



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105745013 B

(45)授权公告日 2019.02.26

(21)申请号 201480063004.2

(22)申请日 2014.12.01

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105745013 A

(43)申请公布日 2016.07.06

(30)优先权数据
61/911607 2013.12.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.05.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/067851 2014.12.01

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/084696 EN 2015.06.11

(73)专利权人 陶氏环球技术有限责任公司
地址 美国密歇根州

(72)发明人 B·赫尔策 A·希尔德
J·托伊尔考夫 J·赫尔曼斯

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 吴培善 王国祥

(51)Int.Cl.
B01J 13/04(2006.01)
C09D 101/08(2006.01)
C08L 1/08(2006.01)

(56)对比文件
CN 102199221 A,2011.09.28,
FR 2795961 B1,2001.01.12,
CN 101298503 A,2008.11.05,
JP 2009242592 A,2009.10.22,
DE 2458998 B1,1976.05.06,
US 3108890 A,1963.10.29,
US 2012118309 A1,2012.05.17,
US 3493407 A,1970.02.03,
WO 0236168 A1,2002.05.10,
AU 2007310534 A1,2009.05.14,
CN 102432912 A,2012.05.02,

审查员 魏曙光

权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

用于制备纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物的方法

(57)摘要

制备一种纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物,其包含按所述纤维素衍生物和所述液体稀释剂的总重量计至少5重量%所述纤维素衍生物。混合操作使混合物中夹带空气。通过提供由BET法测量的比表面积小于0.20m²/g的纤维素衍生物用于制备所述混合物来减少用于至少部分去除夹带空气的时间。

1. 一种用于制备纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物的方法,其包含按所述纤维素衍生物和所述液体稀释剂的总重量计至少5重量%所述纤维素衍生物,其中提供通过BET法测量的比表面积小于 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 的纤维素衍生物,并且将具有所述比表面积的所述纤维素衍生物与所述液体稀释剂混合,其中所述纤维素衍生物与水性稀释剂混合。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中提供比表面积为 0.04 到 $0.16\text{m}^2/\text{g}$ 的纤维素衍生物。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中根据2006年审核的ASTM D2363-79在 20°C 下以2重量%水溶液形式测量,所述纤维素衍生物的粘度为 1.2 到 $200\text{mPa}\cdot\text{s}$ 。

4. 根据权利要求1所述的方法,其用于制备按所述纤维素衍生物和所述液体稀释剂的总重量计,包含7到30重量%所述纤维素衍生物的混合物。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述纤维素衍生物为纤维素醚或纤维素酯。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述纤维素醚为羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素或羟乙基纤维素。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述混合物在无消泡剂存在下制备。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述混合物在制造之后在大气压下或低于大气压下静置。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述混合物在制造之后在大气压下静置。

10. 一种用于制造胶囊的方法,其包含以下步骤:根据权利要求1到9中任一项所述的方法制备混合物并且使所述混合物与浸渍栓接触。

11. 一种用于涂布剂型的方法,其包含以下步骤:根据权利要求1到9中任一项所述的方法制备混合物并且使所述混合物与所述剂型接触。

12. 一种减少用于从纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物至少部分去除夹带空气的时间的方法,其在包含以下步骤的方法中进行:

i) 混合纤维素衍生物与液体稀释剂以提供按所述纤维素衍生物和所述液体稀释剂的总重量计包含至少5重量%纤维素衍生物的混合物,其中所述混合操作使所述混合物中夹带空气,以及

ii) 通过使所述混合物在大气压下或低于大气压下静置来减少所述混合物中夹带的空气的体积,

其中通过提供由BET法测量的比表面积小于 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 的纤维素衍生物用于制备所述混合物来减少用于至少部分去除夹带空气的所述时间。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中提供比表面积为 0.04 到 $0.16\text{m}^2/\text{g}$ 的纤维素衍生物。

14. 根据权利要求12或13所述的方法,其中所述纤维素衍生物为纤维素醚或纤维素酯。

用于制备纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于制备纤维素衍生物的混合物的改良方法,一种用于制造胶囊的方法和一种用所述混合物涂布剂型的方法。

背景技术

[0002] 纤维素衍生物(例如纤维素醚和酯)在工业中是重要的并且用于多种技术领域和许多不同最终用途应用中,例如用于个人护理或医药行业、农业应用或建筑或石油行业。其制备、特性和应用描述于例如《乌尔曼工业化学百科全书(Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry)》,第5版,(1986),第A5卷,第461页-第488页,VCH Verlagsgesellschaft,Weinheim或“《有机化学方法(Methoden der organischen Chemie)》”(methods of organic chemistry),第4版(1987),第E20卷,Makromolekulare Stoffe,第3分卷,第2048页-第2076页,Georg Thieme Verlag,Stuttgart中。水溶性纤维素醚适宜以颗粒干燥材料形式提供,其接着为了所要最终用途溶解于水中。

[0003] 众所周知水溶性纤维素醚倾向于在水中形成“团块”。因此,在溶解过程期间彻底搅拌水溶性纤维素醚和水的掺合物。然而,彻底搅拌纤维素醚溶液倾向于由气体(尤其由于搅拌引入到纤维素醚溶液中的空气)引起起泡。在工业应用中,已知使用消泡剂减少或避免起泡。美国专利第7,371,279号披露包含特定纤维素醚、超塑化剂和消泡剂的纤维素醚组合物。然而,用于医药或食品组合物中的纤维素醚不希望使用消泡剂。不能使用消泡剂在纤维素醚用作成膜材料(例如涂层或胶囊)时尤其不利。对于此类应用,纤维素醚溶液必须基本上不含气泡,否则使用这些溶液制造的膜会具有缺陷。

[0004] 例如纤维素酯或酯化纤维素醚的其它纤维素衍生物也可能出现类似问题。

[0005] 因此,行业实践时使纤维素衍生物与液体稀释剂的混合物长时间(例如24小时或甚至更长)静置来使混合物脱气。这显著延迟制造过程并且使其成本增加。施加真空会略微加快脱气过程,但即使在减压脱气纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物(具体来说纤维素醚水溶液)时,也花费较长时间。另外,施加真空需要昂贵的设备。

[0006] 因此,迫切需要用于制备纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物的改良方法,所述方法无需过分长的时间来脱气和/或使用消泡剂。

发明内容

[0007] 本发明的一个方面为制备纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物的方法,所述混合物按纤维素衍生物和液体稀释剂的总重量计包含至少5重量%纤维素衍生物,其中提供通过BET法测量比表面积小于 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 的纤维素衍生物,并且使具有所述比表面积的纤维素衍生物与液体稀释剂混合。

[0008] 本发明的另一方面为一种制造胶囊的方法,其包含根据上述方法制备混合物并且使混合物与浸渍栓接触的步骤。

[0009] 本发明的另一方面为一种用于涂布剂型的方法,其包含根据上述方法制备混合物

并且使混合物与剂型接触的步骤。

[0010] 本发明的另一方面为一种减少从纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物至少部分去除夹带空气的时间的方法,其在包含以下步骤的方法中进行

[0011] i) 混合纤维素衍生物与液体稀释剂以提供按纤维素衍生物和液体稀释剂的总重量计包含至少5重量%纤维素衍生物的混合物,其中混合操作使混合物中夹带空气,以及

[0012] ii) 通过使混合物在大气压下或低于大气压下静置来减少混合物中夹带的空气的体积,

[0013] 其中通过提供由BET法测量的比表面积小于 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 的纤维素衍生物用于制备混合物来减少用于至少部分去除夹带空气的时间。

[0014] 出乎意料地,已发现当使用比表面积小于 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 的纤维素衍生物制备混合物时,纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物的脱气时间比选择较大比表面积的纤维素衍生物制备混合物时显著短。

具体实施方式

[0015] 通过BET法测量,本发明的方法中使用的纤维素衍生物的比表面积小于 $0.20\text{m}^2/\text{g}$,优选 0.02 到 $0.18\text{m}^2/\text{g}$,更优选 0.04 到 $0.16\text{m}^2/\text{g}$,甚至更优选 0.06 到 $0.14\text{m}^2/\text{g}$,并且最优选 0.07 到 $0.14\text{m}^2/\text{g}$ 。“BET”指的是旨在阐明气体分子在固体表面上的物理吸附的Brunauer-Emmett-Teller (BET) 理论,并且用作测量材料的比表面积的重要分析技术的基础。对于本发明,根据DIN ISO 9277:2003-05进行BET法。

[0016] 出乎意料地,已发现纤维素衍生物的尺寸和形状并非实现缩短脱气时间的重要参数。相反地,当用于本发明方法的纤维素衍生物的比表面积小于 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 时,具有各种粒径和形状的纤维素衍生物实现缩短的脱气时间。通过高速图像分析法测定颗粒纤维素衍生物的粒径和形状,所述方法组合样品影像的粒径和形状分析。用于复合粉末的图像分析方法描述于:W. Witt, U. Köhler, J. List,《使用高速图像分析的粒径和形状分析的当前限制 (Current Limits of Particle Size and Shape Analysis with High Speed Image Analysis)》,PARTEC 2007。高速图像分析系统可以是购自德国克劳斯塔-埃尔伯费尔德的德国新帕泰克有限公司 (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germany) 的动态图像分析 (DIA) 系统QICPIC™。高速图像分析系统尤其适用于测量粒子的以下因次参数:

[0017] EQPC:粒子的EQPC定义为与粒子的投影区域具有相同面积的圆的直径。中位EQPC在本文中定义为指定颗粒纤维素衍生物样品中全部粒子的体积分布平均值。中位EQPC意思是以 μm 为单位的粒子分布的50%EQPC小于指定值并且50%较大;在本文中指定为EQPC 50.3。颗粒纤维素衍生物一般具有30到 $600\mu\text{m}$,通常100到 $500\mu\text{m}$,更通常150到 $450\mu\text{m}$ 的中位EQPC。

[0018] LEFI:粒子长度LEFI定义为在粒子轮廓线内连接粒子末端的最长直接路径。“直接”意思是无回路或分支。中位LEFI在本文定义为颗粒纤维素衍生物的指定样品中全部粒子的体积分布平均值。中位LEFI意思是以 μm 为单位的粒子分布的50%LEFI小于指定值并且50%较大;在本文中指定为LEFI 50.3。颗粒纤维素衍生物的中位LEFI一般为50到 $1000\mu\text{m}$,通常100到 $850\mu\text{m}$ 并且更通常200到 $700\mu\text{m}$ 。

[0019] 这一方法中使用的纤维素衍生物一般可溶或至少可浸泡于溶剂,优选水中。其可

具有一个或多个取代基,优选是以下类型:羟乙基、羟丙基、羟丁基、甲基、乙基、丙基、二羟丙基、羧基甲基、磺乙基、疏水性长链分支链和未分支烷基、疏水性长链分支链和未分支烷基芳基或芳基烷基、阳离子基团、乙酸酯基、丙酸酯基、丁酸盐酯基、乳酸酯基、硝酸酯基或硫酸酯基,其中一些基团(例如羟乙基、羟丙基、羟丁基、二羟丙基和乳酸酯基)能够形成接枝物。

[0020] 优选纤维素衍生物为纤维素酯或纤维素醚。适用纤维素醚为例如羧基- C_1-C_3 烷基纤维素,例如羧基甲基纤维素;羧基- C_1-C_3 烷基羟基- C_1-C_3 烷基纤维素,例如羧基甲基羟乙基纤维素。

[0021] 纤维素醚优选为烷基纤维素、羟基烷基纤维素或羟基烷基烷基纤维素。在此类纤维素醚中,脱水葡萄糖单元中的至少一部分羟基经烷氧基或羟基烷氧基或烷氧基和羟基烷氧基的组合取代。典型地纤维素醚中存在一类或两类羟基烷氧基。优选地,存在单一种类的羟基烷氧基,更优选地羟基丙氧基。

[0022] 优选烷基纤维素为甲基纤维素或乙基纤维素,更优选甲基纤维素。

[0023] 优选羟基烷基纤维素为羟基- C_{2-4} 烷基纤维素,例如羟丁基纤维素、羟丙基纤维素或优选羟乙基纤维素,或混合纤维素,例如羟乙基羟丙基纤维素。

[0024] 包括混合烷基羟基烷基纤维素的优选烷基羟基烷基纤维素为羟基烷基甲基纤维素,例如羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羟丁基甲基纤维素;或羟基烷基乙基纤维素,例如羟丙基乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、乙基羟丙基纤维素或乙基羟丁基纤维素;或乙基羟丙基甲基纤维素、乙基羟乙基甲基纤维素、羟乙基羟丙基甲基纤维素或烷氧基羟乙基羟丙基纤维素,所述烷氧基为直链或分支链并且含有2到8个碳原子。

[0025] 优选为羟基烷基烷基纤维素,更优选为羟基烷基甲基纤维素,并且最优选为羟丙基甲基纤维素,优选为具有下文所述MS(羟基烷氧基)和DS(烷氧基)的那些纤维素。

[0026] 纤维素衍生物优选水溶性,即其在25℃和1大气压下在100g蒸馏水中的水中溶解度至少为1g,更优选地至少2g,并且最优选至少5g。

[0027] 脱水葡萄糖单元的羟基经羟基烷氧基取代的程度由羟基烷氧基的摩尔取代度MS(羟基烷氧基)表示。MS(羟基烷氧基)为纤维素醚中每脱水葡萄糖单元的羟基烷氧基摩尔数的平均数。应理解,在羟基烷基化反应期间,键结至纤维素主链的羟基烷氧基的羟基可进一步通过烷基化剂(例如甲基化剂)和/或羟基烷基化剂醚化。对于脱水葡萄糖单元的同碳原子位置的多个后续羟基烷基化醚化反应产生侧链,其中多个羟基烷氧基通过醚键彼此共价键结,每个侧链作为整体形成纤维素主链的羟基烷氧基取代基。因此,在MS(羟基烷氧基)的情况下在提到羟基烷氧基时,术语“羟基烷氧基”必须解释为羟基烷氧基取代基的构成单元,其包含单一羟基烷氧基或如上所述的侧链,其中两个或更多个羟基烷氧基单元通过醚键彼此共价键结。在这一定义内,羟基烷氧基取代基的末端羟基是否进一步烷基化(例如甲基化)并不重要;对于测定MS(羟基烷氧基)包括烷基化与未烷基化羟基烷氧基取代基。羟基烷基烷基纤维素的羟基烷氧基摩尔取代度一般在0.05到1.00,优选0.08到0.90,更优选0.12到0.70,最优选0.15到0.60,并且尤其0.20到0.50范围内。

[0028] 每脱水葡萄糖单元经烷氧基(例如甲氧基)取代的羟基的平均数表示为烷氧基的取代度,DS(烷氧基)。在上文给出的DS的定义中,术语“经烷氧基取代的羟基”在本发明内解释为不仅包括直接键结到纤维素主链的碳原子的烷基化羟基,而且包括键结到纤维素主链

的羟基烷氧基取代基的烷基化羟基。本发明的羟基烷基纤维素优选具有1.0到2.5,更优选1.1到2.4,最优选地1.2到2.2并且具体来说1.6到2.05范围内的DS(烷氧基)。纤维素醚最优选地为DS(甲氧基)在上文针对DS(烷氧基)所指示的范围内并且MS(羟基丙氧基)或MS(羟基乙氧基)在上文针对MS(羟基烷氧基)所指示的范围内的羟丙基甲基纤维素或羟乙基甲基纤维素。烷氧基的取代度和羟基烷氧基的摩尔取代度可通过用碘化氢蔡塞尔裂解(Zeisel cleavage)纤维素醚和后续定量气相色谱分析来测定(G.Bartelmus和R.Ketterer,《分析化学(Z.Anal.Chem.)》,286(1977)161-190)。

[0029] 优选烷基纤维素为甲基纤维素。每脱水葡萄糖单元的经甲氧基取代的羟基的平均数表示为甲氧基的取代度(DS)。甲基纤维素的DS优选是1.20到2.25,更优选1.25到2.20并且最优选1.40到2.10。甲基纤维素中甲氧基%的测定是根据《美国药典(United States Pharmacopeia)》(USP 34)进行。所获得的值是甲氧基%。其随后转换为甲氧基取代基的取代度(DS)。

[0030] 如在20℃下以2.0重量%水溶液形式测量,纤维素衍生物的粘度一般为1.2到200mPa·s,优选2到100mPa·s,更优选2.5到50mPa·s,并且具体来说3到30mPa·s。2.0重量%HPMC水溶液根据《美国药典》(USP 35,“羟丙甲纤维素”,第3467页-第3469页)制备,接着根据DIN 51562-1:1999-01(1999年1月)进行厄布洛德(Ubbelohde)粘度测量。

[0031] 根据本发明,上述纤维素衍生物与液体稀释剂混合产生按纤维素衍生物和液体稀释剂的总重量计包含至少5重量%,优选至少7重量%并且更优选至少10重量%纤维素衍生物的混合物。通常,上述纤维素衍生物与液体稀释剂混合产生按纤维素衍生物和液体稀释剂的总重量计包含高达40重量%,通常高达30重量%,并且更通常高达25重量%纤维素衍生物的混合物。超过一种上述纤维素衍生物可以与液体稀释剂混合,然而,纤维素衍生物的总量应在上文所述的重量百分比内。如本文所用,术语“液体稀释剂”意思是在20℃和大气压下是液体的稀释剂。

[0032] 当纤维素衍生物呈水溶性时,优选使用水性液体稀释剂,即含水量超过50重量%并且最多100%水的稀释剂。水性液体可另外包含微量有机液体稀释剂;然而,按水性液体的总重量计,水性液体一般包含超过50重量%,优选至少65重量%,更优选至少75重量%,最优选至少90重量%,且具体来说至少95重量%水。优选地,水性液体由水组成。

[0033] 另一方面,当纤维素衍生物呈水不溶性时,即当其在25℃和1大气压下在100g蒸馏水中的水溶解度小于1g时,优选使用有机液体稀释剂制备混合物。如本文所用,术语“有机液体稀释剂”意思是有机溶剂或两种或更多种有机溶剂的混合物。优选有机液体稀释剂为具有一个或更多个杂原子(例如氧、氮或卤素,如氯)的极性有机溶剂。更优选的有机液体稀释剂为醇,例如多官能醇,例如丙三醇,或优选地为单官能醇,例如甲醇、乙醇、异丙醇或正丙醇;醚,例如四氢呋喃;酮,例如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁基酮;乙酸酯,例如乙酸乙酯;卤化烃,例如二氯甲烷;或腈,例如乙腈。更优选地,有机液体稀释剂具有1到6个、最优选1到4个碳原子。有机稀释剂可单独使用或与微量水混合使用。在本发明的这一实施例中,按有机液体稀释剂和水的总重量计,液体稀释剂优选包含超过50重量%、更优选至少65重量%,并且最优选至少75重量%有机液体稀释剂,并且优选少于50重量%、更优选至多35重量%,并且最优选至多25重量%水。

[0034] 在混合操作中,制备纤维素衍生物在液体稀释剂中的分散液或优选溶液。通常通

过使纤维素衍生物和任选添加剂与液体稀释剂在使用已知搅拌装置(例如已知搅拌器)彻底搅拌时接触制造混合物,使团块的形成降至最低或避免。可向混合物中并入任选添加剂,例如着色剂、风味和口味改良剂、抗氧化剂、塑化剂或其组合。举例来说,当打算用混合物制造胶囊时,可使用水溶性食用色素(例如铁丹)或天然染料作为着色剂;可使用 TiO_2 作为掩蔽剂;可使用山梨糖醇或丙三醇作为塑化剂来提高胶囊膜的柔韧性。尤其适用于涂覆固体剂型的添加剂为单层膜塑化剂、固体负载增强剂、第二纤维素衍生物(优选第二纤维素醚)、润滑剂、抛光剂、颜料、抗粘剂、助流剂、遮光剂、着色剂和其任何组合。

[0035] 优选在无大量消泡剂存在下制备混合物。通常,按纤维素衍生物的重量计,混合物包含小于0.15重量%,更通常小于0.1重量%,甚至更通常小于0.05重量%并且最通常小于0.02重量%。已知消泡剂在美国专利第7,371,279号中列出,例如烷二醇均聚物、共聚物、三元共聚物和嵌段共聚物,例如基于环氧乙烷和环氧丙烷,环氧烷的加成物、较高碳数醇的烷二醇醚、烷二醇脂肪酸酯、山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧化烯山梨糖醇脂肪酸酯、环氧乙烷和环氧丙烷和乙炔的加成产物、磷酸酯,例如磷酸三丁酯或辛基磷酸钠,以及具有消泡剂作用的含有聚醚的化合物和含有聚醚的混合物。

[0036] 尤其在混合装置的高尖端速度下的混合操作导致混合物中夹带空气。因此,在制造混合物之后,使其在大气压下或低于大气压下,优选在大气压下静置,以减少混合物中夹带的空气的体积。当混合物在低于大气压下静置时,压力通常为5到500毫巴,更通常10到100毫巴。通常,混合物在5-35°C,更通常15-25°C的温度下静置。混合物静置时间的长度取决于多种因素,例如混合物静置时的压力、温度、混合物中夹带的空气体积以及夹带空气的去除程度。然而,混合物通常静置0.5到24小时,更通常1到18小时,并且最通常2到12小时。

[0037] 出乎意料地,已发现如果选择通过BET法测量比表面积小于 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 的纤维素衍生物来制备混合物,那么从所制备的纤维素衍生物和液体稀释剂的混合物至少部分去除夹带空气的时间显著减少。即使纤维素衍生物具有与通过BET法测量比表面积超过 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 的纤维素衍生物大体上相同的取代基、取代度、粘度、平均粒子长度和平均粒径,但从混合物至少部分去除夹带空气的时间减少。举例来说,当使用比表面积小于 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 的纤维素衍生物制备混合物时,通过将混合物储存指定时间段(例如4、6或8小时)之后,与使用比表面积超过 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 的相应纤维素衍生物相比较大容积百分比的混合物澄清,指示基本不存在夹带空气,显示从混合物至少部分去除夹带空气的时间减少。

[0038] 根据上述方法制备的混合物可用于涂布剂型(例如锭剂、颗粒、团块、囊片、口含锭、栓剂、阴道栓剂或可植入剂型)形成经涂布剂型。优选剂型为医药剂型、营养补充剂或农业剂型。

[0039] 在本发明的另一方面,根据上述方法制备的混合物可用于制造胶囊。制造胶囊的已知方法为“热栓法”,例如国际专利公开案第W0 2008/050209号中详细描述的方法。用于制造胶囊的另一已知方法为“冷栓法”,例如欧洲专利申请第EP 0714656号和美国专利第6,410,050号中详细描述的方法。

[0040] 本发明的一些实施例现在将详细地描述于以下实例中。

[0041] 实例

[0042] 除非另外提及,否则所有份数和百分比都以重量计。在实例中,使用以下测试程序。

[0043] 羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 的 BET 法

[0044] 通过 BET 法测量纤维素衍生物粒子 (具体来说 HPMC) 的比表面积。根据 DIN 9277: 2003-05 进行 BET 法。在完全干燥 (在 105℃ 下 7 小时) 后, 使用微粒学 ASAP 2020 测量氮 BET。

[0045] HPMC 的粘度

[0046] HPMC 样品的粘度在 20℃ 下以 2.0 重量 % 水溶液形式测量。根据《美国药典》(USP35, “羟丙甲纤维素”, 第 3467 页-第 3469 页) 制备 2.0 重量 % HPMC 水溶液, 接着根据 DIN 51562-1: 1999-01 (1999 年 1 月) 进行厄布洛德粘度测量。

[0047] HPMC 的 LEFI 和 EQPC

[0048] 通过高速图像分析法测定纤维素衍生物粒子的粒径和形状, 所述方法组合样品影像的粒径和形状分析。复合粉末的图像分析方法描述于: W. Witt, U. Köhler, J. List, 《使用高速图像分析的粒径和形状分析的当前限制》, PARTEC 2007 中。作为动态图像分析 (DIA) 系统 QICPIC™ 购自德国克劳斯塔-埃尔伯费尔德的德国新帕泰克有限公司的高速图像分析系统可用于粒径和形状分析。高速图像分析器感测器德国新帕泰克 QICPIC 与内径 4mm 的干式分散器 RODOS/L 和干式馈送器 VIBRI/L 以及 5.3.0 版软件 WINDOX5 和 M7 透镜组合使用。

[0049] 测量粒子的以下因次参数并且列于下表 1 中。

[0050] EQPC: 粒子的 EQPC 定义为与粒子的投影区域具有相同面积的圆的直径。中位 EQPC 在本文中定义为指定颗粒纤维素衍生物样品中全部粒子的体积分布平均值。中位 EQPC 意思是以 μm 为单位的粒子分布的 50% EQPC 小于指定值并且 50% 较大; 在本文中指定为 EQPC 50.3。

[0051] LEFI: 粒子长度 LEFI 定义为在粒子轮廓线内连接粒子末端的最长直接路径。“直接”意思是无回路或分支。中位 LEFI 在本文定义为颗粒纤维素衍生物的指定样品中全部粒子的体积分布平均值。中位 LEFI 意思是以 μm 为单位的粒子分布的 50% LEFI 小于指定值并且 50% 较大; 在本文中指定为 LEFI 50.3。

[0052] HPMC 制备

[0053] 比较实例 A

[0054] 可以 METHOCEL™ F4M 形式购自陶氏化学公司 (The Dow Chemical Company) 并且具有 29.2% 甲氧基、6.2% 羟基丙氧基并且在 20℃ 下以 2.0% 水溶液形式测量的粘度为 5200 mPa · s 的 HPMC 用作制造比较实例 A 的 HPMC 的起始物质。通过在 80-85℃ 下加热粉末状样品和按 HPMC 的重量计约 0.2% 气态氯化氢持续 55-65 分钟产生 4-6 mPa · s 的 HPMC, 来部分解聚 HPMC。产生的部分解聚 HPMC 具有 29.2% 甲氧基、6.2% 羟基丙氧基并且如在 20℃ 下以 2.0 重量 % 水溶液形式测量粘度为 5.2 mPa · s。

[0055] 比较实例 B 和实例 1

[0056] 在室温下, 在搅拌下, 在实验室造粒机 (博世 (Bosch), 具有揉面刀具的 ProfiMixx44) 中, 在 15 分钟内向 250g 比较实例 A 的 HPMC 中添加 293g 去离子水, 产生 55% 水分的产物。在室温下额外造粒 30 分钟后, 产物在 55℃ 下, 在使用再循环空气的干燥烘箱中干燥隔夜。产物使用阿尔派 (Alpine) 研磨机 (阿尔派实验室研磨机 100UPZ II, 具有 0.5 μm 研磨筛, 使用 Erweka AR401/TG2000 进行预研磨) 研磨并且随后使用 500、250 和 63 μm 筛进行筛分。测量筛分部分的比表面。

[0057] 通过 500 μm 筛但不通过 250 μm 筛的筛分部分的比表面积通过 BET 法测量小于

0.20m²/g并且在下表1中指示为实例1。

[0058] 通过250μm筛但不通过63μm筛的筛分部分的比表面积通过BET法测量超过0.20m²/g,并且如下表1中指示为比较实例B。

[0059] 实例2

[0060] 具有29.2%甲氧基、6.3%羟基丙氧基并且在20℃下以2.0%水溶液形式测量粘度为约4000mPa·s的HPMC用作制造实例2的HPMC粒子的起始物质。HPMC粒子的制造涉及混合HPMC和水,在冲击式研磨机中研磨和干燥混合物并且如下文所述解聚所得HPMC粒子。

[0061] 20℃温度的HPMC以20kg/h馈入速率持续馈入至具有加热和冷却夹套的可商购连续混配机中。向混配机中持续添加5℃温度的水以实现按潮湿HPMC的总重量计73%的水分。潮湿HPMC产物经传输带持续传输到研磨机进料单元(德国哈姆的Altenburger Maschinen Jaeckering GmbH)。研磨机进料单元为装备有容器搅拌器的容器,所述搅拌器具有桨叶和单个螺旋杆。容器搅拌器的底部桨叶将糊状物挤压到安置于容器底部的单个螺旋杆中。

[0062] 在第一和第二碾磨阶段之间,将湿润产物通过多孔板直接压入Ultrarotor II“S”冲击式研磨机(德国哈姆的Altenburger Maschinen Jaeckering GmbH)中。冲击式研磨机装备有七个碾磨台。底部五个碾磨台装备有标准碾磨棒。顶部两个碾磨台中未安装碾磨棒。研磨机夹套的内部具有标准Altenburger波纹静态碾磨板。冲击式研磨机的转子在87m/s的圆周速度下操作。施加气体形式的氮气的特定封闭回路气流系统用作载剂和干燥气体。气流系统由三个独立可控制气流构成。一个气流经设计以流过冲击式研磨机。第二气流经设计以流过旁路。离开冲击式研磨机的HPMC出于干燥目的与这一第二气流接触。将第三气流冷却并且用于温度控制。通过滑阀进行控制操作来控制各别气流的量。同时,可以通过天然气燃烧器和使用冷水作为冷却剂的气体冷却系统控制气流的温度。气流系统在国际专利申请案W0 2012/138533中,具体来说图1和它的描述中详细描述。气流系统的布置如W0 2012/138533的表1中所述,但在工艺中施加不同条件以获得通过BET法测量比表面积小于0.20m²/g的HPMC粒子。

[0063] 在本实例2中的条件列于下表1中。

[0064] 所得HPMC粒子未经筛分。将其通过在80-85℃的温度下加热HPMC粒子与按HPMC的重量计约0.2%气态氯化氢持续55-65分钟来部分解聚,产生4-6mPa·s的HPMC。产生的部分解聚HPMC具有29.2%甲氧基、6.3%羟基丙氧基并且如在20℃下以2.0重量%水溶液形式测量粘度为4.6mPa·s。

[0065] 表1

[0066]

碾磨之前的 HPMC 水分[%]	73
碾磨之前的 HPMC 温度[℃]	24
水温[℃]	5
总气流[m ³ /h]	1028
通过旁路的气流[m ³ /h]	752
通过研磨机的气流[m ³ /h]	275
冷却的气流[m ³ /h]	463

[0067]

按干重计的 HPMC 产出量[kg/h]	20
通过研磨机的气体/研磨机中的 HPMC [m ³ /kg]	14
通过旁路的气体/研磨机中的 HPMC [m ³ /kg]	38
研磨机的环形速度[m/s]	87
在燃烧器之后和在旁路中的加热的气流的温度[°C]	137
研磨机之前的气流温度[°C]	25
旁路中和研磨机之前的气流温度差异	112
研磨机之后的气流温度[°C]	54
组合气流的温度[°C]	106
研磨机之后的气流与组合气流之间的温度差异[°C]	49
过滤器之前的气流温度[°C]	91
风机之前的气流温度[°C]	34
旁路气体温度和研磨机之后气体温度之间的差异[°C]	112
最终水分[%]	4.0

[0068] 脱气时间的测定:

[0069] 在全部实例和比较实例中,根据以下程序制备20%溶液:

[0070] 在20℃下,在30秒内向1L烧杯中的200g去离子水中添加50g HPMC (绝对干燥),随后在20℃下使用螺旋桨搅拌器在750rpm下搅拌1.5小时。在22℃下,在20mbar下,溶液储存于真空烘箱中20小时。每隔10分钟使用尺子记录烧杯相对于全部可用溶液量在杯底部获得多少毫米澄清溶液。澄清溶液指示基本上不存在气泡。在大量气泡存在下,溶液是浑浊的。

[0071] 表2

[0072]

	比较实例A	实例1	比较实例B	实例2
比表面积,BET[m ² /g]	0.29	0.12	0.22	0.09
4小时后脱气, [%]	31	52	34	56
6小时后脱气, [%]	43	67	50	71
8小时后脱气, [%]	59	83	63	89
LEFI 50.3 [μm]	248	612	283	302
EQPC 50.3 [μm]	84	402	184	193
2%粘度[mPa • s]	5	5	5	5

[0073] 表2中的结果说明水溶液包含实例1和2的纤维素衍生物,其比表面积通过BET法测量都小于0.20m²/g,相比于包含比较实例A和B的纤维素衍生物的水溶液展现显著更快的脱气时间,比较实例A和B的纤维素衍生物的比表面积都超过0.20m²/g。在22℃下,在20mbar下,在真空烘箱中储存4小时后,实例1和2的溶液超过50%体积澄清,鉴于比较实例A和B的溶液小于35%体积澄清。对于比较实例A和B的溶液,需要在22℃下,在20mbar下,在真空烘箱中储存8小时来实现溶液超过50%体积澄清。

[0074] 实例1和2的HPMC具有非常类似的比表面积和类似的脱气特性,但其已使用不同方式制造并且尽管实例1和2的HPMC粒子的形态非常不同。实例1的HPMC中的中位LEFI和EQPC高达实例2的HPMC中的中位LEFI和EQPC的约两倍。

[0075] 比较实例A和B的HPMC的比表面积超过0.20m²/g。它们都具有类似脱气特性,但如

高得多的中位EQPC所证明,比较实例B的粒化HPMC的粒子比较实例A的HPMC粒子粗得多。

[0076] 实例2的HPMC的水溶液展现比较实例B的HPMC的水溶液显著更快的脱气。实例2的HPMC的比表面积小于 $0.20\text{m}^2/\text{g}$,而比较实例B的HPMC的比表面积超过 $0.20\text{m}^2/\text{g}$ 。实例2和比较实例B的HPMC具有类似的中位LEFI和EQPC。这说明纤维素衍生物的比表面积对纤维素衍生物与液体稀释剂混合后的脱气特性具有决定意义。