

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号  
特許第6174806号  
(P6174806)

(45) 発行日 平成29年8月2日(2017.8.2)

(24) 登録日 平成29年7月14日(2017.7.14)

(51) Int.Cl. F I

BO1J

13/00

(2006.01)

CO8B

3/26

(2006.01)

A61K

9/48

(2006.01)

A61K

47/38

(2006.01)

CO8B

11/22

(2006.01)

BO1J

13/00

B

CO8B

3/26

A61K

9/48

A61K

47/38

CO8B

11/22

請求項の数 11 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-533195 (P2016-533195)	(73) 特許権者	502141050
(86) (22) 出願日	平成26年12月1日 (2014. 12. 1)		ダウ グローバル テクノロジーズ エル
(65) 公表番号	特表2016-537473 (P2016-537473A)		エルシー
(43) 公表日	平成28年12月1日 (2016. 12. 1)		アメリカ合衆国 ミシガン州 48674
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/067851		, ミッドランド, ダウ センター 204
(87) 国際公開番号	W02015/084696		O
(87) 国際公開日	平成27年6月11日 (2015. 6. 11)	(74) 代理人	100099759
審査請求日	平成28年5月20日 (2016. 5. 20)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	61/911, 607	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成25年12月4日 (2013. 12. 4)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087413
早期審査対象出願			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100102990
			弁理士 小林 良博
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セルロース誘導体及び液体希釈剤の混合物を調製するためのプロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水溶性のセルロース誘導体及び液体希釈剤の混合物を調製するためのプロセスであって、前記混合物が、前記水溶性のセルロース誘導体及び前記液体希釈剤の合計重量に基づいて、少なくとも5重量パーセントの前記水溶性のセルロース誘導体を含み、BET法により測定される $0.20\text{ m}^2/\text{g}$ 未満の比表面積を有する水溶性のセルロース誘導体が提供され、前記比表面積を有する前記水溶性のセルロース誘導体が、前記液体希釈剤と混合され、そして、

前記液体希釈剤が50重量パーセント超及び最大100重量パーセントの水含有量を有する、前記プロセス。

【請求項 2】

$0.04 \sim 0.16\text{ m}^2/\text{g}$ の比表面積を有する水溶性のセルロース誘導体が提供される、請求項1に記載の前記プロセス。

【請求項 3】

前記水溶性のセルロース誘導体が、ASTM D2363-79(2006年に再承認)に従って、2重量%水溶液として20で測定される、 $1.2 \sim 200\text{ mPa}\cdot\text{s}$ の粘度を有する、請求項1または2に記載の前記プロセス。

【請求項 4】

前記混合物が、前記水溶性のセルロース誘導体及び前記液体希釈剤の合計重量に基づいて、少なくとも10重量パーセント及び最大40重量パーセントの前記水溶性のセルロー

10

20

ス誘導体を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の前記プロセス。

【請求項 5】

前記水溶性のセルロース誘導体が、セルロースエーテルまたはセルロースエステルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の前記プロセス。

【請求項 6】

前記混合物が、泡消し剤の不在下で調製される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の前記プロセス。

【請求項 7】

カプセルを製造するためのプロセスであって、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前記プロセスに従って混合物を調製するステップと、前記混合物を浸漬ピンと接触させるステップと、を含む、前記プロセス。

10

【請求項 8】

剤形をコーティングするためのプロセスであって、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前記プロセスに従って混合物を調製するステップと、前記混合物を前記剤形と接触させるステップと、を含む、前記プロセス。

【請求項 9】

プロセスにおいて、水溶性のセルロース誘導体及び液体希釈剤の混合物から取り込まれた空気を少なくとも部分的に除去するための時間を短縮する方法であって、

i) 水溶性のセルロース誘導体を液体希釈剤と混合して、前記水溶性のセルロース誘導体及び前記液体希釈剤の合計重量に基づいて、少なくとも 5 重量パーセントの水溶性のセルロース誘導体を含む混合物を提供することであって、前記混合操作が、前記混合物中の空気の取り込みを生じさせる、提供するステップと、

20

ii) 前記混合物を、大気圧または大気圧未満で静置させることにより、前記混合物中に取り込まれた空気の体積を低減するステップと、を含み、

取り込まれた空気を少なくとも部分的に除去するための時間が、前記混合物を調製するために、BET法により測定される  $0.20 \text{ m}^2 / \text{g}$  未満の比表面積を有する水溶性のセルロース誘導体を提供することにより低減され、そして、

前記液体希釈剤が 50 重量パーセント超及び最大 100 重量パーセントの水含有量を有する、前記方法。

【請求項 10】

30

$0.04 \sim 0.16 \text{ m}^2 / \text{g}$  の比表面積を有する水溶性のセルロース誘導体が提供される、請求項 9 に記載の前記方法。

【請求項 11】

前記混合物が、前記水溶性のセルロース誘導体及び前記液体希釈剤の合計重量に基づいて、少なくとも 10 重量パーセント及び最大 40 重量パーセントの前記水溶性のセルロース誘導体を含む、請求項 9 または 10 に記載の前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、セルロース誘導体の混合物を調製するための改善されたプロセス、カプセルを製造するためのプロセス、及び剤形をその混合物でコーティングするためのプロセスに関する。

40

【背景技術】

【0002】

セルロースエーテル及びセルロースエステルなどのセルロース誘導体は、産業的に重要であり、多岐にわたる技術分野において、及び多くの異なる最終使用用途、例えばパーソナルケア業界もしくは医薬業界において、農業用途において、または建築業界もしくは石油業界において使用される。それらの調製、特性、及び用途は、例えば Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Edition, (1986), Volume A5, pages 461 - 48

50

8, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheimまたは“Methoden der organischen Chemie”(methods of organic chemistry), 4th Edition(1987), Volume E20, Makromolekulare Stoffe, Part Volume 3, pages 2048 - 2076, Georg Thieme Verlag, Stuttgartに記載される。水溶性セルロースエーテルは、粒状乾燥材として便宜的に供給され、その後、所望の最終使用のために水中で溶解される。

【0003】

水溶性セルロースエーテルは、水中で「塊」を形成することがよく知られている。よって、水溶性セルロースエーテル及び水のブレンドは、溶解プロセス中、十分に攪拌される。しかし、十分に攪拌されたセルロースエーテル溶液は、気体、特に、攪拌のためにセルロースエーテル溶液中に導入された空気により発泡する傾向にある。工業用途では、消泡剤を使用して発泡を低減または回避することが知られている。米国特許第7,371,279号は、特定のセルロースエーテル、超可塑剤、及び消泡剤を含むセルロースエーテル組成物を開示する。しかし、消泡剤の使用は、医薬組成物または食品組成物中で使用されるセルロースエーテルにとっては望ましくない。消泡剤を使用できないことは、セルロースエーテルがコーティングまたはカプセル中などでフィルム形成材料として使用される用途ではとりわけ不利益である。かかる用途に関して、セルロースエーテル溶液は、本質的に気泡を含まないことが必須であり、さもなければ、これらの溶液から生成されるフィルムは欠陥を有する。

【0004】

類似の問題が、セルロースエステルまたはエステル化セルロースエーテルなどの他のセルロース誘導体でも起こり得る。

【0005】

したがって、当業界では、セルロース誘導体と液体希釈剤との混合物を長時間、例えば24時間またはさらに長時間静置させ、混合物を脱気することが慣例となっている。このことが、生成プロセスを著しく遅延させ、経費を増大させる。真空を適用すると、脱気プロセスは若干促進するが、低減された圧力下でさえ、セルロース誘導体及び液体希釈剤の混合物、とりわけセルロースエーテルの水溶液の脱気には長い時間がかかる。さらに、真空を適用するには高価な機器を必要とする。

【0006】

よって、過度に長時間の脱気及び/または消泡剤の使用を必要としない、セルロース誘導体及び液体希釈剤の混合物を調製するための改善されたプロセスが強く求められる。

【発明の概要】

【0007】

本発明の一態様は、セルロース誘導体及び液体希釈剤の混合物を調製するためのプロセスであり、本混合物は、セルロース誘導体及び液体希釈剤の合計重量に基づいて、少なくとも5重量パーセントのセルロース誘導体を含み、BET法により測定される $0.20\text{ m}^2/\text{g}$ 未満の比表面積を有するセルロース誘導体が提供され、該比表面積を有するセルロース誘導体が、液体希釈剤と混合される。

【0008】

本発明の別の態様は、カプセルを製造するためのプロセスであり、本プロセスは、上述されるプロセスに従って混合物を調製するステップと、本混合物を浸漬ピンと接触させるステップとを含む。

【0009】

本発明のさらに別の態様は、剤形をコーティングするためのプロセスであり、本プロセスは、上述されるプロセスに従って混合物を調製するステップと、本混合物を剤形と接触させるステップとを含む。

【0010】

本発明のさらに別の態様は、プロセスにおいて、セルロース誘導体及び液体希釈剤の混

合物から取り込まれた空気を少なくとも部分的に除去するための時間を短縮する方法であり、本方法は、

i) セルロース誘導体を液体希釈剤と混合して、セルロース誘導体及び液体希釈剤の合計重量に基づいて、少なくとも5重量パーセントのセルロース誘導体を含む混合物を提供することであって、混合操作が、混合物中の空気の取り込みを生じさせる、提供するステップと、

ii) 混合物を、大気圧または大気圧未満で静置させることにより、混合物中に取り込まれた空気の体積を低減するステップとを含み、

取り込まれた空気を少なくとも部分的に除去するための時間は、混合物を調製するために、BET法により測定される $0.20 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満の比表面積を有するセルロース誘導体を提供することにより低減される。

10

#### 【0011】

驚くべきことに、本混合物が、 $0.20 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満の比表面積を有するセルロース誘導体を使用して調製されるとき、本混合物を調製するためにより大きい比表面積を有するセルロース誘導体を選択されるときよりも、セルロース誘導体及び液体希釈剤の混合物の脱気時間が著しく短縮されることが分かった。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0012】

本発明のプロセスにおいて利用されるセルロース誘導体は、BET法により測定される $0.20 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満、好ましくは $0.02 \sim 0.18 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、より好ましくは $0.04 \sim 0.16 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、さらにより好ましくは $0.06 \sim 0.14 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、最も好ましくは $0.07 \sim 0.14 \text{ m}^2 / \text{g}$ の比表面積を有する。「BET」は、固体表面上での気体分子の物理吸着を説明することを目的とし、材料の比表面積の測定のための重要な解析技術の原理としての役割を果たすブルナウアーエメットテラー(BET)理論を指す。本発明の目的のために、BET法は、DIN ISO 9277:2003-05に従って行われる。

20

#### 【0013】

驚くべきことに、セルロース誘導体のサイズ及び形状が、短縮された脱気時間を達成するための重要なパラメータではないことが分かった。反対に、本発明のプロセスにおいて利用されるセルロース誘導体が、 $0.20 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満の比表面積を有するとき、短縮された脱気時間は、幅広い粒子サイズ及び形状を有するセルロース誘導体に対して達成される。粒状セルロース誘導体の粒子サイズ及び形状は、試料画像の粒子サイズ及び形状解析を組み合わせた高速画像解析方法により決定され得る。複合粉末に関する画像解析方法は、W. Witt, U. Kohler, J. List, Current Limits of Particle Size and Shape Analysis with High Speed Image Analysis, PARTEC 2007中に記載される。高速画像解析システムは、Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germanyから動画画像解析(DIA)システムQICPIC(商標)として市販される。高速画像解析システムは、中でも以下の粒子の寸法パラメータを測定するのに有用である。

30

40

#### 【0014】

EQPC: 粒子のEQPCは、粒子の投影面積と同一の面積を有する円の直径として定義される。中央EQPCは、本明細書で、粒状セルロース誘導体の与えられた試料中の全ての粒子の体積分布平均として定義される。中央EQPCは、粒子分布のEQPCの50%が、与えられた $\mu\text{m}$ 値よりも小さく、50%がより大きいことを意味し、それは、本明細書でEQPC50.3と指定される。粒状セルロース誘導体は一般的に、 $30 \sim 600$ マイクロメートル、典型的には $100 \sim 500$ マイクロメートル、より典型的には $150 \sim 450$ マイクロメートルの中央EQPCを有する。

#### 【0015】

LEFI: 粒子の長さであるLEFIは、粒子の輪郭内で粒子の端を接続する最長直接

50

経路として定義される。「直接」は、湾曲または分岐がないことを意味する。中央 L E F I は、本明細書で、粒状セルロース誘導体の与えられた試料中の全ての粒子の体積分布平均として定義される。中央 L E F I は、粒子分布の L E F I の 50 % が、与えられた  $\mu m$  値よりも小さく、50 % がより大きいことを意味し、それは、本明細書で L E F I 50 . 3 と指定される。粒状セルロース誘導体は一般的に、50 ~ 1000 マイクロメートル、典型的には 100 ~ 850 マイクロメートル、より典型的には 200 ~ 700 マイクロメートルの中央 L E F I を有する。

【0016】

本プロセスで使用されるセルロース誘導体は一般的に、可溶性であるか、または少なくとも溶媒中、好ましくは水に浸漬可能である。それらは、1つ以上の置換基、好ましくは以下の種類、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、メチル、エチル、プロピル、ジヒドロキシプロピル、カルボキシメチル、スルホエチル、疎水性長鎖分岐及び非分岐アルキル基、疎水性長鎖分岐及び非分岐アルキルアリール基またはアリールアルキル基、カチオン基、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、乳酸塩、硝酸塩または硫酸塩を有し得、いくつかの基、例えばヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ジヒドロキシプロピル、及び乳酸塩などはグラフト形成が可能である。

10

【0017】

好ましいセルロース誘導体は、セルロースエステルまたはセルロースエーテルである。有用なセルロースエーテルは、例えばカルボキシメチルセルロースなどのカルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースなどのカルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキルヒドロキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキルセルロースである。

20

【0018】

セルロースエーテルは、好ましくはアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、またはヒドロキシアルキルアルキルセルロースである。かかるセルロースエーテル中で、アンヒドログルコース単位の少なくとも一部のヒドロキシル基は、アルコキシル基、またはヒドロキシアルコキシル基、またはアルコキシル基及びヒドロキシアルコキシル基の組み合わせにより置換される。典型的には、1種類または2種類のヒドロキシアルコキシル基が、セルロースエーテル中に存在する。好ましくは、単一の種類のヒドロキシアルコキシル基、より好ましくはヒドロキシプロポキシルが存在する。

【0019】

好ましいアルキルセルロースは、メチルセルロースまたはエチルセルロース、より好ましくはメチルセルロースである。

30

【0020】

好ましいヒドロキシアルキルセルロースは、ヒドロキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルセルロース、例えばヒドロキシブチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、もしくは好ましくはヒドロキシエチルセルロース、または混合ヒドロキシアルキルセルロース、例えばヒドロキシエチルヒドロキシプロピルセルロースである。

【0021】

混合アルキルヒドロキシアルキルセルロースを含む好ましいアルキルヒドロキシアルキルセルロースは、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、例えばヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、もしくはヒドロキシブチルメチルセルロース；またはヒドロキシアルキルエチルセルロース、例えばヒドロキシプロピルエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、エチルヒドロキシプロピルセルロース、もしくはエチルヒドロキシブチルセルロース；またはエチルヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルヒドロキシプロピルメチルセルロース、もしくはアルコキシヒドロキシエチルヒドロキシプロピルセルロースであり、アルコキシ基は直鎖または分岐鎖であり、2 ~ 8 個の炭素原子を含有する。

40

【0022】

ヒドロキシアルキルアルキルセルロースは好ましく、ヒドロキシアルキルメチルセルロ

50

ースはより好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは以下に説明されるMS（ヒドロキシアルコキシル）及びDS（アルコキシル）を有するものは最も好ましい。

【0023】

セルロース誘導体は、好ましくは水溶性、つまりそれらは、25 及び1気圧で、100グラムの蒸留水中で少なくとも1グラム、より好ましくは少なくとも2グラム、最も好ましくは少なくとも5グラムの、水中における可溶性を有する。

【0024】

ヒドロキシアルコキシル基によるアンヒドログルコース単位のヒドロキシル基の置換度は、ヒドロキシアルコキシル基のモル置換、MS（ヒドロキシアルコキシル）により表される。MS（ヒドロキシアルコキシル）は、セルロースエーテル中のアンヒドログルコース単位当たりのヒドロキシアルコキシル基の平均モル数である。ヒドロキシアルキル化反応中、セルロース骨格に結合したヒドロキシアルコキシル基のヒドロキシル基は、アルキル化剤、例えばメチル化剤、及び/またはヒドロキシアルキル化剤によりさらにエーテル化され得ることが理解されるべきである。アンヒドログルコース単位の同じ炭素原子位置についての多数の続くヒドロキシアルキル化エーテル化反応は、側鎖を産生し、多数のヒドロキシアルコキシル基は、エーテル結合により互いに共有結合され、各側鎖は全体として、セルロース骨格にヒドロキシアルコキシル置換基を形成する。用語「ヒドロキシアルコキシル基」はしたがって、ヒドロキシアルコキシル置換基の構成単位としてのヒドロキシアルコキシル基を指すものとしてMS（ヒドロキシアルコキシル）の文脈で解釈されなければならない、これは、単一のヒドロキシアルコキシル基または上記に概略される側鎖のいずれかを含み、2つ以上のヒドロキシアルコキシル単位は、エーテル結合により互いに共有結合される。この定義では、ヒドロキシアルコキシル置換基の末端ヒドロキシル基がさらにアルキル化、例えばメチル化されるかどうかは重要ではなく、アルキル化及び非アルキル化ヒドロキシアルコキシル置換基の両方が、MS（ヒドロキシアルコキシル）の決定に含まれる。

【0025】

ヒドロキシアルキルアルキルセルロースは一般的に、0.05～1.00、好ましくは0.08～0.90、より好ましくは0.12～0.70、最も好ましくは0.15～0.60、具体的には0.20～0.50の範囲のヒドロキシアルコキシル基のモル置換を有する。

【0026】

アンヒドログルコース単位当たりのアルコキシル基、例えばメトキシル基により置換されるヒドロキシル基の平均数は、アルコキシル基の置換度、DS（アルコキシル）と呼ばれる。上記に与えられるDSの定義では、用語「アルコキシル基により置換されるヒドロキシル基」は、本発明で、セルロース骨格の炭素原子に直接的に結合したアルキル化ヒドロキシル基のみでなく、セルロース骨格に結合したヒドロキシアルコキシル置換基のアルキル化ヒドロキシル基も含むと解釈されるべきである。本発明に従うヒドロキシアルキルアルキルセルロースは、好ましくは1.0～2.5、より好ましくは1.1～2.4、最も好ましくは1.2～2.2、具体的には1.6～2.05の範囲のDS（アルコキシル）を有する。最も好ましくは、セルロースエーテルは、DS（アルコキシル）について上記に示される範囲内のDS（メトキシル）、及びMS（ヒドロキシアルコキシル）について上記に示される範囲内のMS（ヒドロキシプロポキシル）またはMS（ヒドロキシエトキシル）を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシエチルメチルセルロースである。アルコキシル基の置換度及びヒドロキシアルコキシル基のモル置換は、セルロースエーテルのヨウ化水素でのツァイゼル開裂及び続く定量的気体クロマトグラフィー分析により決定することができる（G. Bartelmus and R. Ketterer, Z. Anal. Chem., 286 (1977) 161-190）。

【0027】

好ましいアルキルセルロースは、メチルセルロースである。アンヒドログルコース単位

10

20

30

40

50

当たりのメトキシ基により置換されるヒドロキシ基の平均数は、メトキシ基の置換度(DS)と指定される。メチルセルロースは、好ましくは1.20~2.25、より好ましくは1.25~2.20、最も好ましくは1.40~2.10のDSを有する。メチルセルロース中の%メトキシの決定は、米国薬局方(USP34)に従って行われる。得られた値は、%メトキシである。これらは、続いてメトキシ置換基の置換度(DS)に変換される。

#### 【0028】

セルロース誘導体の粘度は、2.0重量%水溶液として20 で測定される、一般的に1.2~200 mPa・s、好ましくは2~100 mPa・s、より好ましくは2.5~50 mPa・s、具体的には3~30 mPa・sである。水中の2.0重量%HPMC溶液は、米国薬局方(USP35, "Hypr omellose", pages 3467~3469)に従って調製され、その後DIN51562-1:1999-01(1999年1月)に従って、ウペローデ粘度測定にかけられる。

10

#### 【0029】

本発明によると、上述されるセルロース誘導体は、液体希釈剤と混合されて、セルロース誘導体及び液体希釈剤の合計重量に基づいて、少なくとも5重量パーセント、好ましくは少なくとも7重量パーセント、より好ましくは少なくとも10重量パーセントのセルロース誘導体を含む混合物を生成する。典型的には、上述されるセルロース誘導体は、液体希釈剤と混合されて、セルロース誘導体及び液体希釈剤の合計重量に基づいて、最大40重量パーセント、典型的には最大30重量パーセント、より典型的には最大25重量パーセントのセルロース誘導体を含む混合物を生成する。上述されるセルロース誘導体のうちの2種類以上が液体希釈剤と混合され得るが、セルロース誘導体の合計量は、上述される重量割合以内であるべきである。本明細書で使用される場合、「液体希釈剤」は、20及び大気圧で液体である希釈剤を意味する。

20

#### 【0030】

セルロース誘導体(複数可)は、水溶性である場合、好ましくは水性液体希釈剤、つまり50重量パーセント超及び最大100パーセントの水の水含有量を有する希釈剤が使用される。加えて、この水性液体は、少量の有機液体希釈剤を含み得るが、水性液体は一般的に、水性液体の合計重量に基づいて、50超、好ましくは少なくとも65、より好ましくは少なくとも75、最も好ましくは少なくとも90、特に少なくとも95重量パーセントの水を含む。好ましくは、水性液体は、水からなる。

30

#### 【0031】

一方、セルロース誘導体(複数可)が、水不可溶性のとき、つまりそれ/それらが、25及び1気圧で、100グラムの蒸留水中で1グラム未満の水可溶性を有するとき、好ましくは有機液体希釈剤が、本混合物を調製するために使用される。本明細書で使用される場合、用語「有機液体希釈剤」は、有機溶媒または2つ以上の有機溶媒の混合物を意味する。好ましい有機液体希釈剤は、酸素、窒素、または塩素のようなハロゲンなどの1つ以上のヘテロ原子を有する極性有機溶媒である。より好ましい有機液体希釈剤は、アルコール、例えばグリセロールなどの多官能アルコール、または好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくはn-プロパノールなどの単官能アルコール；テトラヒドロフランなどのエーテル；アセトン、メチルエチルケトン、もしくはメチルイソブチルケトンなどのケトン；酢酸エチルなどの酢酸塩；塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素；あるいはアセトニトリルなどのニトリルである。より好ましくは、有機液体希釈剤は、1~6個、最も好ましくは1~4個の炭素原子を有する。有機希釈剤は、単独でまたは少量の水と混合されて使用されてもよい。本発明の本態様において、液体希釈剤は、有機液体希釈剤及び水の合計重量に基づいて、好ましくは50超、より好ましくは少なくとも65、最も好ましくは少なくとも75重量パーセントの有機液体希釈剤、及び好ましくは50未満、より好ましくは最大35、最も好ましくは最大25重量パーセントの水を含む。

40

#### 【0032】

50

混合操作において、液体希釈剤中にセルロース誘導体の分散液または好ましくは溶液が、調製される。本混合物は典型的には、塊の形成を最小限に抑えるか、または回避するために、既知の攪拌器などの既知の扇動装置を使用して、十分に攪拌しながらセルロース誘導体及び任意の添加剤を液体希釈剤と接触させることにより生成される。着色剤、香味剤及び呈味向上剤、抗酸化剤、可塑剤、またはそれらの組み合わせなどの任意の添加剤は、本混合物中に組み込まれてもよい。例えば、本混合物が、カプセル生成を目的とする場合、弁柄などの水溶性食用色素剤または天然色素剤は、着色剤として使用され得、 $\text{TiO}_2$  は、マスキング剤として使用され得、ソルビトールまたはグリセリンは、カプセルフィルムの可撓性を改善するために可塑剤として使用され得る。固体剤形のコーティングにとりわけ有用な添加剤は、単層フィルム可塑剤、固体装填増進剤、第2のセルロース誘導体、好ましくは第2のセルロースエーテル、潤滑剤、研磨材、顔料、粘着防止剤、滑剤、乳白剤、着色剤、及び任意のそれらの組み合わせである。

10

**【0033】**

本混合物は好ましくは、実質的な量の泡消し剤の不在下で調製される。典型的には、本混合物は、セルロース誘導体の重量に基づいて、0.15重量%未満、より典型的には0.1重量%未満、さらにより典型的には0.05重量%未満、最も典型的には0.02重量%未満を含む。既知の泡消し剤は、米国特許第7,371,279号中に列挙される、例えば、例としてエチレンオキシド及びプロピレンオキシドに基づくアルキレングリコールホモポリマー、コポリマー、ターポリマー、及びブロックコポリマー、アルキレンオキシドの付加物、高級アルコールのアルキレングリコールエーテル、アルキレングリコール脂肪酸エステル、ソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシアルキレンソルビトール脂肪酸エステル、エチレンオキシド及びプロピレンオキシド及びアセチレンの付加生成物、リン酸トリブチルまたはオクチルリン酸ナトリウムなどのリン酸エステル、ならびに消泡剤作用を有するポリエーテル含有化合物及びポリエーテル含有混合物である。

20

**【0034】**

混合操作、とりわけ混合装置の高先端速度で混合することは、本混合物中への空気を取り込みを生じさせる。したがって、本混合物が生成された後、それを大気圧または大気圧未満で、好ましくは大気圧で静置させ、本混合物中に取り込まれた空気の体積を低減する。本混合物が大気圧未満で静置されたままの場合、その気圧は、典型的には5~500ミリバール、より典型的には10~100ミリバールである。典型的には、本混合物は、5~35、より典型的には15~25の温度で静置されたままである。本混合物が、どれだけの時間静置されるかは、本混合物が静置される気圧、温度、本混合物中に取り込まれた空気の体積、及び取り込まれた空気がどの程度除去されるべきかなど、種々の要因に依存する。しかし、本混合物は典型的には、0.5~24時間、より典型的には1~18時間、最も典型的には2~12時間静置される。

30

**【0035】**

驚くべきことに、調製されたセルロース誘導体及び液体希釈剤の混合物から取り込まれた空気を少なくとも部分的に除去するための時間は、BET法により測定される $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満の比表面積を有するセルロース誘導体为本混合物を調製するために選択される場合に、著しく低減されることが分かった。たとえセルロース誘導体が、BET法により測定される $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 超の比表面積を有するセルロース誘導体と実質的に同一の置換基、置換度、粘度、平均粒子長さ、及び平均粒子直径を有したとしても、本混合物から取り込まれた空気を少なくとも部分的に除去するための時間は低減される。例えば、本混合物から取り込まれた空気を少なくとも部分的に除去するための低減された時間は、 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満の比表面積を有するセルロース誘導体が、本混合物を調製するために使用されるとき、対応する $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 超の比表面積を有するセルロース誘導体を使用するときよりも、混合物を与えられた時間、例えば4、6、または8時間置いた後、より大きな割合の混合物の体積が透明になり、取り込まれた空気の本質的な不在を示す事実により表される。

40

**【0036】**

50



上述されるプロセスに従って調製される本混合物は、剤形、例えば錠剤、顆粒、ペレット、カプレット、トローチ剤、坐薬、膣坐薬、または埋め込み型剤形をコーティングして、コーティングされた剤形を形成するために使用され得る。好ましい剤形は、医薬剤形、栄養補給剤、または農業剤形である。

#### 【0037】

本発明の別の態様において、上述されるプロセスに従って調製される本混合物は、カプセルを製造するために使用され得る。カプセルを製造するための既知の方法は、国際特許公開第2008/050209号に詳細に記載されるような「ホットピン法」である。カプセルを製造するための別の既知の方法は、欧州特許出願第0714656号及び米国特許第6,410,050号に詳細に記載されるような「コールドピン法」である。

10

#### 【0038】

ここで、本発明のいくつかの実施形態は、以下の実施例中で詳細に記載される。

#### 【実施例】

#### 【0039】

特に指示のない限り、全ての部及び割合は、重量による。実施例では、以下の試験手順が使用される。

#### 【0040】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) の BET 法

セルロース誘導体粒子、特に HPMC の比表面積を BET 法により測定した。DIN ISO 9277:2003-05 に従って、BET 法を行った。クリプトン BET を、完全に乾燥 (105 で 7 時間) させた後、Micromeritics ASAP 2020 計器を使用して測定した。

20

#### 【0041】

HPMC の粘度

HPMC 試料の粘度を、水中の 2.0 重量% 溶液として 20 で測定した。水中の 2.0 重量% HPMC 溶液を、米国薬局方 (USP 35, "Hypromellose", pages 3467~3469) に従って調製し、その後 DIN 51562-1:1999-01 (1999 年 1 月) に従って、ウペローデ粘度測定にかけた。

#### 【0042】

HPMC の LEFI 及び EQPC

30

試料画像の粒子サイズ及び形状解析を組み合わせる高速画像解析方法により、セルロース誘導体粒子の粒子サイズ及び形状を決定した。複合粉末に関する画像解析方法は、W. Witt, U. Kohler, J. List, Current Limits of Particle Size and Shape Analysis with High Speed Image Analysis, PARTEC 2007 中に記載される。粒子サイズ及び形状解析のために、Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germany から動画画像解析 (DIA) システム QICPIC (商標) として市販される高速画像解析システムを使用した。高速画像解析器センサー QICPIC, Sympatec, Germany を、4 mm の内径を有する乾燥分散機 RODOS/L 及び乾燥供給機 VIBRI/L 及びソフトウェア WINDOW 5、バージョン 5.3.0 及び M7 レンズ) と組み合わせて使用した。

40

#### 【0043】

以下の粒子の寸法パラメータを測定し、下の表 1 に列挙した。

#### 【0044】

EQPC: 粒子の EQPC は、粒子の投影面積と同一の面積を有する円の直径として定義される。中央 EQPC は、本明細書で、粒状セルロース誘導体の与えられた試料中の全ての粒子の体積分布平均として定義される。中央 EQPC は、粒子分布の EQPC の 50% が、与えられた  $\mu\text{m}$  値よりも小さく、50% がより大きいことを意味し、それは、本明細書で EQPC 50.3 と指定される。

#### 【0045】

50

LEFI：粒子の長さであるLEFIは、粒子の輪郭内で粒子の端を接続する最長直接経路として定義される。「直接」は、湾曲または分岐がないことを意味する。中央LEFIは、本明細書で、粒状セルロース誘導体の与えられた試料中の全ての粒子の体積分布平均として定義される。中央LEFIは、粒子分布のLEFIの50%が、与えられた $\mu\text{m}$ 値よりも小さく、50%がより大きいことを意味し、それは、本明細書でLEFI50.3と指定される。

#### 【0046】

##### HPMCの調製

##### 比較例A

The Dow Chemical CompanyからMETHOCEL（商標）F4Mとして市販され、29.2%のメトキシル基、6.2%のヒドロキシプロポキシル基、及び水中の2.0%溶液として20で測定される5200mPa・sの粘度を有するHPMCを、比較例AのHPMCを生成するための出発材料として使用した。80～85の温度で55～65分間、粉末試料をHPMCの重量に基づいて、約0.2%の塩化水素気体で熱することにより、HPMCを部分的に脱重合して、4～6mPa・sのHPMCを生成した。生成された部分的に脱重合されたHPMCは、29.2%のメトキシル基、6.2%のヒドロキシプロポキシル基、及び水中の2.0重量%溶液として20で測定される、5.2mPa・sの粘度を有した。

#### 【0047】

##### 比較例B及び実施例1

293gの脱イオン水を、ラボ造粒機（ドーフックを備えるBosch, Profimixx44）中で攪拌しながら、室温で、15分で比較例Aの250gのHPMCに添加し、生成物に55%の湿潤をもたらした。室温で30分間の追加の造粒後、生成物を55で一晩、乾燥オープン内の循環空気で乾燥させた。生成物を、Alpine粉砕機（0.5 $\mu\text{m}$ の粉砕ふるいを備えるAlpineラボ粉砕機100 UPZ II、予備粉砕を、Erweka AR401/TG2000を使用して行った）を使用して粉砕し、続いて500、250、及び63 $\mu\text{m}$ のふるいを使用してふるいにかけた。ふるい分級物の比表面積を測定した。

#### 【0048】

500 $\mu\text{m}$ のふるいは通過したが、250 $\mu\text{m}$ のふるいは通過しなかったふるい分級物は、BET法により測定される0.20m<sup>2</sup>/g未満の比表面積を有し、下の表1で実施例1と指定される。

#### 【0049】

250 $\mu\text{m}$ のふるいは通過したが、63 $\mu\text{m}$ のふるいは通過しなかったふるい分級物は、BET法により測定される0.20m<sup>2</sup>/g超の比表面積を有し、下の表1で比較例Bと指定される。

#### 【0050】

##### 実施例2

29.2%のメトキシル基、6.3%のヒドロキシプロポキシル基、及び水中の2.0%溶液として20で測定される、約4000mPa・sの粘度を有したHPMCを、実施例2のHPMC粒子を生成するための出発材料として使用した。HPMC粒子の生成は、下に記載されるように、HPMCを水と調合し、本混合物を衝撃式粉砕機内で粉砕及び乾燥し、得られたHPMC粒子の部分的な脱重合を伴った。

#### 【0051】

20の粘度を有するHPMCを、20kg/時の供給速度で加熱及び冷却ジャケットを備えた市販される連続調合機中に供給した。5の温度の水を調合機に連続して添加して、湿潤HPMCの合計重量に基づいて、73%の湿潤を達成した。湿潤HPMC生成物を、搬送ベルトにより粉砕物供給ユニット中に連続して搬送した（Altenburger Maschinen Jaeckering GmbH, Hamm, Germany）。粉砕物供給ユニットは、刃及び単一のオーガスクリューを有する槽扇動機を備えた槽

10

20

30

40

50

であった。槽扇動機の底部の刃が、ペーストを槽の底部に取り付けられた単一の易者スクリュューに圧入した。

【 0 0 5 2 】

湿潤生成物を、有孔板を通して直接、Ultrarotor II「S」衝撃式粉砕機 (Altenburger Maschinen Jaeckering GmbH, Hamm, Germany) の側部の第1及び第2の研削段階との間に押し出した。衝撃式粉砕機は、7つの研削段階を備えていた。底部の5つの研削段階は、標準的な研削棒を備えていた。研削棒は、上部の2つの研削段階には据え付けられていなかった。粉砕ジャケットの内部は、標準的なアルテンプルガー波状固定研削板を有した。衝撃式粉砕機のローターを、87 m / 秒の円周速度で操作した。窒素を気体として適用する特定の閉ループ気体流系を、担体及び乾燥気体として使用した。気体流系は、3つの個別に制御可能な気体ストリームから構成された。1つの気体ストリームを、衝撃式粉砕機を通して流れるようにした。第2の気体ストリームを、側管を通して流れるようにした。衝撃式粉砕機を出るHPMCを、この第2の気体ストリームと乾燥させるために接触させた。第3の気体ストリームを冷却し、温度制御のために使用した。制御操作を、それぞれの気体ストリーム量の制御を可能にする滑弁により行った。同時に、天然ガスバーナー及び冷水を冷却剤として使用する気体冷却系を介して、この気体ストリームの温度を制御することは可能であった。気体流系は、国際特許出願第2012 / 138533号中、特に図1及びそれらの説明に詳細に記載される。気体流系の配置図は、国際特許出願第2012 / 138533号の表1に記載されたようなものであったが、BET法により測定される0.20 m<sup>2</sup> / g未満の比表面積を有するHPMC粒子を得るためのプロセスにおいて、異なる条件が適用されたことを除く。

【 0 0 5 3 】

本発明の実施例2における条件は、下の表1に列挙される。

【 0 0 5 4 】

得られたHPMC粒子をふるいにかけなかった。HPMC粒子を、80 ~ 85 の温度で55 ~ 65分間、HPMCの重量に基づいて、約0.2%の塩化水素気体で熱することにより部分的にそれらを脱重合して、4 ~ 6 mPa · sのHPMCを生成した。生成された部分的に脱重合されたHPMCは、29.2%のメトキシ基、6.3%のヒドロキシプロポキシ基、及び水中の2.0重量%溶液として20 で測定される、4.6 mPa · sの粘度を有した。

【 0 0 5 5 】

【表 1】

表 1

研削前のHPMC湿潤 [%]	7 3	10
研削前のHPMC温度 [°C]	2 4	
水温 [°C]	5	
合計の気体ストリーム [ $\text{m}^3/\text{時}$ ]	1 0 2 8	
側管を通過する気体ストリーム [ $\text{m}^3/\text{時}$ ]	7 5 2	
粉砕機を通過する気体ストリーム [ $\text{m}^3/\text{時}$ ]	2 7 5	
冷却された気体流 [ $\text{m}^3/\text{時}$ ]	4 6 3	
乾燥重量に基づく、HPMCの処理量 [ $\text{kg}/\text{時}$ ]	2 0	
粉砕機を通過する気体／粉砕機内のHPMC [ $\text{m}^3/\text{kg}$ ]	1 4	
側管を通過する気体／粉砕機内のHPMC [ $\text{m}^3/\text{kg}$ ]	3 8	
粉砕機の円周速度 [ $\text{m}/\text{秒}$ ]	8 7	20
バーナー後の熱された気体ストリームの温度及び側管内の気体ストリームの温度 [°C]	1 3 7	
粉砕機前の気体ストリームの温度 [°C]	2 5	
側管内の温度と粉砕機前の気体ストリーム内の温度との差	1 1 2	
粉砕機後の気体ストリームの温度 [°C]	5 4	
組み合わされた気体ストリームの温度 [°C]	1 0 6	
粉砕機後の気体ストリーム内の温度と組み合わされた気体ストリーム内の温度との差 [°C]	4 9	
ろ過前の気体ストリームの温度 [°C]	9 1	
送風機前の気体ストリームの温度 [°C]	3 4	
側管内の気体温度と粉砕機後の気体温度との差 [°C]	1 1 2	
最終湿潤 [%]	4. 0	

## 【 0 0 5 6 】

## 脱気時間の決定

全ての実施例及び比較例において、20%溶液を、以下の手順に従って調製した。

## 【 0 0 5 7 】

1 Lのビーカーの200 gの脱イオン水に、20 で50 gのHPMC（絶乾状態）を30秒で添加し、続いて20 で1.5時間、プロペラ攪拌器を使用して750 rpmで攪拌した。この溶液を、22 で20 mbarの真空オープン内に20時間置いた。10分毎に、ビーカーの底部に透明な溶液がどれだけ得られたかを、定規を使用してmmで記録し、それを、利用可能な溶液の完全な量と関連付けた。透明な溶液は、気泡の本質的な不在を示した。実質的な数の気泡の存在下では、この溶液は混濁した。

## 【 0 0 5 8 】

## 【表 2】

表 2

	比較例A	実施例 1	比較例B	実施例 2
比表面積、BET [ $\text{m}^2/\text{g}$ ]	0. 2 9	0. 1 2	0. 2 2	0. 0 9
4時間後の脱気 [%]	3 1	5 2	3 4	5 6
6時間後の脱気 [%]	4 3	6 7	5 0	7 1
8時間後の脱気 [%]	5 9	8 3	6 3	8 9
LEFI 50. 3 [ $\mu\text{m}$ ]	2 4 8	6 1 2	2 8 3	3 0 2
EQPC 50. 3 [ $\mu\text{m}$ ]	8 4	4 0 2	1 8 4	1 9 3
2%粘度 [ $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ]	5	5	5	5

## 【 0 0 5 9 】

表 2 の結果は、実施例 1 及び 2 の共に BET 法により測定される  $0. 20 \text{ m}^2/\text{g}$  未満の比表面積を有するセルロース誘導体を含む水溶液が、比較例 A 及び B の共に  $0. 20 \text{ m}^2/\text{g}$  超の比表面積を有するセルロース誘導体を含む水溶液よりも相当速い脱気時間を提

示することを示す。22で20mbarの真空オープン内に4時間置いた後、実施例1及び2の溶液の体積の50%超は、透明であったが、一方で比較例A及びBの溶液の体積の35%未満が、透明であった。比較例A及びBの溶液に関して、22で20mbarの真空オープン内に8時間置くことが、この溶液の体積の50%超を透明にするために必要であった。

#### 【0060】

実施例1及び2のHPMCは、非常に類似した比表面積及び類似の脱気挙動を有するが、それらは、異なる手法で生成され、実施例1及び2のHPMCの粒子の形態は非常に異なる。実施例1のHPMCの中央LEFI及びEQPCは、実施例2のHPMCの中央LEFI及びEQPCの約2倍高い。

10

#### 【0061】

比較例A及びBのHPMCは、 $0.20\text{ m}^2/\text{g}$ 超の比表面積を有する。それらは共に類似の脱気挙動を有するが、比較例Bの造粒されたHPMCの粒子は、かなり高い中央EQPCにより示されるように、比較例AのHPMC粒子よりもかなり厚い。

#### 【0062】

実施例2のHPMCの水溶液は、比較例BのHPMCの水溶液よりも相当速い脱気を示す。実施例2のHPMCは、 $0.20\text{ m}^2/\text{g}$ 未満の比表面積を有するが、一方で比較例BのHPMCは、 $0.20\text{ m}^2/\text{g}$ 超の比表面積を有する。実施例2及び比較例BのHPMCは、類似の中央LEFI及びEQPCを有する。このことは、セルロース誘導体の比表面積が、セルロース誘導体が液体希釈剤と混合された後のセルロース誘導体の脱気挙動の決定要素であることを示す。

20

(態様)

(態様1)

セルロース誘導体及び液体希釈剤の混合物を調製するためのプロセスであって、前記混合物が、前記セルロース誘導体及び前記液体希釈剤の合計重量に基づいて、少なくとも5重量パーセントの前記セルロース誘導体を含み、BET法により測定される $0.20\text{ m}^2/\text{g}$ 未満の比表面積を有するセルロース誘導体が提供され、前記比表面積を有する前記セルロース誘導体が、前記液体希釈剤と混合される、前記プロセス。

(態様2)

$0.04 \sim 0.16\text{ m}^2/\text{g}$ の比表面積を有するセルロース誘導体が提供される、態様1に記載の前記プロセス。

30

(態様3)

前記セルロース誘導体が、ASTM D2363-79(2006年に再承認)に従って、2重量%水溶液として20で測定される、 $1.2 \sim 200\text{ mPa}\cdot\text{s}$ の粘度を有する、態様1または2に記載の前記プロセス。

(態様4)

前記セルロース誘導体が、水性希釈剤と混合される、態様1～3のいずれか一項に記載の前記プロセス。

(態様5)

前記セルロース誘導体が、セルロースエーテルまたはセルロースエステルである、態様1～4のいずれか一項に記載の前記プロセス。

40

(態様6)

前記混合物が、泡消し剤の不在下で調製される、態様1～5のいずれか一項に記載の前記プロセス。

(態様7)

カプセルを製造するためのプロセスであって、態様1～6のいずれか一項に記載の前記プロセスに従って混合物を調製するステップと、前記混合物を浸漬ピンと接触させるステップと、を含む、前記プロセス。

(態様8)

剤形をコーティングするためのプロセスであって、態様1～6のいずれか一項に記載の

50

前記プロセスに従って混合物を調製する前記ステップと、前記混合物を前記剤形と接触させるステップと、を含む、前記プロセス。

( 態様 9 )

プロセスにおいて、セルロース誘導体及び液体希釈剤の混合物から取り込まれた空気を少なくとも部分的に除去するための時間を短縮する方法であって、

i ) セルロース誘導体を液体希釈剤と混合して、前記セルロース誘導体及び前記液体希釈剤の合計重量に基づいて、少なくとも 5 重量パーセントのセルロース誘導体を含む混合物を提供することであって、前記混合操作が、前記混合物中の空気の取り込みを生じさせる、提供するステップと、

i i ) 前記混合物を、大気圧または大気圧未満で静置させることにより、前記混合物中に取り込まれた空気の体積を低減するステップと、を含み、

取り込まれた空気を少なくとも部分的に除去するための時間が、前記混合物を調製するために、BET法により測定される  $0.20 \text{ m}^2 / \text{g}$  未満の比表面積を有するセルロース誘導体を提供することにより低減される、前記方法。

( 態様 10 )

$0.04 \sim 0.16 \text{ m}^2 / \text{g}$  の比表面積を有するセルロース誘導体が提供される、態様 9 に記載の前記方法。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
**C 0 8 B 15/08 (2006.01)** C 0 8 B 15/08

(74)代理人 100128495

弁理士 出野 知

(74)代理人 100147212

弁理士 小林 直樹

(72)発明者 ベッティーナ・ホルザー

ドイツ連邦共和国 ヴァルスローデ 2 9 6 6 4 ベートーヴェンストラッセ 2 3 アー

(72)発明者 アレクサンドラ・ヒルド

ドイツ連邦共和国 ゴルタウ 2 9 6 1 4 ドリュロー 7

(72)発明者 ヨーグ・トイエルカウフ

アメリカ合衆国 テキサス州 7 7 5 6 6 レイク・ジャクソン プラム・サークル 2 0 3

(72)発明者 ユルゲン・ハーマンズ

ドイツ連邦共和国 ノッテンスドルフ 2 1 6 4 0 オブ・デ・ルスト 1 4

審査官 石川 麻紀子

(56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 0 0 8 7 1 ( J P , A )

特開平 0 6 - 0 3 8 7 3 0 ( J P , A )

特許第 4 0 6 2 4 3 6 ( J P , B 2 )

特開 2 0 1 2 - 1 0 2 2 5 0 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 8 / 1 4 9 8 9 4 ( W O , A 1 )

特開 2 0 1 1 - 0 0 1 5 4 7 ( J P , A )

特開 2 0 0 9 - 2 4 2 5 9 2 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

B 0 1 J 1 3 / 0 0

A 6 1 K 9 / 4 8

A 6 1 K 4 7 / 3 8

C 0 8 B 3 / 2 6

C 0 8 B 1 1 / 2 2

C 0 8 B 1 5 / 0 8