



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104427979 B

(45)授权公告日 2018.02.16

(21)申请号 201280072177.1

S·J·吉劳多

(22)申请日 2012.10.24

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 11484

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104427979 A

代理人 张永新

(43)申请公布日 2015.03.18

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

61/622,754 2012.04.11 US

A61K 9/20(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

C08B 11/08(2006.01)

C08B 13/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.09.30

(56)对比文件

WO 2005/115330 A2,2005.12.08,

Roland Adden et.al.Analysis of the
substituent distribution in the glucosyl
units and along the polymer chain of
hydroxypropylmethyl celluloses and
statistical evaluation.《Cellulose》.2006,
第13卷459-476.

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/061586 2012.10.24

审查员 洪丽娟

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/154607 EN 2013.10.17

(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 R·L·施米特 R·L·萨姆勒

M·布拉克哈根 O·彼得曼

R·阿登 N·S·格拉斯曼

权利要求书1页 说明书20页 附图1页

(54)发明名称

用于差水溶性药物的赋形剂。

具有特定的取代基分布的酯化的纤维素醚

(57)摘要

酯化的纤维素醚包含(i)脂族一价酰基或(ii)式-C(O)-R-COOA的基团,其中R为二价脂族或芳族烃基并且A为氢或阳离子或(iii)脂族一价酰基和式-C(O)-R-COOA的基团的组合,其中所述纤维素醚具有通过1-4个连接基结合的葡萄糖单元并且具有甲基、羟烷基和任选的不同于甲基的烷基作为取代基,使得所述酯化的纤维素醚的MS(羟烷基)为0.05-1.00,和葡萄糖单元的羟基被甲基取代,使得 $[s_{23}/s_{26}-0.2*MS(羟烷基)]$ 为0.36或更少,其中s₂₃为其中仅在葡萄糖单元的2-位和3-位的两个羟基被甲基取代的葡萄糖单元的摩尔分数,和其中s₂₆为其中仅在葡萄糖单元的2-位和6-位的两个羟基被甲基取代的葡萄糖单元的摩尔分数。所述酯化的纤维素醚可用作

1. 一种醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯, HPMCAS, 其中所述HPMCAS具有通过1-4个连接基结合的葡萄糖苷单元并且具有甲基和羟丙基, 使得

所述HPMCAS的 $MS_{羟丙基}$ 为0.05-1.00,

和

葡萄糖苷单元的羟基被甲基取代, 使得

$[s23/s26 - 0.2 * MS_{羟丙基}]$ 为0.10至0.23,

其中s23为其中仅在葡萄糖苷单元的2-位和3-位的两个羟基被甲基取代的葡萄糖苷单元的摩尔分数, 和

其中s26为其中仅在葡萄糖苷单元的2-位和6-位的两个羟基被甲基取代的葡萄糖苷单元的摩尔分数。

2. 权利要求1的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯, 所述醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的 $[s23/s26 - 0.2 * MS_{羟丙基}]$ 为0.13至0.21。

3. 权利要求1的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯, 所述醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的 $DS_{甲基}$ 为1.2-2.2。

4. 一种用于制备权利要求1-3中任一项的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的方法, 所述方法包括使羟丙基甲基纤维素与醋酸酐和琥珀酸酐的组合反应的步骤,

其中所述羟丙基甲基纤维素具有通过1-4个连接基结合的葡萄糖苷单元并且具有甲基和羟丙基, 使得

所述羟丙基甲基纤维素的 $MS_{羟丙基}$ 为0.05-1.00,

和

葡萄糖苷单元的羟基被甲基取代, 使得

$[s23/s26 - 0.2 * MS_{羟丙基}]$ 为0.10至0.23,

其中s23为其中仅在葡萄糖苷单元的2-位和3-位的两个羟基被甲基取代的葡萄糖苷单元的摩尔分数, 和

其中s26为其中仅在葡萄糖苷单元的2-位和6-位的两个羟基被甲基取代的葡萄糖苷单元的摩尔分数。

5. 一种液体组合物, 所述组合物包含有机或含水稀释剂和至少一种权利要求1-3中任一项的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

6. 权利要求5的液体组合物, 所述组合物另外包含至少一种活性成分和任选的一种或多种佐剂。

7. 一种用于涂布剂型的方法, 所述方法包括使权利要求5的液体组合物与剂型接触的步骤。

8. 一种用于制造胶囊的方法, 所述方法包括使权利要求5的液体组合物与浸渍钉接触的步骤。

9. 至少一种活性成分在至少一种权利要求1-3中任一项的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯中的固体分散体。

10. 权利要求9的固体分散体, 其中所述固体分散体已配制成为片剂、丸剂、胶囊的填充物, 或配制成为糊剂、膏霜、混悬液或浆料。

11. 权利要求9的固体分散体, 其中所述固体分散体已配制成为粒剂或锭剂。

具有特定的取代基分布的酯化的纤维素醚

发明领域

[0001] 本发明涉及酯化的纤维素醚、它们的制备方法、包含有机稀释剂和酯化的纤维素醚的液体组合物、用于涂布剂型和使用所述液体组合物制造胶囊的方法以及活性成分在所述酯化的纤维素醚中的固体分散体。

背景技术

[0002] 纤维素醚的酯、它们的应用和它们的制备方法通常为本领域已知的。用于生产纤维素醚-酯的一种方法描述于美国专利3,435,027。

[0003] 美国专利4,365,060公开了肠可溶性胶囊,据说具有优良的肠溶解度行为以及足够的挠曲性,即使没有加入增塑剂。

[0004] 大量的目前已知的药物在水中具有低溶解度,使得需要复杂的技术来制备剂型。一种已知的方法包括在任选与水共混的有机溶剂中溶解这些药物以及药学上可接受的水溶性聚合物,和喷雾干燥该溶液。药学上可接受的水溶性聚合物目的在于降低药物的结晶度,从而使得溶解药物所需的活化能最小化,以及围绕药物分子建立亲水条件,从而改进药物本身的溶解度,以提高其生物利用度,即,在摄入后通过个体的体内吸收。

[0005] 国际专利申请W0 2005/115330公开了具有特定的取代水平的组合的乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCA)聚合物和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate)(HPMCAS)聚合物。HPMCA聚合物的乙酰基取代度(DOS_{Ac})为至少0.15。HPMCAS聚合物的琥珀酰基取代度(DOS_S)为至少0.02, DOS_{Ac}为至少0.65并且DOS_{Ac}和DOS_S的总和为至少0.85。W0 2005/115330公开了这些HPMCAS和HPMCA聚合物可用于形成疏水性药物的固体无定形分散体,并且建议当这些HPMCAS和HPMCA聚合物用于与易于从过饱和水溶液快速结晶结晶的药物组合时,HPMCAS和HPMCA聚合物特别有效用于维持高药物浓度,从而增强药物的体内吸收。W0 2005/115330公开了提高的乙酸酯取代使得活性剂在喷雾干燥的溶液剂中溶解度提高,而提高的琥珀酸酯取代提高聚合物在水溶液中的溶解度。

[0006] 国际专利申请W0 2011/159626公开了一种活性成分和HPMC-AS,其甲氧基取代度(DS_M) ≤ 1.45,并且乙酰基(DS_{Ac})和琥珀酰基(DS_S)的总取代度(DS_{Ac}+DS_S) ≥ 1.25。

[0007] 然而,鉴于药物的多样性,不言而喻,有限种类的酯化的纤维素醚(例如HPMCAS和HPMCA)不能满足所有要求。因此,本发明的一个目的是找到新的酯化的纤维素醚,例如新等级的HPMCAS和HPMCA,以丰富可用作差水溶性药物的赋形剂的聚合物的种类。本发明的一个优选的目的是找到新的酯化的纤维素醚,例如新等级的HPMCAS和HPMCA,比起提高乙酸酯取代,采用另一种方式提高活性剂在喷雾干燥的溶液剂中的溶解度。例如,使用高比率的乙酸酯/琥珀酸酯取代的HPMCAS提高pH,在该pH下HPMCAS可溶于水溶液中,这样降低它们提高药物在某些生物学系统中的生物利用度的有效性,例如人身体肠的上部。通常高比率的乙酸酯/琥珀酸酯取代的HPMCAS的溶解仅在人身体肠的下部发生,这样降低吸收时间,因此降低在肠中的生物利用度。

发明内容

[0008] 本发明的一方面是一种酯化的纤维素醚,所述纤维素醚包含(i)脂族一价酰基或(ii)式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团,其中R为二价脂族或芳族烃基,并且A为氢或阳离子或(iii)脂族一价酰基和式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团的组合,其中所述酯化的纤维素醚具有通过1-4个连接基结合的葡萄糖苷单元并且具有甲基、羟烷基和任选的不同于甲基的烷基作为取代基,使得

[0009] 所述酯化的纤维素醚的MS(羟烷基)为0.05-1.00,

[0010] 和

[0011] 葡萄糖苷单元的羟基被甲基取代,使得

[0012] $[s_{23}/s_{26}-0.2*MS(\text{羟烷基})]$ 为0.36或更少,

[0013] 其中 s_{23} 为其中仅在葡萄糖苷单元的2-位和3-位的两个羟基被甲基取代的葡萄糖苷单元的摩尔分数,和

[0014] 其中 s_{26} 为其中仅在葡萄糖苷单元的2-位和6-位的两个羟基被甲基取代的葡萄糖苷单元的摩尔分数。

[0015] 本发明的另一方面为一种用于制备上述酯化的纤维素醚的方法,所述方法包括纤维素醚与以下物质反应的步骤:(i)脂族一元羧酸酐或(ii)二羧酸酐或(iii)脂族一元羧酸酐和二羧酸酐的组合,其中

[0016] 所述纤维素醚具有通过1-4个连接基结合的葡萄糖苷单元并且具有甲基、羟烷基和任选的不同于甲基的烷基作为取代基,使得

[0017] 所述纤维素醚的MS(羟烷基)为0.05-1.00,

[0018] 和

[0019] 葡萄糖苷单元的羟基被甲基取代,使得

[0020] $[s_{23}/s_{26}-0.2*MS(\text{羟烷基})]$ 为0.31或更少,

[0021] 其中 s_{23} 为其中仅在葡萄糖苷单元的2-位和3-位的两个羟基被甲基取代的葡萄糖苷单元的摩尔分数,和

[0022] 其中 s_{26} 为其中仅在葡萄糖苷单元的2-位和6-位的两个羟基被甲基取代的葡萄糖苷单元的摩尔分数。

[0023] 本发明的又一方面为一种液体组合物,所述组合物包含有机稀释剂和至少一种上述酯化的纤维素醚。

[0024] 本发明的又一方面为一种液体组合物,所述组合物包含含水稀释剂和至少一种上述酯化的纤维素醚。本发明的又一方面为一种用于涂布剂型的方法,所述方法包括使以上提及的液体组合物与剂型接触的步骤。

[0025] 本发明的又一方面为一种用于制造胶囊的方法,所述方法包括使以上提及的液体组合物与浸渍钉(dipping pin)接触的步骤。

[0026] 本发明的又一方面为至少一种活性成分在至少一种上述酯化的纤维素醚中的固体分散体。

[0027] 附图简述

[0028] 图1说明本发明的酯化的纤维素醚与对比的和已知的可比的酯化的纤维素醚的胶

体直径。

具体实施方式

[0029] 本发明的酯化的纤维素醚和用作用于生产酯化的纤维素醚的原料的纤维素醚具有通过1-4个连接基结合的葡糖苷单元并且具有甲基、羟烷基和任选的不同于甲基的烷基作为取代基。羟烷基可彼此相同或不同。优选纤维素醚包含一个或两个羟烷基,更优选一个或多个羟基-C₁₋₃-烷基,例如羟丙基和 /或羟乙基。可用的任选的烷基为例如乙基或丙基,优选乙基。优选的三元纤维素醚为乙基羟丙基甲基纤维素、乙基羟乙基甲基纤维素或羟乙基羟丙基甲基纤维素。优选的纤维素醚为羟烷基甲基纤维素,特别是羟基-C₁₋₃-烷基甲基纤维素,例如羟丙基甲基纤维素或羟乙基甲基纤维素。

[0030] 以下描述的本发明的酯化的纤维素醚和可用作用于生产酯化的纤维素醚的原料的纤维素醚的基本特征是它们的甲基在葡糖苷单元上的独特的分布,用[s23/s26-0.2*MS(羟烷基)]表述。本文使用的符号“*”表示算子的乘积。用于测定[s23/s26-0.2*MS(羟烷基)]的方法在对于羟丙基甲基纤维素(HPMC)和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)的实施例中更详细描述。基于在实施例中公开的方法,专业技术人员知道如何确定其它纤维素醚和酯化的纤维素醚的[s23/s26-0.2*MS(羟烷基)]。

[0031] 在本发明的酯化的纤维素醚中,[s23/s26-0.2*MS(羟烷基)]为0.36或更少,优选0.33或更少。在本发明的甚至更优选的实施方式中,酯化的纤维素醚的[s23/s26-0.2*MS(羟烷基)]为0.31或更少,优选0.30或更少,更优选0.27或更少,最优选0.25或更少,特别是0.23或更少,或0.21或更少,或甚至0.19或更少。

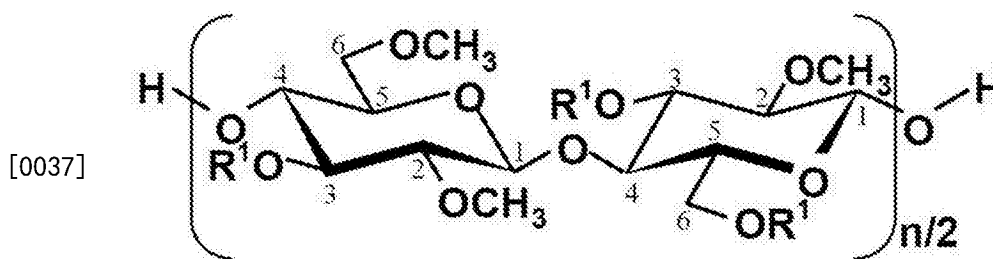
[0032] 在用作原料的纤维素醚中,[s23/s26-0.2*MS(羟烷基)]通常为0.31或更少,优选0.30或更少,更优选0.27或更少,最优选0.25或更少,特别是0.23或更少,或0.21或更少,或甚至0.19或更少。

[0033] 在本发明的酯化的纤维素醚和在用作原料的纤维素醚中,[s23/s26-0.2*MS(羟烷基)]通常为0.07或更多,更通常0.10或更多,最通常0.13或更多。

[0034] 在比率s23/s26中,s23为其中仅在葡糖苷单元的2-位和3-位的两个羟基被甲基取代的葡糖苷单元的摩尔分数,而s26为其中仅在葡糖苷单元的2-位和6-位的两个羟基被甲基取代的葡糖苷单元的摩尔分数。为了测定s23,术语“其中仅在葡糖苷单元的2-位和3-位的两个羟基被甲基取代的葡糖苷单元的摩尔分数”意味着6-位不被甲基取代;例如,它们可为未取代的羟基或者它们可被羟烷基、甲基化的羟烷基、不同于甲基的烷基或烷基化的羟烷基或酰基取代。为了测定s26,术语“其中仅在葡糖苷单元的2-位和6-位的两个羟基被甲基取代的葡糖苷单元的摩尔分数”意味着3-位不被甲基取代;例如,它们可为未取代的羟基或者它们可被羟烷基、甲基化的羟烷基、不同于 甲基的烷基或烷基化的羟烷基或酰基取代。

[0035] 本文使用的术语“被甲基、羟烷基、烷基或酰基取代的羟基”意味着在羟基上的氢原子被甲基、羟烷基、烷基或酰基置换。

[0036] 以下式I(其中R1为H、烷基或酰基)说明在葡糖苷单元(AGU)中羟基的编号。式I仅用于说明性目的,并且不代表本发明的酯化的纤维素醚;在式I中未显示被羟烷基取代。



式 I

[0038] 本发明的酯化的纤维素醚和用作原料的纤维素醚的DS(甲基)优选为1.0-2.5,更优选1.1-2.4,最优选1.2-2.2,特别是1.6-2.05。纤维素醚和酯化的纤维素醚的甲基取代度DS(甲基)为对于每个葡萄糖单元,被甲基取代的OH基的平均数。为了测定DS(甲基),术语“被甲基取代的OH基”不仅包括与纤维素骨架的碳原子直接结合的甲基化的OH基,而且还包括在羟烷基化后已形成的甲基化的OH基。

[0039] 本发明的酯化的纤维素醚和用作原料的纤维素醚的MS(羟烷基)为0.05-1.00,优选0.08-0.90,更优选0.12-0.70,最优选0.15-0.60,特别是0.20-0.50。羟烷基取代的程度用MS(摩尔取代)描述。MS(羟烷基)为对于每摩尔葡萄糖单元,被醚键结合的羟烷基的平均数。在羟烷基化期间,多个取代可产生侧链。

[0040] MS(羟烷基)和DS(甲基)的总和优选为至少1.5,更优选至少1.9,并且优选至多2.7,更优选至多2.5。

[0041] 根据美国药典(USP 35)进行测定在用作用于生产酯化的HPMC的原料的羟丙基甲基纤维素(HPMC)中的%甲氧基和%羟丙基。采用如在United States Pharmacopia and National Formulary, USP 35,第3467-3469页对于“羟丙基纤维素”所描述的相同的方式测定酯化的HPMC的%甲氧基和%羟丙基。作为%甲氧基和%羟丙基得到的值随后转化为甲基取代基的取代度(DS)和羟丙基取代基的摩尔取代(MS)。在转化中考虑残余量的盐。基于这些方法,专业技术人员知道如何确定其它纤维素醚和酯化的纤维素醚的MS(羟烷基)和DS(甲基)。

[0042] 在实施例中详细描述制备上述纤维素醚的方法。用于制备纤维素醚的方法的一些方面在以下更通用的术语中描述。

[0043] 通过多阶段醚化方法可得到上述纤维素醚,所述方法包括:

[0044] 第一阶段,该阶段包括:

[0045] i. 用第一量的碱化剂处理纤维素纸浆,和

[0046] ii. 向纤维素纸浆中加入至少一种甲基化剂,随后将反应混合物加热至70℃或更高的反应温度,随后

[0047] 至少一个另外的阶段,该阶段包括:

[0048] iii. 以小于0.055摩尔当量的碱化剂/摩尔葡萄糖单元/分钟的速率,向反应混合物中加入另外量的碱化剂,和,任选对于每一个单个的另外的阶段,

[0049] iv. 向反应混合物中加入另外量的至少一种甲基化剂,

[0050] 其中在第一阶段中加入碱化剂之前、之后或同时,将至少一种羟烷基化剂和任选的至少一种不同于甲基化剂的烷基化剂加入到纤维素纸浆中,或者,随着纤维素纸浆的醚化的进行,加入到部分反应的纤维素纸浆中。

[0051] 用于制备纤维素醚的纤维素原料通常为由棉或木材得到的纤维素纸浆,优选木材纸浆。其通常以粉末或碎片形式提供。

[0052] 在以上提及的方法中,纤维素纸浆或者(随着纤维素纸浆到羟烷基甲基纤维素的反应的进行)部分反应的纤维素纸浆在两个或更多个阶段,优选在两个或三个阶段中,在一个或多个反应器中被碱化剂碱化。碱化剂可为任何强碱,例如碱金属氢氧化物,优选氢氧化钠、苛性钠或石灰或多于一种这样的强碱的混合物,作为水溶液采用。通常采用碱金属氢氧化物的水溶液,优选碱金属氢氧化物含量为30-70%,更优选35-60%,最优选48-52%,基于碱金属氢氧化物的水溶液的总重量。

[0053] 在一种实施方式中,将有机溶剂(例如二甲基醚)加入到反应器中作为稀释剂和冷却剂。同样,反应器的顶部空间任选用惰性气体(例如氮气)吹扫,以控制纤维素醚产物的氧-催化剂的解聚。

[0054] 在该方法第一阶段,纤维素纸浆用第一量的碱化剂处理,通常为1.2-3.5摩尔当量的碱化剂/摩尔在纤维素中的葡糖苷单元。处理可通过本领域已知的任何方式进行,例如通过在浴或搅拌槽中浸渍或喷雾。通过混合和搅动,可实现碱化剂在纸浆中的均匀溶胀和分布。在第一阶段,向纤维素纸浆中加入碱化剂的水溶液的速率不是关键的。其可分成若干份(例如2-4份)或连续加入。在第一阶段碱化期间,其通常持续15-60分钟,温度通常保持在45℃或以下。

[0055] 此外,在第一量的碱化剂之前、之后或与之同时,优选在加入碱化剂后,在该方法的第一阶段内,将甲基化剂(例如氯代甲烷或硫酸二甲酯)加入到纤维素纸浆中。可将甲基化剂加入到纤维素中,或者随着纤维素纸浆到羟烷基甲基纤维素的反应的进行,加入到部分反应的纤维素纸浆,在单一阶段中,但是优选在两个或更多个阶段中,更优选两个或三个阶段,最优选两个阶段中加入。

[0056] 如果甲基化剂在单一阶段中加入,其通常以3.5-6.0摩尔甲基化剂/摩尔葡糖苷单元的量加入,但是在任何情况下,与在第一阶段中加入的碱化剂相比,其以至少等克分子量加入,随后加热反应混合物。如果甲基化剂在单一阶段中加入,优选以0.25-1.0摩尔当量的甲基化剂/摩尔葡糖苷单元/分钟的速率加入。用于第一阶段的甲基化剂可与任何常规的悬浮剂预混合。在这种情况下,优选采用包含20-50%,更优选30-50%的悬浮剂,基于悬浮剂和所述至少一种甲基化剂的混合物的总重量。

[0057] 一旦纤维素已被第一量的碱化剂处理并且已完成加入甲基化剂和第一阶段的可能其它组分,优选也在45℃或以下的温度下进行,将反应混合物加热(通常在30-80分钟内)至至少70℃的反应温度,优选在70-90℃范围内的反应温度,更优选在70-80℃范围内的反应温度。通常随后允许反应在该反应温度下进行10-30分钟。

[0058] 随后,该方法包括至少一个另外的阶段,其包括向反应混合物中加入另外量的碱化剂,并且任选对于每一个单个的另外的阶段,加入另外量的甲基化剂。在该至少一个另外的阶段内,作为水溶液加入的另外的碱化剂的总量通常在1.0-2.9摩尔当量的碱化剂/摩尔葡糖苷单元范围。优选,在第一阶段加入的碱化剂的量与在所述至少一个另外的阶段中一共加入的碱化剂的量之间的摩尔当量比为0.6:1-3.5:1。重要的是在至少一个另外的阶段中向反应混合物中缓慢加入碱化剂,即,以小于0.055,优选小于0.050,更优选小于0.045摩尔当量的碱化剂/摩尔葡糖苷单元/分钟的速率。通常在50-80℃,优选65-80℃的温度下加

入第二阶段的碱化剂。

[0059] 通常甲基化剂以在2-6摩尔/摩尔葡萄糖苷单元范围内的总量使用。如果甲基化剂不仅在第一阶段加入,而且在至少一个另外的随后阶段,优选在一个另外的阶段中加入,其通常以在第一阶段中2.0-4.0摩尔甲基化剂/摩尔葡萄糖苷单元的和在所述至少一个另外的阶段中1.5-3.4摩尔甲基化剂/摩尔葡萄糖苷单元的总量加入。在任何情况下,与存在于反应混合物中的碱化剂相比,甲基化剂以至少等克分子量加入。因此,在加入碱化剂的第二和任选的第三阶段之前或期间,向反应混合物中加入第二阶段(如果有的话)的甲基化剂,其方式使得与碱化剂相比,纤维素或(随着纤维素纸浆到羟烷基甲基纤维素的反应的进行)部分反应的纤维素纸浆与至少等克分子量量的甲基化剂连续接触。

[0060] 如果甲基化剂在两个阶段中加入,第一阶段的甲基化剂优选以0.25-0.5摩尔当量的甲基化剂/摩尔葡萄糖苷单元/分钟的速率加入。单一阶段或第一阶段的甲基化剂可与悬浮剂预混合。在这种情况下,悬浮剂和甲基化剂的混合物优选包含20-50重量%,更优选30-50重量%的悬浮剂,基于甲基化剂和悬浮剂的总重量。

[0061] 如果甲基化剂在两个阶段中加入,通常在已将反应混合物加热至约70-90℃的温度达10-30分钟后,向反应混合物中加入第二阶段的甲基化剂。第二阶段的甲基化剂优选以0.25-0.5摩尔当量的甲基化剂/摩尔葡萄糖苷单元/分钟的速率加入。如果甲基化剂在两个阶段中加入,第一阶段的甲基化剂和第二阶段的甲基化剂之间的摩尔比通常为0.68:1-1.33:1。在至少一个另外的阶段(如果其中使用)的每一个中的甲基化剂应在加入该阶段的另外量的碱化剂之前或期间向反应混合物中加入,其方式使得与碱化剂相比,纤维素与至少等克分子量量的所述至少一种甲基化剂连续接触。

[0062] 作为其中甲基化剂和碱化剂各自在两个阶段中加入的上述程序的备选,可在已加入一部分第二阶段的碱化剂之后,向反应混合物中加入第二阶段的甲基化剂,接着随后加入碱化剂;即,在第二阶段中加入甲基化剂,接着加入第三阶段碱化剂。在该方法的实施方式中,在第二和第三阶段中加入的碱化剂的总量/摩尔葡萄糖苷通常为1.0-2.9摩尔/摩尔葡萄糖苷单元,其中优选在第二阶段中加入40-60%,而在第三阶段中加入60-40%。优选用于第三阶段的碱化剂加入缓慢,即,以小于0.055摩尔当量的碱化剂/摩尔葡萄糖苷单元/分钟的速率,通常以小于0.045摩尔当量的碱化剂/摩尔葡萄糖苷单元/分钟的速率。第三阶段的甲基化剂和碱化剂通常在50-80℃,优选65-80℃的温度加入。

[0063] 在第一阶段中加入的碱化剂之前、之后或与之同时,还将一种或多种(优选一种或两种)羟烷基化剂(例如环氧乙烷和/或环氧丙烷)加入到纤维素纸浆中,或者随着纤维素纸浆到羟烷基甲基纤维素的反应的进行,加入到部分反应的纤维素纸浆。可利用单一羟烷基化剂或多于一种(优选仅一种)羟烷基化剂。羟烷基化剂通常以0.2-2.0摩尔羟烷基化剂/摩尔葡萄糖苷单元的量加入。羟烷基化剂有利地在将反应混合物加热至反应温度(即,20-70℃,优选40-60℃的温度)之前加入。

[0064] 在第一阶段中加入的碱化剂之前、之后或与之同时,还可向纤维素纸浆中加入不同于甲基化剂的另外的烷基化剂。非限制性实例包括氯乙烷,溴乙烷或碘乙烷、硫酸二乙酯和/或氯丙烷。另外的烷基化剂通常以0.5-6摩尔烷基化剂/摩尔葡萄糖苷单元的量加入。在将反应混合物加热至反应温度(即,20-70℃,优选40-60℃的温度下)之前,有利地加入烷基化剂。

[0065] 在完成上述多阶段醚化后,所得到的纤维素醚通常进一步纯化,干燥和/或研磨。通常洗涤纤维素醚,以除去盐和其它反应副产物。可采用可溶解作为醚化反应的副产物形成的盐的任何溶剂,但是通常利用水。

[0066] 纤维素醚任选经历部分解聚过程。部分解聚过程为本领域公知的,并且描述于例如欧洲专利申请EP 1,141,029;EP 210,917;EP 1,423,433;和美国专利4,316,982。或者,可在生产纤维素醚期间实现部分解聚,例如通过氧或氧化剂的存在。在这样的部分解聚过程中,可得到粘度为2.4-200mPa·s,优选2.4-100mPa·s,更优选2.5-50mPa·s,最优选3-30mPa·s的纤维素醚,根据ASTM D2363-79 (Reapproved 2006),在20℃下,在2%重量水溶液中测定。

[0067] 上述纤维素醚具有游离羟基,游离羟基可被以下酯化:(i) 脂族一价酰基或(ii) 式-C(O)-R-COOA的基团其中R为二价脂族或芳族烃基并且A为氢或阳离子或(iii) 脂族一价酰基和式-C(O)-R-COOA的基团的组合。阳离子优选为铵盐或碱金属盐,例如钠或钾盐,更优选钠盐。最优选,A为氢。

[0068] 优选脂族一价酰基选自乙酰基、丙酰基和丁酰基,例如正丁酰基或异丁酰基。优选的式-C(O)-R-COOA的基团为下式的基团:

[0069] -C(O)-CH₂-CH₂-COOA,例如-C(O)-CH₂-CH₂-COOH或-C(O)-CH₂-CH₂-COO⁻Na⁺,

[0070] -C(O)-CH=CH-COOA,例如-C(O)-CH=CH-COOH或-C(O)-CH=CH-COO⁻Na⁺,或

[0071] -C(O)-C₆H₄-COOA,例如-C(O)-C₆H₄-COOH或-C(O)-C₆H₄-COO⁻Na⁺。

[0072] 式-C(O)-C₆H₄-COOA的基团中,例如-C(O)-C₆H₄-COOH,羰基和羧基优选排列在邻位。优选的酯化的纤维素醚为

[0073] i) HPMCX_Y和HMCX_X,其中HPMC为羟丙基甲基纤维素,X为A(乙酸根)或X为B(丁酸根)或X为Pr(丙酸根),并且Y为S(琥珀酸根)、Y为P(邻苯二甲酸根)或Y为M(马来酸根),例如乙酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAP)、乙酸马来酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAM)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)或乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCA);或者

[0074] ii) 邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP);乙酸琥珀酸羟丙基纤维素(HPCAS)、丙酸琥珀酸羟丁基甲基纤维素(HBMCP_{PrS})、丙酸琥珀酸羟乙基羟丙基纤维素(HEHPC_{PrS});和乙酸琥珀酸甲基纤维素(MCAS)。

[0075] 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)为最优选的酯化的纤维素醚。

[0076] 本发明的酯化的纤维素醚通常粘度为2.4-200mPa·s,优选2.4-100mPa·s,更优选2.5-50mPa·s,最优选3-30mPa·s,根据“乙酸琥珀酸羟丙基纤维素,United States Pharmacopodia and National Formulary,NF 29,第1548-1550页”,在20℃下,作为酯化的纤维素醚在0.43重量%NaOH水溶液中的2.0重量%溶液测量。

[0077] 本发明的酯化的纤维素醚具有以上进一步指示的DS(甲基)和MS(羟烷基)。

[0078] 本发明的酯化的纤维素醚通常一价酰基(例如乙酰基、丙酰基或丁酰基)取代度为0-2.0,优选0.05-1.75,更优选0.10-1.50,最优选0.15-1.25,特别是0.20-1.00或甚至0.20-0.65。

[0079] 本发明的酯化的纤维素醚通常式-C(O)-R-COOH的基团(例如琥珀酰基)的取代度为0-2.0,优选0-1.6,更优选0.05-1.30,最优选0.05-1.00,特别是0.10-0.70或甚至0.10-0.60。

[0080] i) 一价酰基的取代度和ii) 式-C(O)-R-COOH的基团的取代度的总和大于0。其通常为0.05-2, 优选0.1-1.9, 更优选0.2-1.7, 最优选0.3-1.55, 特别是0.4-1.4或0.4-1.15或甚至0.4-1.00。

[0081] 一价酰基的取代度/式-C(O)-R-COOH的基团的取代度的比率, 例如乙酰基的取代度/琥珀酰基的取代度的比率(DOS_{Ac}/DOS_S) 通常至多6.0/1.0, 优选至多3.0/1.0, 更优选至多2.7/1.0, 最优选至多2.2/1.0。该比率通常为0.6/1.0或更多。

[0082] 乙酸酯和琥珀酸酯的含量根据“乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素, United States Pharmacopodia and National Formulary, NF 29, 第1548-1550页”测定。对挥发物校正报道的值(如在以上HPMCAS专刊中的“干燥损失”部分中描述的测定)。该方法可采用类似的方式用于测定丙酰基、丁酰基, 邻苯二甲酰基和其它酯基的含量。

[0083] 在酯化的纤维素醚中醚基团的含量采用如“羟丙甲纤维素”, United States Pharmacopodia and National Formulary, USP 35, 第3467-3469页描述的相同的方式测定。

[0084] 根据以下公式, 将通过以上分析得到的醚和酯基团的含量转化为单个取代基的DS和MS值。该公式可采用类似的方式用于测定其它纤维素醚酯的取代基的DS和MS。

% 纤维素骨架

$$\begin{aligned}
 &= 100 - \left(\%MeO * \frac{M(OCH_3) - M(OH)}{M(OCH_3)} \right) \\
 &- \left(\%HPO * \frac{M(OCH_2CH(OH)CH_3) - M(OH)}{M(OCH_2CH(OH)CH_3)} \right) \\
 &- \left(\%乙酰基 * \frac{M(COCH_3) - M(H)}{M(COCH_3)} \right) \\
 &- \left(\%琥珀酰基 * \frac{M(COC_2H_4COOH) - M(H)}{M(COC_2H_4COOH)} \right) \\
 [0085] \quad & \\
 [0086] \quad DS(Me) &= \frac{\frac{\%MeO}{M(OCH_3)}}{\frac{\%纤维素骨架}{M(AGU)}} \quad MS(HP) = \frac{\frac{\%HPO}{M(HPO)}}{\frac{\%纤维素骨架}{M(AGU)}} \\
 [0087] \quad DS(乙酰基) &= \frac{\frac{\%乙酰基}{M(乙酰基)}}{\frac{\%纤维素骨架}{M(AGU)}} \quad DS(琥珀酰基) = \frac{\frac{\%琥珀酰基}{M(琥珀酰基)}}{\frac{\%纤维素骨架}{M(AGU)}}
 \end{aligned}$$

[0088] $M(MeO) = M(OCH_3) = 31.03Da$ $M(HPO) = M(OCH_2CH(OH)CH_3) = 75.09Da$ $M(乙酰基) = M(COCH_3) = 43.04Da$ $M(琥珀酰基) = M(COC_2H_4COOH) = 101.08Da$ $M(AGU) = 162.14Da$ $M(OH) = 17.008Da$ $M(H) = 1.008Da$

[0089] 通过转化, 重量%为基于纤维素重复单元(包括所有取代基)的总重量的平均重量%。甲氧基的含量基于甲氧基(即, -OCH₃)的质量报道。羟烷基氧基的含量基于羟烷基氧基(即, O-亚烷基-OH); 例如羟丙氧基(即, -O-CH₂CH(CH₃)-OH)的质量报道。脂族一价酰基的含量基于-C(O)-R₁的质量报道, 其中R₁为一价脂族基团, 例如乙酰基(-C(O)-CH₃)。式-C(O)-R-COOH的基团的含量基于该基团的质量, 例如琥珀酰基(即, -C(O)-CH₂-CH₂-COOH)的质量报

道。

[0090] 意外地发现其中 $[s_{23}/s_{26}-0.2*MS(\text{羟烷基})]$ 不大于0.36或0.33或0.31或0.30或0.27或0.25或0.23或0.21或甚至不大于0.19(非常优选低 $s_{23}/s_{26}-0.2*MS(\text{羟烷基})$)的上述本发明的酯化的纤维素醚,具有在水溶液中聚集的倾向,并且比起其中 $[s_{23}/s_{26}-0.2*MS(\text{羟烷基})]$ 高于以上列举的值,尤其是大于0.36的已知的可比的酯化的纤维素醚,在水溶液中形成较大的胶体。不希望束缚于理论,申请人相信酯化的纤维素醚能聚集和在水溶液中形成胶体影响和(取决于药物)改进药物在水溶液中的溶解度并且提高其生物利用度,即,当摄入后被个体体内吸收。在图1中说明参数 $[s_{23}/s_{26}-0.2*MS(\text{羟烷基})]$ 的影响,该图说明本发明的酯化的纤维素醚与对比和已知的可比的酯化的纤维素醚的胶体直径。

[0091] 上述酯化的纤维素醚在一种方法中制备,该方法包括使上述纤维素醚与以下反应的步骤:(i)脂族一元羧酸酐或(ii)二羧酸酐或(iii)脂族一元羧酸酐和二羧酸酐的组合。优选的脂族一元羧酸酐选自乙酸酐、丁酸酐和丙酸酐。优选的二羧酸酐选自琥珀酸酐、马来酸酐和邻苯二甲酸酐。优选的脂族一元羧酸酐可单独使用;或优选的二羧酸酐可单独使用;或优选的脂族一元羧酸酐可与优选的二羧酸酐组合使用。

[0092] 纤维素醚的酯化可采用已知的方式进行,例如在美国专利3,435,027和4,226,981、在国际专利申请WO 2005/115330或在欧洲专利申请EP 0219426中描述的。

[0093] 根据用于制备酯化的纤维素醚的方法的第一实施方式,纤维素醚的酯化在(c)脂族羧酸(例如乙酸、丙酸或丁酸)作为反应介质中进行。反应介质可包含少量的在室温下为液体并且不与纤维素醚反应的其它溶剂或稀释剂,例如卤代 C_1-C_3 衍生物,例如二氯甲烷或二氯甲基醚,但是脂族羧酸的量应通常大于50%,优选至少75%,更优选至少90%,基于反应介质的总重量。最优选反应介质由脂族羧酸组成。酯化反应通常在100-2,000重量份的脂族羧酸作为反应介质/100重量份的纤维素醚存在下进行。酯化反应通常在(d)酯化催化剂存在下进行,优选在碱金属羧酸盐例如乙酸钠或乙酸钾存在下进行。碱金属羧酸盐的量优选为20-200重量份的碱金属羧酸盐/100重量份的纤维素醚。如果脂族一元羧酸酐和二羧酸酐用于酯化纤维素醚,可同时或单独地一个接一个地将两种酸酐引入到反应容器。待引入到反应容器的每一种酸酐的量根据期望的酯化程度确定,以得到最终产物,通常为通过酯化的葡萄糖苷单元的期望的摩尔取代度的化学计量量的1-10倍。通常将混合物在60℃-110℃,优选在70-100℃下加热足以完成反应的时间,也就是,通常2-25小时,更通常2-8小时。

[0094] 根据该方法的第二实施方式,纤维素醚的酯化在有机溶剂(例如丙酮或二甲基甲酰胺)中,在碱性催化剂(例如吡啶或 α -甲基吡啶)存在下进行。有机溶剂的量优选为50-1,000重量份/100重量份的纤维素醚。碱性催化剂的量通常至少等于待反应的酸酐。用于酯化纤维素醚的脂族一元羧酸酐和/或二羧酸酐的量根据期望的酯化程度确定,以得到最终产物,通常为通过酯化的葡萄糖苷单元的期望的摩尔取代度的化学计量量的1-10倍。通常将混合物在40℃-120℃下加热足以完成反应的时间,也就是,通常2-120小时。

[0095] 纤维素醚作为原料不总是可溶于反应介质中,而是可能仅在反应介质中分散或通过反应介质溶胀。酯化反应可甚至用该分散的或溶胀的纤维素醚发生,并且随着酯化反应进行,反应中的纤维素醚通常溶解于反应介质中,以最终得到均质溶液。在完成酯化反应后,如在美国专利4,226,981、国际专利申请WO 2005/115330或欧洲专利申请EP 0 219 426

中描述的,通过使反应产物混合物与大量的水接触,酯化的纤维素醚可沉淀。沉淀的酯化的纤维素醚可随后经历用水洗涤以除去杂质,并且干燥,以生产粉末状或颗粒形式的酯化的纤维素醚。

[0096] 本发明的另一方面为一种液体组合物,所述组合物包含有机稀释剂和至少一种上述酯化的纤维素醚和任选的活性成分和/或佐剂。本文使用的术语“液体”指在25℃和大气压下为液体。本文使用的术语“有机稀释剂”指一种有机溶剂或两种或更多种有机溶剂的混合物。优选的有机稀释剂为具有一个或多个杂原子(例如氧,氮气或卤素像氯)的极性有机溶剂。更优选的有机稀释剂为醇,最优选多官能醇,例如甘油,或单官能醇,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、甲乙酮或甲基异丁基酮;乙酸酯,例如乙酸乙酯;卤代烃,例如二氯甲烷;腈,例如乙腈。更优选有机稀释剂具有1-6个,最优选1-4个碳原子。本发明的液体组合物可另外包含水;然而,液体组合物应包含大于50,更优选至少65,最优选至少75重量%的有机稀释剂和小于50,更优选至多35,最优选至多25重量%的水,基于有机稀释剂和水的总重量。任选与少量水混合的优选的有机稀释剂的具体实例为甲醇、四氢呋喃、二氯甲烷、80-95重量%的甲醇和20-5重量%的水的共混物、80-95重量%的四氢呋喃和20-5重量%的水的共混物,55-85重量%的丙酮和45-15重量%的水的共混物、15-85重量%的丙酮和85-15重量%的甲醇的共混物、15-85重量%的甲乙酮和85-15重量%的甲醇的共混物、30-50重量%的乙腈和70-50重量%的C₁₋₄-一元醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或正丙醇)的共混物;30-50重量%的甲醇和70-50重量%的四氢呋喃或乙酸乙酯的共混物,或70-90重量%的乙醇和10-30重量%的四氢呋喃或乙酸乙酯的共混物。

[0097] 在另一实施方式中,本发明的组合物包含单独的或与少量的上述有机液体稀释剂混合的水作为液体稀释剂。在该实施方式中,本发明的组合物优选包含至少50,更优选至少65,最优选至少75重量%的水,和优选至多50,更优选至多35,最优选至多25重量%的有机液体稀释剂,基于有机液体稀释剂和水的总重量。本发明的该实施方式特别可用于由包含本发明的酯化的纤维素醚的含水组合物提供涂层或胶囊。当制备水溶液时,优选至少一部分式-C(O)-R-COOA的基团为它们的盐形式。

[0098] 本发明的另一方面为至少一种活性成分在至少一种上述本发明的酯化的纤维素醚中的固体分散体。本文使用的“固体分散体”指至少一部分药物在酯化的纤维素醚中分散。优选固体分散体为固体无定形分散体,其中至少主要部分(更优选至少90重量%,最优选100%)的活性成分为无定形形式,并且在酯化的纤维素醚中分散。本文使用的术语“无定形”指活性成分不具有长范围的三维平移顺序。

[0099] 包含在本发明的液体组合物和本发明的固体分散体中的酯化的纤维素醚能保持差水溶性活性成分(例如差水溶性药物)在水溶液中的浓度为过饱和水平。比起在不存在上述酯化的纤维素醚下,可保持差水溶性活性成分在水溶液中的显著较高的浓度。差水溶性活性成分在水溶液中的过饱和程度取决于各种因素,例如给定的活性成分的物理稳定性和溶解速率。Dwayne T.Friesen等人在MOLECULAR PHARMACEUTICS,第5卷,第6期,1003-1019,2008中已在物理性质图T_m/T_g比率相对log P上将具有结构多样性的物理化学性质的化合物分类。

[0100] Log P值为化合物的亲油性的标准度量。Log P为广泛可接受的疏水性的度量,定义为当两相彼此平衡时,(1)在辛醇相中的药物浓度与(2)在水相中的药物浓度的比率的基

10的对数。Log P可使用本领域已知的方法根据实验测量或计算。当使用Log P的计算值时，使用用于计算Log P的任何通常可接受的方法计算的最高值。计算的Log P值通常涉及计算方法，例如Clog P、Alog P和Mlog P。Log P还可使用破碎法(fragmentation method)估计，例如Crippen的破碎法(27J.Chem.Inf.Comput.Sci.21(1987))；Viswanadhan的破碎法(29J.Chem.Inf.Comput.Sci.163(1989))；或Broto的破碎法(19Eur.J.Med.Chem.-Chim.Theor.71(1984))。

$$[0101] \quad \log P = \log \left(\frac{[\text{溶质}]_{\text{有机相}}}{[\text{溶质}]_{\text{水相}}} \right)$$

[0102] 具有高log P值的化合物非常疏水，并且倾向于具有极低水溶解度(当它们的熔点高于约100℃时，通常小于1μg/mL)，并且当放置在水中时，具有低润湿倾向。

[0103] T_m为化合物在大气压下的熔融温度，T_g为玻璃化转变温度。Dwayne T.Friesen等人基于在该物理性质图T_m/T_g比率相对log P上的位置，已将化合物分为四组(图14，第1018页，MOLECULAR PHARMACEUTICS，第5卷，第6期，2008)。第一组(组1)由具有相对低T_m/T_g比率(<1.25K/K)和低至中等log P值(小于约6)的化合物组成；第2组中的化合物具有稍微更高的T_m/T_g比率(1.25-1.4)和低至中等log P值(小于约6)。第3组中的化合物具有甚至更高的T_m/T_g值(大于1.4)和低至中等log P值(小于约6)。最后，第4组化合物具有高log P值(至少约6)。

[0104] 意外地发现，比起其中[s23/s26-0.2*MS(羟烷基)]高于以上列举的值(尤其是大于0.36)的已知的可比的酯化的纤维素醚，其中[s23/s26-0.2*MS(羟烷基)]不大于0.36或0.33或0.31或0.30或0.27或0.25或0.23或0.21或甚至不大于0.19(非常优选低s23/s26-0.2*MS(羟烷基))的上述一些本发明的酯化的纤维素醚具有更高的能力来保持一些活性成分在水溶液中处于过饱和水平。

[0105] 例如，比起在已知的可比的酯化的纤维素醚存在下，在一些本发明的酯化的纤维素醚存在下，具有8.54mg/l的非常低水溶解度并且属于在T_m/T_g比率相对log P的图上属于第2组(图14，第1018页，MOLECULAR PHARMACEUTICS，第5卷，第6期，2008)的药物灰黄霉素具有较高的浓度。

[0106] 因此，本发明的一个优选的方面为包含至少一种上述本发明的酯化的纤维素醚和另外至少一种T_m/T_g比率大于1.0至至多1.8，优选大于1.1至至多1.6，更优选1.15至至多1.5，最优选1.25至至多1.40的活性成分的本发明的液体组合物或固体分散体，其中熔融温度T_m和玻璃化转变温度T_g各自以开尔文计。优选活性成分的log P大于1至至多11，优选大于2至至多10，最优选2.5至至多8。

[0107] 为了受益于本发明，活性成分不必为低溶解度活性成分，但是低溶解度活性成分代表本发明使用的优选的种类。在期望的使用环境中呈现明显的水溶解性的活性成分可具有至多1-2mg/mL或甚至至多20-40mg/mL的水溶解度。可用的低溶解度药物在国际专利申请WO 2005/115330，第17-22页中列举。

[0108] 本发明的液体组合物优选包含0.2-40重量%，更优选0.5-30重量%，最优选3-25重量%，特别是5-20%的至少一种上述酯化的纤维素醚，40-99.8重量%，更优选54.9-99.4重量%，最优选65-96.5重量%，特别是70-94%的有机或含水稀释剂，和0-40%，优选0.1-40%，最优选0.5-25%，特别是1-15%的活性成分，基于液体组合物的总重量。

[0109] 在本发明的一方面,包含至少一种上述酯化的纤维素醚、一种或多种活性成分和任选的一种或多种佐剂的本发明的液体组合物可以液体形式使用,例如混悬液、可喷雾的组合物或糖浆形式。液体组合物可用于例如口服、眼、局部、直肠或鼻施用。液体稀释剂应通常为药学上可接受的,例如乙醇或甘油,任选与少量水混合,如上所述。

[0110] 在本发明的另一方面,本发明的酯化的纤维素醚用于生产至少一种活性成分(例如以上进一步描述的药物)在至少一种上述酯化的纤维素醚和任选的一种或多种佐剂中的固体分散体。固体分散体可通过从上述液体组合物除去液体稀释剂而生产。从液体组合物除去液体稀释剂的一种方法为通过将液体组合物流延为膜或胶囊或通过在进而可包含活性成分的固体载体上施用液体组合物。生产固体分散体的优选的方法为喷雾干燥。术语“喷雾干燥”指一种方法,该方法包括使液体混合物破碎成为小液滴(雾化)和在喷雾干燥设备中从混合物快速除去溶剂,该喷雾干燥设备中存在从液滴蒸发溶剂的强驱动力。喷雾干燥方法和喷雾干燥设备通常描述于Perry's Chemical Engineers' Handbook,第20-54至20-57页(第6版,1984)。关于喷雾干燥方法和设备的更多细节由Marshall的“Atomization and Spray-Drying (雾化和喷雾干燥)”50Chem.Eng.Prog.Monogr.Series 2(1954)和Masters, Spray Drying Handbook(第4版,1985)综述。可用的喷雾干燥方法描述于国际专利申请W0 2005/115330,第34页,第7行-第35页,第25行。本发明的固体分散体优选包含20-99.9%,更优选30-98%,最优选50-95%的上述本发明的酯化的纤维素醚a),和优选0.1-80%,更优选2-70%,最优选5-50%的活性成分b),基于酯化的纤维素醚a)和活性成分b)的总重量。酯化的纤维素醚a)和活性成分b)的总量优选为至少70%,更优选至少80%,最优选至少90%,基于固体分散体的总重量。一旦已形成至少一种活性成分在至少一种酯化的纤维素醚中的固体分散体,若干处理操作可用于促进在剂型中掺入分散体。这些处理操作包括干燥、粒化和研磨。在固体分散体中包括任选的佐剂可用于为了将组合物配制成为剂型,例如片剂、丸剂、粒剂、小药丸(pellets)、锭剂(caplet)、微颗粒、胶囊的填充物,或配制成为糊剂、膏霜(cream)、混悬液或浆料。

[0111] 在本发明的另一方面,本发明的液体组合物可用于涂布剂型,例如片剂、粒剂、小药丸、锭剂、糖锭、栓剂、阴道栓剂或可植入的剂型,以形成包衣的组合物。如果本发明的液体组合物包含活性成分,例如药物,可实现药物分层,即,剂型和涂层可包含不同的活性成分用于不同的最终用途和/或具有不同的释放动力学。

[0112] 在本发明的又一方面,本发明的液体组合物可用于在如下方法中制造胶囊,该方法包括使液体组合物与浸渍钉(dipping pin)接触的步骤。

[0113] 本发明的液体组合物和固体分散体可进一步包含任选的添加剂,例如着色剂、颜料、遮光剂、香料和味道改进剂、抗氧化剂和它们的任何组合。一种或多种任选的佐剂的可用的量和类型通常为本领域已知的,并且取决于本发明的液体组合物或固体分散体的预期的最终用途。

[0114] 以下实施例仅用于说明性目的,并且不旨在限制本发明的范围。除非另外说明,否则所有百分数基于重量。

[0115] 实施例

[0116] 根据“乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素,United States Pharmacopia and National Formulary,NF 29,第1548-1550页”,在20℃下,作为HPMCAS在0.43重量%NaOH水溶液中的

2.0重量%溶液,测量乙酰基琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)的粘度。根据ASTM D2363-79(Reapproved 2006),在20℃下,作为2%重量水溶液,测量用作用于生产HPMCAS的原料的羟丙基甲基纤维素(HPMC)的粘度。

[0117] 测定在用作用于生产HPMCAS的原料HPMC中的%甲氧基和%羟丙基根据美国药典(USP 35)进行。采用如对于“羟丙甲纤维素”,United States Pharmacopia and National Formulary,USP 35,第3467-3469页所描述的相同的方式测定HPMCAS的%甲氧基和%羟丙基。作为%甲氧基和%羟丙基得到的值随后转化为甲基取代基的取代度(DS)和羟丙基取代基的摩尔取代(MS)。在转化中考虑残余量的盐。

[0118] 根据“乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素,United States Pharmacopia and National Formulary,NF 30,第1824-1826页”,进行在HPMCAS中的%琥珀酰基和%乙酰基的测定。对挥发物校正报道的值(如在以上HPMCAS专刊中的“干燥损失”部分中描述的测定)。

[0119] 测定HPMC的s23/s26

[0120] 测定在纤维素醚中的醚取代基通常为己知的,并且描述于例如Bengt Lindberg,Ulf Lindquist和Olle Stenberg的Carbohydrate Research,176(1988)137-144,Elsevier Science Publishers B.V.,Amsterdam,DISTRIBUTION OF SUBSTITUENTS IN O-ETHYL-O-(2-HYDROXYETHYL)CELLULOSE(在O-乙基-O-(2-羟乙基)纤维素中取代基的分布)。

[0121] 具体地,如下进行测定s23/s26:

[0122] 搅拌下,在约90℃下,将10-12mg纤维素醚溶解于4.0mL干燥的分析级二甲基亚砜(DMSO)(Merck,Darmstadt,德国,在0.3nm分子筛珠粒上储存)中,随后再次冷却至室温。让溶液在室温下搅拌过夜,以确保完全增溶。在4mL螺旋帽小瓶中,使用干燥的氮气气氛实施包括纤维素醚增溶的整个反应。在增溶后,将已溶解的纤维素醚转移至22mL螺旋帽小瓶。已30倍摩尔过量的试剂氢氧化钠和碘乙烷/葡萄糖苷单元的羟基加入粉末状氢氧化钠(新研碎的,分析级,Merck,Darmstadt,德国)和碘乙烷(为了合成,用银稳定,Merck-Schuchardt,Hohenbrunn,德国),在环境温度下,在暗处,在氮气下,将溶液剧烈搅拌3天。与第一试剂加入相比,加入三倍量的试剂氢氧化钠和碘乙烷重复进行全乙基化,并且在室温下进一步搅拌另外的两天。任选反应混合物可用至多1.5mL DMSO稀释,以确保在反应过程期间良好的混合。将5mL 5%硫代硫酸钠水溶液倒入反应混合物中,得到的溶液随后用4mL二氯甲烷萃取3次。合并的萃取物用2mL水洗涤3次。有机相用无水硫酸钠(约1g)干燥。过滤后,溶剂在温和的氮气流中除去,将样品在4℃下储存,直至进一步样品制备。

[0123] 搅拌下,在100℃下,在具有1mL 90%含水甲酸的2mL螺旋帽小瓶中,在氮气下,实施约5mg上述全乙基化的样品的水解,达1小时。在氮气流中,在35-40℃下除去酸,在搅拌下,在惰性氮气气氛中,在120℃下,用1mL 2M含水三氟乙酸重复水解达3小时。完成后,使用约1mL甲苯用于共蒸馏,在氮气流中,在环境温度下,除去酸,至干燥。

[0124] 搅拌下,在室温下,将水解的残余物用0.5mL 0.5M溴化钠在2N氨水溶液(新制备)中还原3小时。通过逐滴加入约200μL浓乙酸,破坏过量的试剂。在氮气流中,在约35-40℃下,将所得到的溶液蒸发至干,随后在室温下真空干燥15分钟。将粘稠的残余物溶解于0.5mL 15%乙酸的甲醇中,在室温下蒸发至干。进行5次,并且用纯甲醇重复4次。最终的蒸发后,将样品在室温下真空干燥过夜。

[0125] 在90℃下,还原的残余物用600μL乙酸酐和150μL吡啶乙酰化3小时。冷却后,样品

小瓶填充有甲苯,在室温下,在氮气流中,蒸发至干。将残余物溶解于4mL二氯甲烷中,倒入2mL水中,并且用2mL二氯甲烷萃取。萃取重复3次。合并的萃取物用4mL水洗涤3次,用无水硫酸钠干燥。干燥的二氯甲烷萃取物随后进行GC分析。取决于GC系统的灵敏度,可能需要进一步稀释萃取物。

[0126] 使用Hewlett Packard 5890A和5890A Series II类型的气相色谱仪实施气-液(GLC)层析分析,该气相色谱仪配备J&W毛细柱DB5,30m,0.25mm内径,0.25 μ m相层厚度,使用1.5巴氦载气操作。使用温度特性将气相色谱编程,温度分布为在60 $^{\circ}$ C下保持恒定1分钟,以20 $^{\circ}$ C/分钟的速率加热至200 $^{\circ}$ C,以4 $^{\circ}$ C/分钟的速率进一步加热至250 $^{\circ}$ C,以20 $^{\circ}$ C/分钟的速率进一步加热至310 $^{\circ}$ C,保持恒定达另一个10分钟。注射器温度设定为280 $^{\circ}$ C,火焰电离检测器(FID)的温度设定为300 $^{\circ}$ C。以0.5分钟阀门时间,以不分流模式注射1 μ L样品。获得数据,并且用LabSystems Atlas工作站处理。

[0127] 由通过具有FID检测的GLC测量的峰面积得到定量单体组成数据。根据有效碳数(ECN)观念在线计算单体的摩尔响应,但是如在下表所述修正。有效碳数(ECN)观念由Ackman(R.G.Ackman,J.Gas Chromatogr.,2(1964)173-179和R.F.Addison,R.G.Ackman,J.Gas Chromatogr.,6(1968)135-138)描述,并且由Sweet等人(D.P.Sweet,R.H.Shapiro,P.Albersheim,Carbohydr.Res.,40(1975)217-225)应用于定量分析部分烷基化的糖醇乙酸酯。

[0128] 用于ECN计算的ECN增量:

[0129]

碳原子的类型	ECN增量
烃	100
伯醇	55
仲醇	45

[0130] 为了校正单体不同的摩尔响应,用峰面积乘以摩尔响应因子MRF单体,该响应因子定义为相对于2,3,6-Me单体的响应。选择2,3,6-Me单体作为参比,因为其存在于在测定s23/s26中分析的所有样品中。

[0131] $MRF\text{单体} = ECN_{2,3,6-Me} / ECN\text{单体}$

[0132] 根据以下公式,通过用校正的峰面积除以总校正的峰面积,计算单体的摩尔分数:

[0133] $s_{23} = [(23-Me + 23-Me-6-HAMe + 23-Me-6-HA + 23-Me-6-HAHAMe + 23-Me-6-HAHA)]$; 和

[0134] $s_{26} = [(26-Me + 26-Me-3-HAMe + 26-Me-3-HA + 26-Me-3-HAHAMe + 26-Me-3-HAHA)]$, 其中

[0135] s_{23} 为满足以下条件的葡萄糖苷单元的摩尔分数的总和。

[0136] a) 在葡萄糖苷单元的2-位和3-位的两个羟基被甲基取代,而6-位未被取代(=23-Me);

[0137] b) 在葡萄糖苷单元的2-位和3-位的两个羟基被甲基取代,而6-位被甲基化的羟烷基取代(=23-Me-6-HAMe)或者具有包含2个羟烷基的甲基化的侧链(=23-Me-6-HAHAMe); 和

[0138] c) 在葡萄糖苷单元的2-位和3-位的两个羟基被甲基取代,而6-位被羟烷基取代(=23-Me-6-HA)或者具有包含2个羟烷基的侧链(=23-Me-6-HAHA)。

[0139] s_{26} 为满足以下条件的葡萄糖苷单元的摩尔分数的总和:

[0140] a) 在葡萄糖苷单元的2-位和6-位的两个羟基被甲基取代,而3-位未被取代(=26-Me);

[0141] b) 在葡萄糖苷单元的2-位和6-位的两个羟基被甲基取代,而3-位被甲基化的羟烷基取代(=26-Me-3-HAMe)或者具有包含2个羟烷基的甲基化的侧链(=26-Me-3-HAHAMe);和

[0142] c) 在葡萄糖苷单元的2-位和6-位的两个羟基被甲基取代,而3-位被羟烷基取代(=26-Me-3-HA)或者具有包含2个羟烷基的侧链(=26-Me-3-HAHA)。

[0143] 测定在HAMC中的取代基的结果在下表1和2中列举。在HPMC的情况下,羟烷基(HA)为羟丙基(HP),甲基化的羟烷基(HAMe)为甲基化的羟丙基(HPMc)。

[0144] 测定HPMCAS的s23/s26AS

[0145] 在第一步,HPMCAS经历脱酰化,尤其是定量除去乙酰基和琥珀酰基。酯化的纤维素醚的脱酰化通常为本领域已知的。

[0146] 在本文使用的程序中,搅拌下,在约90℃下,将10-12mg酯化的纤维素醚溶解于4.0mL干燥的分析级二甲基亚砜(DMSO)(Merck,Darmstadt,德国,在0.3nm分子筛珠粒上储存)中,随后再次冷却至室温。在4mL螺旋帽小瓶中,使用干燥的氮气气氛实施包括酯化的纤维素醚增溶的整个反应。在增溶后,将已溶解的酯化的纤维素醚转移至22mL螺旋帽小瓶。加入200mg粉末状氢氧化钠(新研碎的,分析级,Merck,Darmstadt,德国),将混合物在氮气下搅拌45分钟。随后将500μL水加入到混合物中,将混合物在60℃下搅拌1小时。再加入2.5mL水,将混合物在60℃下搅拌过夜。在溶液形式的混合物已冷却至环境温度后,将其转移至渗析管(Spectra/Por渗析膜,分子量截留 3,500,Spectrum Laboratories,Inc.,Rancho Dominguez,CA 90220,USA),用于清除。在渗析期间,以规律的间隔更换水,达2天。渗析管的内含物经历冷冻-干燥,以得到固体HPMC。如上所述分析HPMC。

[0147] 实施例1

[0148] 1A) 制备羟丙基甲基纤维素(HPMC)

[0149] 将精细研磨的木材纤维素纸浆装载于带夹套的搅动的反应器。将反应器抽空,用氮气吹扫以除去氧,随后再次抽空。在两个阶段进行反应。在第一阶段中,以2.0摩尔氢氧化钠/摩尔在纤维素中的葡萄糖苷单元的量将50重量%氢氧化钠水溶液喷在纤维素上,将温度调节至40℃。将氢氧化钠水溶液和纤维素的混合物在40℃下搅拌约20分钟后,向反应器中加入1.5摩尔二甲基醚、2.5摩尔氯代甲烷和0.44摩尔环氧丙烷/摩尔葡萄糖苷单元。反应器的内含物随后在60分钟后加热至80℃。已达到80℃后,让第一阶段反应继续5分钟。

[0150] 随后在20分钟内将反应物冷却至50℃。通过以2.5摩尔当量的氯代甲烷/摩尔葡萄糖苷单元的量加入氯代甲烷,开始反应的第二阶段。氯代甲烷的加入时间为10分钟。随后以2.0摩尔氢氧化钠/摩尔葡萄糖苷单元的量经45分钟时间段加入50重量%氢氧化钠水溶液。加入速率为0.044摩尔氢氧化钠/摩尔葡萄糖苷单元/分钟。第二阶段加入完成后,在30分钟内将反应器的内含物加热至高达80℃,随后在80℃的温度下保持120分钟。

[0151] 反应后,将反应器排出,并且冷却至约50℃。除去反应器的内含物,并且转移至装有热水的槽中。粗品HPMC随后用甲酸中和,并且用不含氯的热水洗涤(通过AgNO₃絮凝测试评定),冷却至室温,在空气清扫的干燥器中在55℃下干燥。随后使用0.5mm筛,使用Alpine UPZ磨机研磨材料。

[0152] 通过在最多85℃的温度下,用高达3.0g气态氯化氢/kg粉末加热粉末状样品,采用

已知的方式使得到的粉末部分解聚,直至实现期望的粘度。部分解聚的羟丙基甲基纤维素用碳酸氢钠中和。产生的低粘度HPMC的DS(甲基)为2.00,MS(羟丙基)为0.18,s23/s26为0.32,粘度为4.7mPa·s(作为2%重量水溶液在20℃下测量),并且 $[s23/s26-0.2*MS(羟丙基)]$ 为0.28。

[0153] 1B) 制备醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)

[0154] 将680.0g冰醋酸、243.8g乙酸酐、190.7g(干含量98.3%) 在以上1A) 中生产的低粘度HPMC、52.5g琥珀酸酐和187.5g乙酸钠(不含水) 引入到配备恒温器和MIG™搅拌器(两叶片轴向流动推动器,EKAT0,Schopfheim公司,德国)的带夹套的反应器中。在40分钟的时间段期间,将混合物加热至85℃,并且在该温度下保持3小时,同时搅拌反应混合物,以实现酯化。随后加入22℃温度的蒸馏水,以沉淀HPMCAS。除去上清液。固体材料再悬浮于水中,同时使用Ultra-Turrax搅拌器搅拌。悬浮液经过过滤。细颗粒用水洗涤。将HPMCAS在50-55℃下干燥过夜,随后研磨。

[0155] 实施例2

[0156] 如实施例1A所述生产HPMC,不同之处在于,在完成在80℃下进行5分钟的第一阶段反应后,在20分钟内将反应物冷却至50℃。通过以2.5摩尔当量的氯代甲烷/摩尔葡萄糖苷单元的量加入氯代甲烷,开始反应的第二阶段。氯代甲烷的加入时间为10分钟。随后以2.0摩尔氢氧化钠/摩尔葡萄糖苷单元的量经90分钟时间段加入50重量%氢氧化钠水溶液。加入速率为0.022摩尔氢氧化钠/摩尔葡萄糖苷单元/分钟。

[0157] 如在实施例1A中描述的,使产生的HPMC部分解聚。低粘度HPMC的DS(甲基)为1.97,MS(羟丙基)为0.17,s23/s26为0.29,粘度为4.9mPa·s(作为2%重量水溶液在20℃下测量),并且 $[s23/s26-0.2*MS(羟丙基)]$ 为0.26。

[0158] 使用700.0g冰醋酸、243.8g乙酸酐、190.9g(干含量98.2%) 低粘度HPMC、52.5g琥珀酸酐和187.5g乙酸钠(不含水),如实施例1B所述生产HPMCAS。

[0159] 实施例3

[0160] 将精细研磨的木材纤维素纸浆装载于带夹套的搅动的反应器。将反应器抽空,用氮气吹扫以除去氧,随后再次抽空。在两个阶段进行反应。在第一阶段中,以2.0摩尔氢氧化钠/摩尔在纤维素中的葡萄糖苷单元的量将50重量%氢氧化钠水溶液喷在纤维素上,将温度调节至40℃。将氢氧化钠水溶液和纤维素的混合物在40℃下搅拌约20分钟后,向反应器中加入1.5摩尔二甲基醚、2.5摩尔氯代甲烷和0.8摩尔环氧丙烷/摩尔葡萄糖苷单元。反应器的内含物随后在60分钟后加热至80℃。已达到后80℃,让第一阶段反应继续30分钟。

[0161] 通过以2.8摩尔当量的氯代甲烷/摩尔葡萄糖苷单元的量加入氯代甲烷,开始反应的第二阶段。氯代甲烷的加入时间为10分钟。随后以2.3摩尔氢氧化钠/摩尔葡萄糖苷单元的量经90分钟时间段加入50重量%氢氧化钠水溶液。加入速率为0.026摩尔氢氧化钠/摩尔葡萄糖苷单元/分钟。第二阶段加入完成后,反应器的内含物随后在80℃温度下保持120分钟。

[0162] 反应后,将反应器排出,并且冷却至约50℃。除去反应器的内含物,进一步处理,随后如在实施例1A中描述的,部分解聚。生产的低粘度HPMC的DS(甲基)为1.83,MS(羟丙基)为0.28,s23/s26为0.22,粘度为4.9mPa·s(作为2%重量水溶液在20℃下测量),并且 $[s23/s26-0.2*MS(羟烷基)]$ 为0.16。

[0163] 使用143.3g冰醋酸、65.0g乙酸酐、52.03g(干含量96.1%) 低粘度HPMC、14.0g琥珀

酸酐和50.0g乙酸钠(不含水),如实施例1生产HPMCAS。反应3.5小时后,加入水,将混合物冷却至室温。固体产物再悬浮于水中,同时使用Ultra-Turrax搅拌器搅拌。悬浮液经过过滤,并且两次再悬浮于水中,过滤,以洗涤产物。将HPMCAS在50-55℃下干燥过夜,随后研磨。

[0164] 对比实施例A

[0165] 如在实施例1A中描述的,将市售可得的HPMC部分解聚,其甲氧基含量为30.1%、羟丙基含量为9.9%并且粘度为约4000mPa·s(作为2重量%水溶液在20℃下测量)。低粘度HPMC的粘度为4.5mPa·s(作为2%重量水溶液在20℃下测量),并且[s₂₃/s₂₆-0.2*MS(羟烷基)]为0.39。

[0166] 将500.0g冰醋酸、243.8g乙酸酐、192.3g(干含量97.53%)低粘度HPMC,52.5g琥珀酸酐和187.5g乙酸钠(不含水)引入到配备恒温器和MIGTM搅拌器(两叶片轴向流动推动器,EKAT0,Schopfheim公司,德国)的3L带夹套的反应器中。在40分钟的时间段期间,将混合物加热至85℃,并且在该温度下保持3小时,同时搅拌反应混合物,以实现酯化。随后加入22℃温度的蒸馏水,以沉淀HPMCAS。除去上清液。固体材料再悬浮于水中,同时使用Ultra-Turrax搅拌器搅拌。悬浮液经过过滤。细颗粒用水洗涤。将HPMCAS在50-55℃下干燥过夜,随后研磨。

[0167] 对比实施例B和C

[0168] 对比实施例B和C为两种等级的HPMCAS,其为可购自Shin-Etsu Chemical的Aquat L等级和M等级。对比实施例B为L等级并且比起实施例1-3具有较低比率的乙酸酯/琥珀酸酯取代。对比实施例C为M等级并且比起实施例1-3具有较高比率的乙酸酯/琥珀酸酯取代。

[0169] HPMCAS的胶态性质

[0170] 评价实施例1-3和对比实施例A-C的HPMCAS的胶态性质。通过在室温下搅动16小时,HPMCAS样品以1重量%溶解于pH 6.5磷酸盐缓冲的溶液(82mM氯化钠、20mM磷酸氢二钠、47mM磷酸二氢钾)。通过注射器过滤器(2.7μm孔尺寸GFD w/GMF,Whatman)过滤样品,随后在37℃下,在Malvern Zetasizer Nano上分析。测量通过过滤器的胶体的尺寸,并且在图1中显示。观察到单峰和多峰分布。在多峰分布的情况下,主峰为总HPMCAS数分布的99.4-99.0%。在以下表2中,仅列举主峰的滤液的胶态物类的平均直径。根据图1,虽然实施例3的HPMCAS看起来不具有最大的胶体,但是过滤测试显示实施例3的HPMCAS形成最大的胶体;比起其它HPMCAS样品,过滤难得多,并且在过滤器完全堵塞之前,少得多的液体可推进通过注射器过滤器。在图1中未显示保留在过滤器后面的大胶体。当实施例3未过滤时,胶体太大,通过动态光散射来测定精确尺寸。

[0171] HPMCAS对差可溶性药物的含水溶解度的影响

[0172] 使用差水溶性药物灰黄霉素和苯妥英,测试实施例1-3和对比实施例A-C的HPMCAS保持在水溶液中药物浓度处于过饱和水平的能力。

[0173] 灰黄霉素的水溶解度为8.54mg/l,logP为2.2,T_m为220℃,T_g 85℃,因此T_m/T_g=493°K/358°K=1.39。[Feng,Tao等人;J.Pharm.Sci.;第97卷,第8期,2008,pg 3207-3221和W.Curatolo,Pharmaceutical Research,第26卷,第6期,2009年6月,第1422页]。灰黄霉素在T_m/T_g比率相对log P的图上属于第2组(图14,第1018页,MOLECULAR PHARMACEUTICS,第5卷,第6期)。

[0174] 苯妥英的水溶解度为32mg/l,logP为2.47,T_m为295℃,T_g为71℃,因此T_m/T_g=

$568^{\circ}\text{K}/344^{\circ}\text{K}=1.65$ [Friesen等人, MOLECULAR PHARMACEUTICS, 第5卷, 第6期, 1003-1019和 W. Curatolo, Pharmaceutical Research, 第26卷, 第6期, 2009年6月, 第1422页]。苯妥英在 T_m/T_g 比率相对 $\log P$ 的图上属于第3组 (图14, 第1018页, MOLECULAR PHARMACEUTICS, 第5卷, 第6期)。

[0175] 在 37°C 下, 使用 Tecan 150 液体处理器, 将在以下表1中列举的 HPMCAS (950 μL , 3.16mg/L) 在磷酸盐缓冲的盐水 (82mM 氯化钠、20mM 磷酸氢二钠、47mM 磷酸二氢钾、0.5 重量% 模拟肠流体粉末, pH 6.5) 中的溶液自动递送至指定的 1mL 小瓶, 该小品布置在加热至 37°C 的 铝96 (8 $\times$ 12) 孔区。在 37°C 下, 将有机药物溶液剂分配在包含在以下表1中列举的 HPMCAS 的磷酸盐缓冲的盐水水溶液中。有机药物溶液为 a) 20g/L 灰黄霉素在二甲基甲酰胺中, 50 μL , 最终的最大药物浓度为 1000mg/L, 或 b) 20g/L 苯妥英在二甲基甲酰胺中, 50 μL , 最终的最大药物浓度为 1000mg/L。对于每一个小瓶, 以设定的顺序自动抽吸和分配液体达约 30 秒, 以混合。180 分钟后, 将小瓶以约 3200x g (g=地球引力) 离心 1 分钟。在 96-孔板中将等分试样 (30 μL) 转移至甲醇 (150 μL) 中, 密封, 简短温和搅动混合, 随后通过 HPLC 分析药物浓度。

[0176] 在对照试验中, 使用不含任何量的酯化的纤维素醚的磷酸盐缓冲的盐水水溶液重复实验。

[0177] 在以下表2中, 列举在 180 分钟后当离心后未沉淀而是在磷酸盐缓冲的盐水溶液中保持溶解的灰黄霉素和苯妥英的浓度。

[0178] 以下表1中的结果说明包含在本发明的液体组合物和固体分散体中的酯化的纤维素醚能保持差水溶性药物在水溶液中的浓度处于过饱和水平。比起不存在酯化的纤维素醚的对照试验, 可在水溶液中保持显著更高的药物浓度。此外, 比起已知的或在本发明的范围之外并且具有可比类型和程度的单个酯取代基的酯化的纤维素醚, 以下表2中的结果说明本发明的酯化的纤维素醚具有在水溶液中聚集和在水溶液中形成较大胶体的提高的倾向。不希望束缚于理论, 申请人相信酯化的纤维素醚能在水溶液中聚集和形成胶体影响和 (取决于药物) 改进药物在水溶液中的溶解度, 并且提高其生物利用度, 即, 当摄入后通过个体的体内吸收。

[0179] 此外, 比起对比实施例C, 实施例3的 HPMCAS 能保持药物灰黄霉素在水溶液中较高的浓度, 但是实施例3的 HPMCAS 具有与对比实施例C的 HPMCAS 非常类似的 DOS_{Ac} 、 DOS_{s} 和乙酰基/琥珀酰基取代的比率。比起高乙酰基/琥珀酰基取代的 HPMCAS, 例如具有 pH 为 6.8 的溶解的得自 Shin-Etsu Chemical 的 Aqoat H 等级 (MOLECULAR PHARMACEUTICS, 第5卷, 第6期, 第 1005 页, 2008, 参考 Shin-Etsu 产物文献), 实施例3的中等比率的乙酰基/琥珀酰基取代在较低 pH 下提供在含水介质中的溶解度。例如, 实施例3的 HPMCAS 可溶于人身体肠的上部。

[0180]

表 1。

(对比)实施例的 HPMCAS	甲氧基 (%)	羟丙氧基 (%)	乙酰基 (%)	琥珀酰基 (%)	DS _{Me}	MS _{HP}	DOS _{Me}	DOS _{Me} /DOS _{Me}	ε23/ε26-0.2*MS (羟丙基) ²⁾	ε23/ε26-0.2*MS (羟丙基) ²⁾
1 ^{a)}	24.7 ^{a)}	4.9 ^{a)}	9.0 ^{a)}	12.2 ^{a)}	2.01 ^{a)}	0.16 ^{a)}	0.53 ^{a)}	0.30 ^{a)}	0.28 ^{a)}	0.29 ^{a)}
2 ^{a)}	25.0 ^{a)}	5.2 ^{a)}	8.4 ^{a)}	11.9 ^{a)}	2.02 ^{a)}	0.17 ^{a)}	0.49 ^{a)}	0.30 ^{a)}	0.26 ^{a)}	0.28 ^{a)}
3 ^{a)}	22.0 ^{a)}	8.5 ^{a)}	9.3 ^{a)}	11.0 ^{a)}	1.81 ^{a)}	0.29 ^{a)}	0.55 ^{a)}	0.28 ^{a)}	0.16 ^{a)}	0.19 ^{a)}
A ^{a)}	24.1 ^{a)}	7.9 ^{a)}	9.4 ^{a)}	12.2 ^{a)}	2.04 ^{a)}	0.28 ^{a)}	0.57 ^{a)}	0.32 ^{a)}	0.38 ^{a)}	0.39 ^{a)}
B ^{a)}	22.5 ^{a)}	7.0 ^{a)}	8.1 ^{a)}	14.7 ^{a)}	1.90 ^{a)}	0.24 ^{a)}	0.49 ^{a)}	0.38 ^{a)}	0.2 ^{a)}	0.38 ^{a)}
C ^{a)}	23.1 ^{a)}	7.3 ^{a)}	9.3 ^{a)}	10.6 ^{a)}	1.88 ^{a)}	0.25 ^{a)}	0.54 ^{a)}	0.26 ^{a)}	0.2 ^{a)}	0.38 ^{a)}

1) 乙酰基的取代度/琥珀酰基的取代度的比率。

2) 用作 HPMCAS 的原料的 HPMC 的 ε23/ε26-0.2*MS (羟丙基)。

3) 基于 HPMCAS 分析。

DS_{Me}=DS (甲基); 甲氧基的取代度; MS_{HP}=MS (羟丙基); 羟丙基的摩尔取代。

DOS_{Me}: 乙酰基的取代度; DOS_{Me}: 琥珀酰基的取代度。

[0181]

表 2

(对比)实施例的 HPMCAS	20℃的粘度 [mPa.s]	直径[μm] 峰 1 ^a	DOSS ₀ /DOSS ₁ ^b	s23/s26-0.2*MS (羟丙基) ² %	s23/s26-0.2*MS (羟丙基) ² %	灰黄霉素浓度 [mg/L], 在 180 分钟 ^c	苯妥英浓度 [mg/L], 在 180 分钟 ^c
1 ^d	4.1 ^e	56 ^e	1.77 ^e	0.28 ^e	0.29 ^e	480 ^e	220 ^e
2 ^d	4.4 ^e	23 ^e	1.63 ^e	0.26 ^e	0.25 ^e	480 ^e	215 ^e
3 ^d	4.4 ^e	42 ^e	1.96 ^e	0.16 ^e	0.19 ^e	990 ^e	360 ^e
A ^d	5.5 ^e	8.6 ^e	1.75 ^e	0.35 ^e	0.39 ^e	560 ^e	210 ^e
B ^d	3.0 ^e	5.0 ^e	1.29 ^e	0.2 ^e	0.38 ^e	450 ^e	220 ^e
C ^d	2.9 ^e	4.6 ^e	2.08 ^e	0.2 ^e	0.38 ^e	720 ^e	270 ^e
对照试验 ^d	~ ^e	~ ^e	~ ^e	~ ^e	~ ^e	150 ^e	65 ^e

- ^a 乙醚基的取代度/琥珀酸基的取代度的比率。
- ^b 用作 HPMCAS 的原料的 HPMBC 的 s23/s26-0.2*MS (羟丙基)。
- ^c 基于 HPMCAS 分析。
- ^d 作为 HPMCAS 在 0.43 重量%NaOH 水溶液中的 2.0 重量%溶液, 在 20℃下测量。

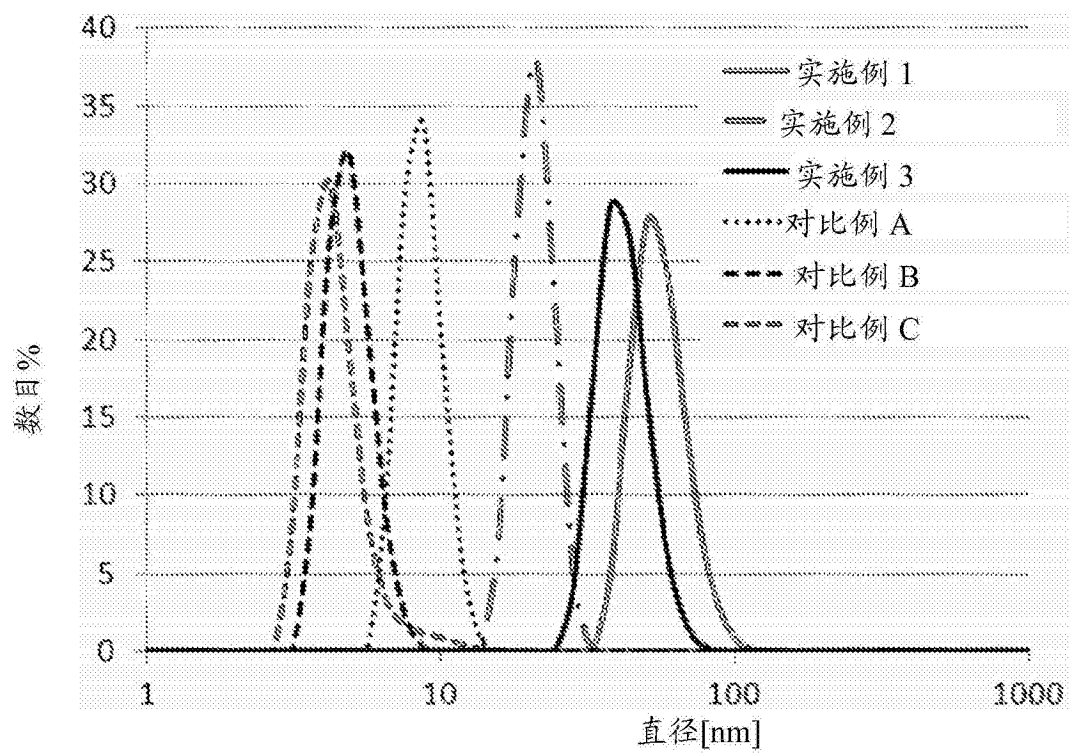


图1