 퍼센트를 표현한다. 그것은 $(M4/M2) * (M1/M3) * 100$ 으로서 계산되며, 이는 (액체 분취량에서의 HPMCAS g/ 원심분리 바이알로 옮겨진 HPMCAS g) * (원심분리 바이알로 옮겨진 혼합물 g/ 원심 분리 후 액체 분취량 g)에 상응한다.
- [0070] 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)의 점도
- [0071] 0.43 중량% 수성 NaOH 중의 HPMCAS의 2.0 중량% 용액을 문헌["Hypromellose Acetate Succinate, United States Pharmacopia and National Formulary, NF 29, pp. 1548-1550"]에 기재된 바와 같이 제조하였다. DIN 51562-1:1999-01(1999년 1월)에 따라 우베로데(Ubbelohde) 점도 측정을 수행하였다. 상기 측정을 20℃에서 수행하였다. 0.43 중량% 수성 NaOH 중의 HPMCAS의 2.0 중량% 용액은 이러한 특성이 측정된 실시예 및 비교예에 대해 "NaOH에서 2.0% 점도"로서 하기 표 2에 열거되어 있다.
- [0072] 건조 중량을 기준으로 10.0 g의 HPMCAS를 실온에서 강하게 교반하면서 90.0 g의 아세톤과 혼합하여 아세톤 중의 HPMCAS의 10 중량% 용액을 제조하였다. 상기 혼합물을 약 24시간 동안 롤러 믹서 상에서 롤링하였다. 상기 용액을 헤라우스 홀딩 게엠베하(Heraeus Holding GmbH, 독일)로부터 상업적으로 이용가능한 메가퓨지(Megafuge) 1.0 원심분리기를 사용하여 3분 동안 2000 rpm에서 원심분리하였다. DIN 51562-1:1999-01(1999년 1월)에 따라 우베로데 점도 측정을 수행하였다. 상기 측정을 20℃에서 수행하였다.
- [0073] 수중의 HPMCAS의 용액의 겔화 온도 및 겔 강도
- [0074] 3-날개(날개 = 2 cm) 블레이드 교반기로 750 rpm에서 오버헤드 실험실 교반기로 교반하면서 3 g의 분쇄되고, 마쇄되고, 건조된 HPMCAS(HPMCAS의 물 함량을 고려하여)를 실온에서 147 g의 물(온도 20 - 25℃)에 첨가하여 수중의 HPMCAS의 2% 용액을 생산하였다. 그 후, 상기 용액을 약 1.5℃로 냉각하였다. 1.5℃의 온도에 도달한 후, 상기 용액을 500 rpm에서 120분간 교반하였다. 특성규명에 앞서 각 용액을 냉장고에 보관하였다.
- [0075] 수중의 본 발명의 HPMCAS의 2 중량% 용액의 유동학 측정을 컵 및 보브 고정체(bob fixture)(CC-25)를 갖는 Haake RS600(Thermo Fisher Scientific) 레오미터로 수행하였다. 샘플을 2%의 일정한 변형률(deformation) 및 2 Hz의 일정한 각 진동수(angular frequency)로 5 내지 85℃의 온도 범위에 대해 분당 1℃의 속도로 가열하였다. 측정 수집 속도를 4 데이터 포인트/분으로 선택하였다. 유동학 측정으로부터 수득한 저장 탄성률(storage modulus) G' 는 저장 탄성률 G' 가 손실 탄성률 G'' 보다 더 높을 때 용액의 탄성 특성을 나타내고 높은 온도 영역에서의 겔 강도를 나타낸다.
- [0076] 진동 측정으로부터 수득된 저장 탄성률 G' 의 수득된 데이터를 먼저 로그화하고 G' (최소)를 0으로 G' (최대)를 100으로 정규화하였다. 선형 회귀 곡선을 이러한 저장 탄성률 데이터의 하위집합(5개 데이터 지점의 증분)에 대해 적합화하였다. 탄젠트를 회귀 곡선의 가장 급격한 기울기에 적합화하였다. 이 탄젠트와 x 축과의 교차점을 겔화 온도로 보고한다. 겔화 온도를 결정하는 방법에 관한 세부정보는 국제 특허 출원 제W02015/009796호의 18 및 19페이지의 단락 "메틸 셀룰로오스를 포함하는 수성 조성물의 겔화 온도의 결정" 및 제W02015/009796호의 도 1에 기재되어 있다.
- [0077] 55℃에서의 저장 탄성률 G' 에 따른 겔 강도를 또한 이 유동학 측정에 의해 수득하였다.
- [0078] 실시예 1 내지 27의 HPMCAS의 생산
- [0079] 석신산 무수물 및 아세트산 무수물을 빙초산에서 70℃에서 용해시켰다. 그 후, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC, 무수)를 교반하에 첨가하였다. 상기 양이 하기 표 1에 열거되어 있다. HPMC의 양을 건조 기준으로 계산한다. 아세트산 나트륨의 양은 첨가하지 않았다.

- [0080] HPMC는 하기 표 2에 열거된 바와 같은 메톡실 치환(DS_M) 및 하이드록시프로폭실 치환(MS_{HP}) 및 ASTM D2363 - 79(2006년에 재승인됨)에 따라 20℃의 2% 수용액으로서 측정된, 3.0 mPa·s의 점도를 가지고 있었다. HPMC의 중량 평균 분자량은 약 20,000 달톤이었다. HPMC는 Methocel E3 LV 프리미엄 셀룰로오스 에테르로서 다우 케미컬사(Dow Chemical Company)로부터 상업적으로 이용가능하다.
- [0081] 그 후, 상기 반응 혼합물을 하기 표 1에 열거된 반응 온도까지 가열시켰다. 상기 혼합물을 반응시키는 반응 시간이 또한 하기 표 1에 열거되어 있다. 그 후, 21℃의 온도를 갖는 1 내지 2 L의 물을 첨가하여 조 생성물을 침전시켰다. 이후, 상기 침전된 생성물을 여과에 의해 혼합물로부터 분리하고 하기 표 1에서 열거된 온도를 갖는 물로 몇 회 세척하였다. 그 후, 상기 생성물을 여과에 의해 단리시키고 55℃에서 밤새 건조시켰다.
- [0082] 실시예 23의 경우, 침전된 반응물을 2 분할하였다. 첫 번째 절반부를 21℃의 온도를 갖는 물로 세척하였다(실시예 23). 두 번째 절반부를 95℃의 온도를 갖는 물로 세척하였다(실시예 23A).
- [0083] 비교예의 HPMCAS의 생산
- [0084] 비교예 A 내지 E를, 아세트산 나트륨을 하기 표 1에 열거된 양으로 다른 반응물과 혼합하는 것을 제외하고, 실시예 1 내지 27에 대해 기재된 바와 같이 생산하였다. 비교예 A 내지 E는 비교 목적을 위한 것이나, 선행 기술에 기재되지 않았다.
- [0085] 비교예 CE-11 내지 CE-16 및 비교예 CE-D 및 CE-E는 국제 특허 출원 제WO 2014/137777호의 실시예 11 내지 16 및 비교예 D 및 E에 상응한다. 이들의 생산은 국제 특허 출원 제WO 2014/137777호의 22 및 23페이지에 상세히 기재되어 있다.
- [0086] 비교예 CE-C는 국제 특허 출원 WO/2014/031422의 비교예 C에 상응한다. 그의 생산은 국제 특허 출원 제WO/2014/031422호의 25페이지에서 상세히 기재되어 있다.
- [0087] 비교예 CE-H 내지 CE-J
- [0088] 비교예 CE-H 내지 CE-J는 국제 특허 출원 제WO 2014/137777호의 비교예 H 내지 J에 상응한다. 제WO 2014/137777호의 24페이지 및 국제 특허 출원 제WO 2011/159626호의 1 및 2페이지에 개시된 바와 같이, HPMCAS는 현재 상표명 "AQOAT"에 의해 알려진, 신에츠 화학사(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.(일본 도쿄))로부터 상업적으로 입수 가능하다. 신에츠사는 다양한 pH 수준에서 장용성 보호를 제공하는 상이한 조합의 치환체 수준을 갖는 3개의 등급의 AQOAT 중합체인 AS-L, AS-M, 및 AS-H(전형적으로 우수한 경우 명칭 "F" 또는 "G"가 뒤따르며, 예컨대 AS-LF 또는 AS-LG와 같음)를 제조한다. 이들의 판매 사양은 제WO 2011/159626호의 2페이지의 표 1 및 제WO 2014/137777호의 24페이지에 열거되어 있다. 신에츠사의 기술 브로셔 "Shin-Etsu AQOAT Enteric Coating Agent" edition 04.9 05.2/500에 따르면, 모든 등급의 AQOAT 중합체는 10% NaOH에서 가용성이지만, 순수한 물에서는 불용성이다. 제WO 2011/159626호의 13페이지의 표 2에 개시된 바와 같은 모든 등급의 AQOAT 중합체의 분석된 샘플의 데이터가 하기에 열거되어 있다.

항목	치환체	L 등급		M 등급		H 등급	
		범위*	평균 (12개 로트(lot)의 평균)	범위*	평균 (28개 로트(lot)의 평균)	범위*	평균 (17개 로트(lot)의 평균)
제조사 분석 증명서 (중량%)	메톡실	21.7- 22.5	22.1 ± 0.3	22.7- 23.6	23.1 ± 0.2	23.2- 24.1	23.7 ± 0.3
	하이드록시- 프로폭실	6.8-7.1	7.0 ± 0.1	7.0-7.9	7.3 ± 0.2	7.1-7.8	7.5 ± 0.2
	아세틸	7.2-8.1	7.7 ± 0.3	8.7- 10.8	9.3 ± 0.4	11.0- 12.2	11.5 ± 0.3
	석시노일	15.1 - 16.5	15.5 ± 0.4	10.8- 11.5	11.2 ± 0.2	5.3-7.6	6.5 ± 0.7
계산된 치환도**	DOSM	1.84- 1.91	1.87 ± 0.03	1.85- 1.94	1.89 ± 0.02	1.84- 1.92	1.88 ± 0.02
	DOSH _P	0.24- 0.25	0.25 ± 0.01	0.24- 0.27	0.25 ± 0.01	0.23- 0.26	0.24 ± 0.01
	DOSAc	0.44- 0.49	0.47 ± 0.02	0.51- 0.65	0.55 ± 0.03	0.62- 0.70	0.66 ± 0.02
	DOS _s	0.39- 0.43	0.40 ± 0.01	0.27- 0.29	0.28 ± 0.01	0.13- 0.19	0.16 ± 0.02
	DOSM + DOSAc + DOS _s	2.70- 2.80	2.75 ± 0.03	2.65- 2.87	2.71 ± 0.03	2.63- 2.73	2.70 ± 0.03
	DOSAc+ DOS _s	0.85- 0.89	0.88 ± 0.01	0.80- 0.93	0.83 ± 0.03	0.77- 0.84	0.81 ± 0.02
* 각 등급에 대한 중합체의 몇 개의 로트의 범위 (로트의 수가 "평균" 하에 표시됨).							
**제 WO 2011/159626 호에 기재된 바와 같이 계산된 치환도							

[0089]

[0090]

실시예 1-27, 비교예 A-E, 비교예 CE-11 내지 CE-16 및 비교예 CE-C, CE-D, CE-E 및 CE-H 내지 CE-J의 HPMCAS의 특성이 하기 표 2에 열거되어 있다. 표 2에서, 약어는 하기 의미를 갖는다:

[0091]

DS_M = DS(메톡실): 메톡실기이므로의 치환도;

[0092]

MS_{HP} = MS(하이드록시프로폭실): 하이드록시프로폭실기로의 몰 치환;

[0093]

DS_{Ac}: 아세틸기의 치환도;

[0094]

DS_s: 석시노일기의 치환도.

표 1

표 1 (비교)예	HPMC*		HPMC, 2% 물 중의 점도 (mPa·s)	빙초산		석신산 무수물		아세트산 무수물		아세트산 나트륨		반응 온도 (°C)	반응 시간, 시간	세척수 의 온도, °C
	g	Mol		g	mol/mol HPMC	g	mol/mol HPMC	g	mol/mol HPMC	g	mol/mol HPMC			
1	195	0.96	3.0	440	7.6	35	0.36	180	1.91	0	0	85	3	95
2	195	0.96	3.0	400	6.9	35	0.36	180	1.91	0	0	85	3	95
3	195	0.96	3.0	300	5.2	35	0.36	180	1.91	0	0	85	3	95
4	195	0.96	3.0	200	3.5	35	0.36	180	1.91	0	0	85	3	95
5	195	0.96	3.0	100	1.7	35	0.36	180	1.91	0	0	85	3	95
6	195	0.96	3.0	500	8.7	50	0.52	150	1.59	0	0	85	3	95
7	195	0.96	3.0	400	6.9	50	0.52	100	1.06	0	0	85	3	95
8	195	0.96	3.0	400	6.9	70	0.73	80	0.85	0	0	85	3	95
9	195	0.96	3.0	400	6.9	70	0.73	50	0.53	0	0	85	3	95
10	195	0.96	3.0	400	6.9	50	0.52	100	1.06	0	0	85	4.5	95
11	195	0.96	3.0	100	1.7	50	0.52	150	1.59	0	0	85	3	95
12	195	0.96	3.0	100	1.7	50	0.52	100	1.06	0	0	85	3	95
13	195	0.96	3.0	100	1.7	70	0.73	70	0.74	0	0	85	3	95
14	195	0.96	3.0	100	1.7	50	0.52	150	1.59	0	0	85	4.5	95
15	195	0.96	3.0	100	1.7	50	0.52	150	1.59	0	0	90	4	95
16	195	0.96	3.0	100	1.7	50	0.52	150	1.59	0	0	90	5	95
17	195	0.96	3.0	100	1.7	50	0.52	150	1.59	0	0	90	6	95
18	195	0.96	3.0	100	1.7	100	1.04	300	3.18	0	0	90	3	95
19	195	0.96	3.0	100	1.7	100	1.04	300	3.18	0	0	90	6	21
20	195	0.96	3.0	50	0.9	50	0.52	150	1.59	0	0	90	6	21
21	195	0.96	3.0	150	2.6	50	0.52	150	1.59	0	0	90	6	21
22	195	0.96	3.0	200	3.5	50	0.52	150	1.59	0	0	90	6	21
23	195	0.96	3.0	250	4.4	50	0.52	150	1.59	0	0	90	6	21

[0095]

표 1	HPMC*		HPMC, 2% 물 중의 점도 (mPa·s)	빙초산		석신산 무수물		아세트산 무수물		아세트산 나트륨		반응 온도 (°C)	반응 시간, 시간	세척수 의 온도, °C
	g	Mol		g	mol/mol HPMC	g	mol/mol HPMC	g	mol/mol HPMC	g	mol/mol HPMC			
23A	195	0.96	3.0	250	4.4	50	0.52	150	1.59	0	0	90	6	95
A	195	0.96	3.0	300	5.2	50	0.52	150	1.59	100	1.27	90	4	21
B	195	0.96	3.0	300	5.2	50	0.52	150	1.59	100	1.27	90	5	21
C	195	0.96	3.0	300	5.2	50	0.52	150	1.59	100	1.27	90	6	21
D	195	0.96	3.0	400	6.9	50	0.52	150	1.59	100	1.27	90	4	21
E	195	0.96	3.0	300	5.2	50	0.52	150	1.59	50	0.63	90	4	21
24	195	0.96	3.0	100	1.7	100	1.04	300	3.18	0	0	95	6	21
25	195	0.96	3.0	100	1.7	100	1.04	330	3.50	0	0	90	6	21
26	195	0.96	3.0	100	1.7	100	1.04	360	3.82	0	0	90	6	21
27	195	0.96	3.0	100	1.7	100	1.04	400	4.24	0	0	90	6	21
CE-11	215	1.06	1.5	231	3.6	35.5	0.33	130	1.25	86.9	1.00	85	3.5	21
CE-12	60	0.3	1.39	35	2.0	10.1	0.34	37.2	1.28	17.4	0.72	85	3.5	21
CE-13	60	0.3	1.39	30	1.7	10.1	0.34	37.2	1.28	17.4	0.72	85	3.5	21
CE-14	100	0.49	2.0	135	4.5	16.9	0.34	62	1.28	41.4	1.02	85	3.5	21
CE-15	100	0.49	2.0	126	4.3	16.9	0.34	62	1.28	41.4	1.02	85	3.5	21
CE-16	100	0.49	2.0	117	4.0	16.9	0.34	62	1.28	41.4	1.02	85	3.5	21
CE-C	150	0.74	3.0	450	10.1	35.8	0.48	57.4	0.79	59.57	0.98	85	3.5	21
CE-D	195	0.97	3.1	442	7.6	54.6	0.57	254	2.69	195	2.47	85	3.5	21
CE-E	200	0.96	3.1	600	10.2	50.0	0.51	76	0.78	160	1.97	3.5	2.4	21

* 건조 기준으로 계산됨

표 2

(비교) 예	분자량 (kDa)		10% 아세톤 중의 점도 [mPas]	2% NaOH 중의 점도 [mPas]	메톡실(%)	하이드록시-프로폴 실(%)	아세틸 (%)	석시노일 (%)	DS _M	MS _{HP}	DS _A	DS _S	합 DS _{Ac} + DS _S	2.5% 에서 % 수용성	2%에 서 수용성
	M _h	M _w													
1	25	89	12.0	4.3	26.8	8.5	7.1	2.1	1.93	0.26	0.37	0.05	0.42	99	예*
2	25	114	13.0	3.8	26.4	8.3	7.6	2.1	1.91	0.25	0.40	0.05	0.45	100	예
3	21	64	14.0	3.5	26.5	8.2	7.3	2.5	1.92	0.25	0.38	0.06	0.44	100	예*
4	18	31	n.m.	3.3	26.4	8.1	6.8	3.0	1.91	0.24	0.35	0.07	0.42	100	예*
5	17	39	n.m.	3.1	26.0	7.9	7.3	4.2	1.92	0.24	0.39	0.10	0.49	100	예
6	18	29	n.m.	3.4	26.8	8.2	6.8	2.6	1.93	0.24	0.35	0.06	0.41	100	예*
7	20	27	n.m.	n.m.	27.4	8.3	5.3	3.5	1.97	0.25	0.28	0.08	0.36	99	예*
8	20	27	n.m.	n.m.	27.3	8.3	4.1	5.0	1.97	0.25	0.21	0.11	0.32	101	예*
9	20	26	n.m.	n.m.	27.8	8.3	2.4	5.9	1.99	0.25	0.12	0.13	0.25	101	예*
10	18	26	n.m.	n.m.	26.6	8.2	6.1	4.3	1.95	0.25	0.32	0.10	0.42	101	예*
11	20	52	n.m.	n.m.	25.6	7.9	6.8	6.6	1.93	0.25	0.37	0.15	0.52	101	예
12	22	57	n.m.	n.m.	25.1	7.9	5.3	8.3	1.90	0.25	0.29	0.19	0.48	100	예
13	23	57	n.m.	n.m.	24.8	7.7	3.2	11.4	1.89	0.24	0.18	0.27	0.45	100	예
14	20	47	n.m.	n.m.	25.1	7.9	6.7	6.6	1.89	0.25	0.36	0.15	0.52	100	예
15	29	74	n.m.	n.m.	24.3	7.7	7.8	7.2	1.86	0.24	0.43	0.17	0.60	100	예
16	27	67	n.m.	n.m.	24.2	7.7	8.0	7.5	1.86	0.24	0.44	0.18	0.62	96	예

[0097]

(비교) 예	분자량 (kDA)		10% 아세톤 중의 점도 [mPas]	2% NaOH 중의 점도 [mPas]	메톡실(%)	하이드록시-프로폭실(%)	아세트틸(%)	서시노일(%)	DS _M	MSHP	DS _A	DS _S	합 DS _{Ac} + DS _S	2.5% 에서 % 수용성	2%에 서 수용성
	M _h	M _w													
17	30	87	n.m.	n.m.	24.2	7.7	8.3	7.6	1.87	0.25	0.46	0.18	0.64	95	예
18	32	68	n.m.	n.m.	24.0	7.8	7.9	6.7	1.82	0.24	0.43	0.16	0.59	97	예
19	36	92	n.m.	n.m.	23.1	7.8	9.0	7.6	1.80	0.25	0.50	0.18	0.68	79	부분적
20	58	176	n.m.	n.m.	24.2	7.7	7.3	8.4	1.87	0.25	0.41	0.20	0.61	81	부분적
21	31	64	n.m.	n.m.	24.2	7.7	8.7	6.6	1.86	0.24	0.48	0.16	0.64	97	예
22	29	57	n.m.	n.m.	23.8	7.7	9.4	5.9	1.82	0.24	0.52	0.14	0.66	99	예
23	28	52	n.m.	n.m.	24	8	9.5	5.1	1.83	0.25	0.52	0.12	0.64	99	예
23A	17	33	n.m.	n.m.	25.4	8	8.9	4.8	1.93	0.25	0.49	0.11	0.60	98	예
A	139	356	118	n.m.	22.0	6.9	9.2	14.9	1.88	0.24	0.57	0.39	0.96	10	아니오
B	108	293	122	n.m.	22.1	6.9	9.6	14.5	1.89	0.24	0.59	0.38	0.97	4	아니오
C	112	293	169	n.m.	21.5	6.8	9.4	14.3	1.82	0.24	0.57	0.37	0.94	6	아니오
D	29	80	15.8	n.m.	22.9	7.2	7.9	13.3	1.89	0.25	0.47	0.34	0.81	51	아니오
E	56	164	21.7	n.m.	22.5	7.1	8.4	13.9	1.88	0.25	0.51	0.36	0.86	30	아니오
24	22	65	23	n.m.	24.1	7.7	9.3	7.4	1.89	0.25	0.52	0.18	0.70	83	부분적
25	23	60	122	n.m.	24.4	7.7	8.4	6.6	1.87	0.24	0.46	0.16	0.62	85	부분적
26	27	73	479	n.m.	24.0	7.8	8.8	6.3	1.84	0.25	0.49	0.15	0.64	88	부분적
27	22	64	89	n.m.	24.7	7.7	8.7	5.5	1.87	0.24	0.48	0.13	0.60	90	예
CE-11	11	24	1.97	1.60	23.1	7.8	10.0	11.3	1.93	0.27	0.60	0.29	0.89	71	아니오

[0098]

(비교) 예	분자량 (kDa)		10% 아세톤 중의 점도 [mPas]	2% NaOH 중의 점도 [mPas]	메톡실 (%)	하이드록시-프로폭실 (%)	아세틸 (%)	석시노일 (%)	DS _M	MS _{HP}	DS _A	DS _S	합 DS _{Ac} + DS _S	2.5% 에서 % 수용성	2%에 서 수용성
	M _n	M _w													
CE-12	10	41	1.81	1.49	22.7	7.7	9.8	12.3	1.91	0.27	0.59	0.32	0.91	50	아니오
CE-13	12	112	2.41	1.49	22.7	7.7	10.2	11.6	1.90	0.27	0.62	0.30	0.92	51	아니오
CE-14	16	68	7.9	2.0	23.4	7.8	9.1	11.5	1.94	0.27	0.54	0.29	0.83	62	아니오
CE-15	20	105	8.5	2.0	23.3	7.8	9.4	11.7	1.94	0.27	0.56	0.30	0.86	51	아니오
CE-16	28	158	10.4	2.0	23.1	7.9	9.3	11.4	1.91	0.27	0.56	0.29	0.85	43	아니오
CE-C	53	23	n.m.	2.90	23.7	7.6	5.8	14.7	1.96	0.26	0.35	0.37	0.72	67	아니오
CE-D	36	139	37.4	2.61	22.7	7.5	11.0	12.1	1.94	0.26	0.68	0.32	1.00	11	아니오
CE-E	26	65	16.6	2.89	22.9	7.3	5.7	16.0	1.91	0.25	0.34	0.41	0.75	51	아니오
CE-H	33	153	27.7	3.0	22.5	7.0	8.1	14.7	1.90	0.24	0.49	0.38	0.87	12	아니오
CE-I	27	114	26.5	2.94	23.1	7.3	9.3	10.6	1.88	0.24	0.54	0.26	0.76	45	아니오
CE-J	29	137	29.8	2.89	23.6	7.2	11.6	7.9	1.90	0.24	0.67	0.19	0.86	31	아니오

*배우 투명한 용액

n.m.: 미측정

[0099]

[0100]

실시에 1 내지 27의 에스테르화 셀룰로오스 에테르를 각각 5℃의 온도에서(수용해도의 정성적 결정을 위해) 또는 2℃의 온도에서(수용해도의 정량적 결정을 위해) 물에 2 중량%의 농도로 용해시켰다. 수중의 제조된 HPMCAS 용액의 온도를 20℃(실온)으로 증가시킨 경우, 침전이 일어나지 않았다. 도 1은 용액의 온도를 20℃로 증가시킨 후 수중의 실시예 7 내지 11의 HPMCAS의 2 중량% 용액의 사진을 나타낸다.

[0101]

겔화

[0102]

0.10 내지 0.65 및 특히 0.20 내지 0.65의 총 에스테르 치환도를 갖는 HPMCAS의 수용액은 약간 상승된 온도, 전형적으로 30 내지 55℃에서 겔화된다. 도 2는 수중의 실시예 23의 HPMCAS의 2 중량% 용액이 40℃에 겔화되는 동안 상기 용액의 사진이다. 도 3은 수중의 실시예 18의 HPMCAS의 5.45 중량% 용액이 40℃에서 겔화된 후 상기 용액의 사진이다. 겔화된 HPMCAS를 함유하는 유리병은 겔화된 HPMCAS가 흐르지 않고 뒤집힐 수 있다. 5.45 중량% 용액은 5℃에서 낮은 점도(컵 및 보브 기하학(CC-25)에서 Haake RS 600 레오미터를 사용하여 10 초⁻¹에서 측정된, 233 mPa·s)를 가지므로 가공이 편리하다. 유동학 측정을 수행하여 상기에 추가로 기재된 바와 같이 수중의 실시예 1 및 3 내지 27의 HPMCAS의 2 중량% 용액의 55℃에서의 저장 탄성률 G'에 따른 겔화 온도 및 겔 강

도를 측정하였다. 상기 결과가 하기 표 3에 열거되어 있다.

표 3

실시예	겔 온도, °C	55 °C에서 겔 강도 G', Pa	실시예	겔 온도, °C	55 °C에서 겔 강도 G', Pa	실시예	겔 온도, °C	55 °C에서 겔 강도 G', Pa
1	40	136	11	33	118	20	33	120
3	39	121	12	33	113	21	34	91
4	38	112	13	33	109	22	36	80
5	36	99	14	34	103	23	39	42
6	40	67	15	32	189	23A	31	100
7	43	84	16	32	281	24	44	14
8	43	69	17	31	203	25	45	65
9	47	23	18	40	33	26	32	73
10	39	87	19	겔 없음	< 1	27	45	32

비교 목적을 위해 상업적으로 이용가능한 HPMCAS를 NH₄HCO₃로 중화시켜 pH를 6.3으로 조정하였다. HPMCAS는 23.5% 메톡실기(DS_{메톡실} = 1.93), 7.3% 하이드록시프로폭실기(MS_{하이드록시프로폭실} = 0.25), 9.8% 아세틸기(DS_{아세틸} = 0.58), 10.5% 석시노일기(DS_{석시노일} = 0.26), 및 0.43 중량% 수성 NaOH 중의 HPMCAS의 2.0 중량% 용액으로서 측정된, 2.9 mPa · s의 점도를 가지고 있었다. 수중의 HPMCAS의 2 및 5 중량% 용액을 제조하였다. 수중의 HPMCAS의 2 중량% 용액 100 g을 제조할 때, 0.19 g의 NH₄HCO₃를 중화를 위해 사용하였고; 생성된 HPMCAS의 중화도는 96%였다. 수중의 HPMCAS의 5 중량% 용액 100 g을 제조할 때, 0.43 g의 NH₄HCO₃를 중화를 위해 사용하였고; 생성된 HPMCAS의 중화도는 87%였다. 유동학 측정을 수행하여 추가로 기재된 바와 같은 55°C에서의 저장 탄성률 G'에 따른 겔화 온도 및 겔 강도를 측정하였다. 겔화는 일어나지 않았다.

실시예 15의 수용성 HPMCAS로부터 캡슐의 제조

HPMCAS를 2°C 온도의 탈이온수에 용해시킴으로써 실시예 15의 수용성 HPMCAS 9.0 중량%의 수용액을 제조하였다. 트리에틸시트레이트를 HPMCAS의 중량을 기준으로 33 중량%의 양으로 가소제로서 첨가하였다. 각각 21°C, 30°C 및 55°C의 온도를 갖는 금속 핀을 8°C의 온도를 갖는 HPMCAS 용액 내로 침지하여 캡슐 외피를 생산하였다. 그 후, 상기 핀을 수성 HPMCAS 용액으로부터 꺼내어 필름을 몰딩 핀 상에 형성시켰다. 우수한 품질의 캡슐 외피가 이들 각각의 온도에서 핀 상에 형성되었다. 도 4a, 5a 및 6a는 각각 21°C, 30°C 및 55°C의 온도를 갖는 금속 핀 상의 캡슐 외피의 사진이다. 실온(21°C)을 갖는 핀 상에 형성된 캡슐 외피를 실온에서 건조시키고, 30°C의 온도를 갖는 핀 상에 형성된 캡슐 외피를 30°C에서 건조시키고, 55°C의 온도를 갖는 핀 상에 형성된 캡슐 외피를 55°C에서 건조시켰다. 도 4b, 5b 및 6b는, 캡슐 외피를 침지 핀으로부터 꺼낸 후, 21°C, 30°C 및 55°C의 온도를 갖는 금속 핀 상에서 형성된 캡슐 외피의 조각의 사진이다.

위의 산성 환경에서 캡슐 외피의 용해도를 시험하기 위해, 캡슐 외피를 조각으로 부수어 0.1 N HCl에 침지하였다. 상기 캡슐 조각을 21°C의 온도에서 12시간 동안 방치하였다. 캡슐 조각은 이러한 12시간 동안 0.1 N HCl에 용해되지 않았다. 캡슐 조각은 이러한 전체 12시간 동안 0.1 N HCl에서 보호되지 않은 눈에 의해 관찰될 수 있다. 도 4c, 5c 및 6c는 0.1 N HCl에서 비용해된 캡슐 외피의 조각의 사진이다. 캡슐 외피의 조각은 각각 도 4b, 5b 및 6b에 나타난 캡슐 외피의 작은 조각이다.

중성 환경에서 캡슐 외피의 용해도를 시험하기 위해, 0.1 N HCl을 캡슐 조각으로부터 제거하고 캡슐 조각을 pH 6.8을 갖는 McIlvaine 완충액(제2인산이나트륨 및 시트르산 함유)에 넣었다. 약 60분 후, 캡슐 외피의 모든 조각이 pH 6.8의 완충액에 완전히 용해되어 투명한 용액을 남겼다. 도 4d, 5d 및 6d는 도 4c, 5c 및 6c에 나타난 비용해된 캡슐 외피의 조각이 담겨 있던 pH 6.8의 수성 완충액의 사진이며; 모든 캡슐 외피의 조각은 pH 6.8의 수성 완충액에 용해된다.

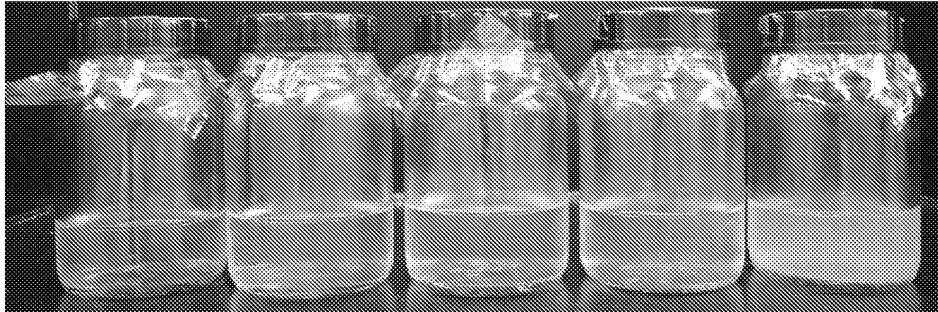
실시예 23의 수용성 HPMCAS로부터 캡슐의 제조

HPMCAS를 2°C 온도의 탈이온수에 용해시킴으로써 실시예 23의 수용성 HPMCAS의 7.5 중량%의 수용액을 제조하였다. 트리에틸시트레이트를 HPMCAS의 중량을 기준으로 20 중량%의 양으로 가소제로서 첨가하였다. 80°C의 온도를 갖는 금속 핀을 10°C의 온도를 갖는 HPMCAS 용액 내로 침지하여 캡슐 외피를 생산하였다. 핀 상에 형성된 캡슐 외피를 80°C에서 건조시켰다. 제조된 캡슐 외피는 실시예 15의 HPMCAS로부터 제조된 캡슐과 마찬가지로 동일한

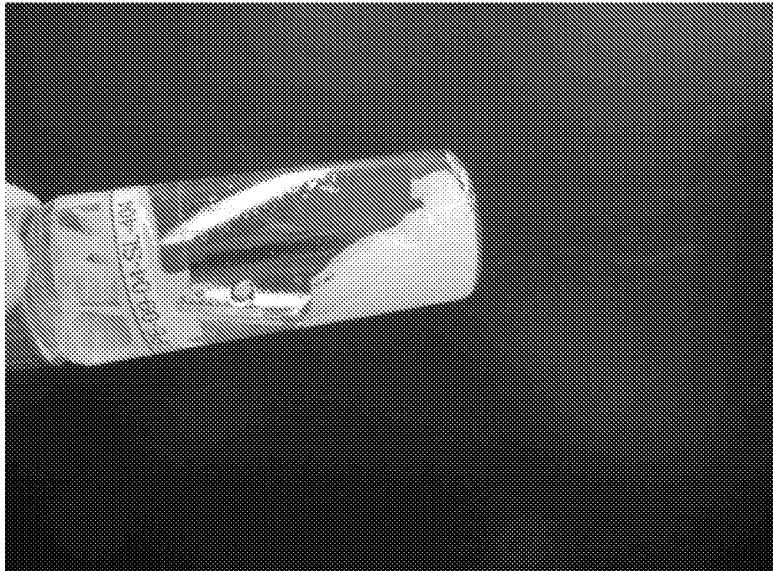
외관을 가지고 있었고 0.1 N HCl 및 pH 6.8의 수성 완충액에서 동일한 용해도 특성을 나타내었다.

도면

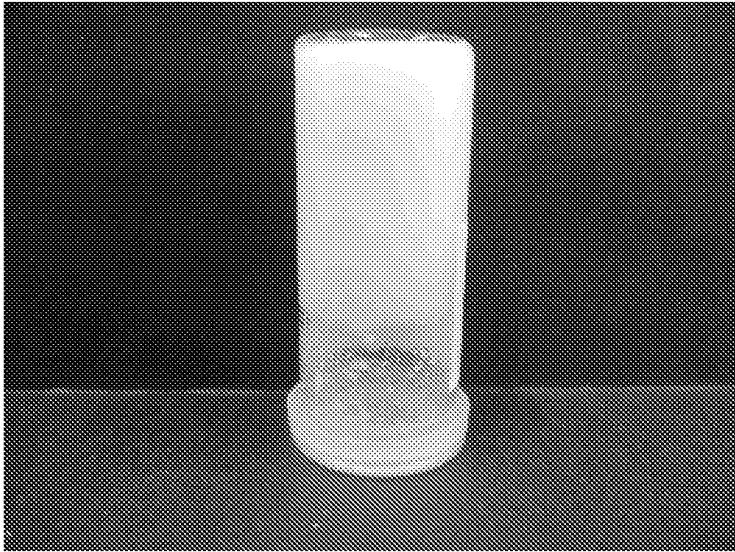
도면1



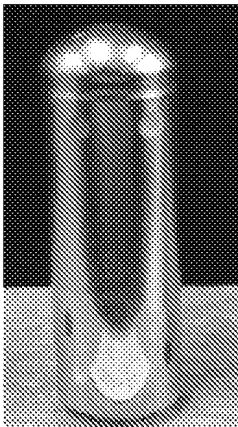
도면2



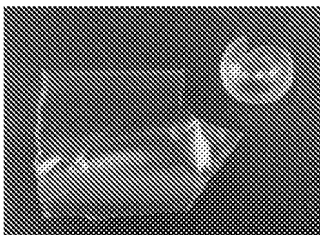
도면3



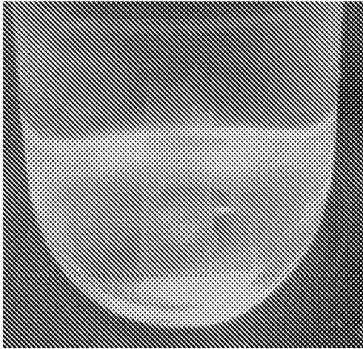
도면4a



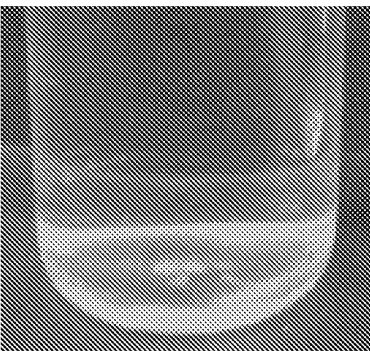
도면4b



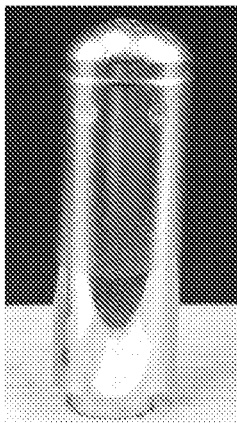
도면4c



도면4d



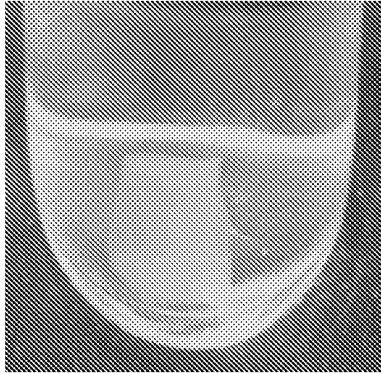
도면5a



도면5b



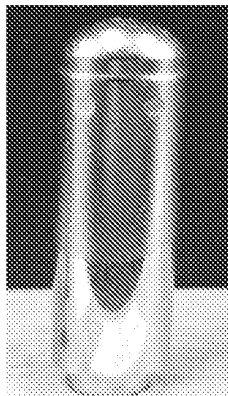
도면5c



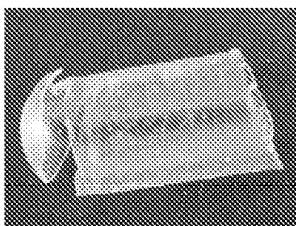
도면5d



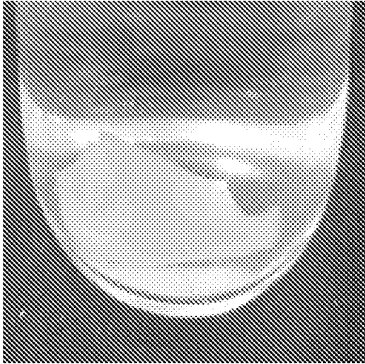
도면6a



도면6b



도면6c



도면6d

