

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6549789号
(P6549789)

(45) 発行日 令和1年7月24日(2019.7.24)

(24) 登録日 令和1年7月5日(2019.7.5)

(51) Int. Cl.		F I	
C08L	1/26	(2006.01)	C O 8 L 1/26
A61K	9/62	(2006.01)	A 6 1 K 9/62
A61K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A61K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
B05D	7/24	(2006.01)	B O 5 D 7/24
			3 0 3 A
請求項の数 10 (全 26 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2018-512147 (P2018-512147)	(73) 特許権者	502141050
(86) (22) 出願日	平成28年9月12日 (2016.9.12)		ダウ グローバル テクノロジーズ エル
(65) 公表番号	特表2018-536723 (P2018-536723A)		エルシー
(43) 公表日	平成30年12月13日 (2018.12.13)		アメリカ合衆国 ミシガン州 48674
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/051244		, ミッドランド, ダウ センター 204
(87) 国際公開番号	W02017/048618		0
(87) 国際公開日	平成29年3月23日 (2017.3.23)	(74) 代理人	100099759
審査請求日	平成30年3月5日 (2018.3.5)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	62/219, 257	(74) 代理人	100123582
(32) 優先日	平成27年9月16日 (2015.9.16)		弁理士 三橋 真二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100128495
早期審査対象出願			弁理士 出野 知
		(74) 代理人	100093665
			弁理士 蛭谷 厚志
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 水再分散性ポリマー粉末

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水再分散性ポリマー粉末であって、
前記ポリマーが、(i)式 - C(O) - R - COOAの基、または(ii)一価の脂肪族アシル基と式 - C(O) - R - COOAの基との組み合わせを含み、式中、Rが二価の脂肪族または芳香族炭化水素基であり、Aが水素または陽イオンである、少なくとも1つのエステル化セルロースエーテルであり、

前記ポリマー粉末が、前記エステル化セルロースエーテル(複数可)の重量に基づいて、0.05~20パーセントの、脂肪酸の少なくとも1つの塩を含み、

前記水再分散性ポリマー粉末が噴霧乾燥されている、水再分散性ポリマー粉末。

10

【請求項 2】

前記エステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0.5~10パーセントの、飽和または不飽和脂肪酸のアンモニウム、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩を含む、請求項1に記載の水再分散性ポリマー粉末。

【請求項 3】

前記脂肪酸の塩が、ステアリン酸またはオレイン酸のアンモニウム、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩である、請求項1または2に記載の水再分散性ポリマー粉末。

【請求項 4】

前記エステル化セルロースエーテルが、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項1~3のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末。

20

【請求項 5】

粉末粒子の中央粒子サイズ D_{n50} が、最大 5 マイクロメートルであり、かかる中央粒子サイズ D_{n50} が、前記粉末粒子の個数分布に基づく 50 パーセントがより小さい等価直径を有し、個数分布に基づく 50 パーセントがより大きな等価直径を有するサイズである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末。

【請求項 6】

(i) 前記式 - C (O) - R - C O O A の基、または (i i) 一価の脂肪族アシル基と前記式 - C (O) - R - C O O A の基との組み合わせを含み、式中、R が二価の脂肪族または芳香族炭化水素基であり、A が水素または陽イオンである、少なくとも 1 つのエステル化セルロースエーテルを、水性希釈剤の存在下で磨砕するステップと、

前記エステル化セルロースエーテルの前記磨砕前、磨砕中、または磨砕後に、脂肪酸塩のパーセンテージが、前記エステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0.05 ~ 20 パーセントの、脂肪酸の少なくとも 1 つの塩及び任意に 1 つ以上の補助剤を、前記エステル化セルロースエーテルと配合するステップと、

生成された水性組成物を噴霧乾燥に供するステップと、を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末を生成するためのプロセス。

【請求項 7】

a) (i) 前記式 - C (O) - R - C O O A の基、または (i i) 一価の脂肪族アシル基と前記式 - C (O) - R - C O O A の基との組み合わせを含み、式中、R が二価の脂肪族または芳香族炭化水素基であり、A が水素または陽イオンである、少なくとも 1 つのエステル化セルロースエーテルを溶解するステップと、

b) 水性希釈剤中で前記溶解エステル化セルロースエーテルを乳化するステップと、前記水性希釈剤中で前記溶解エステル化セルロースエーテルの前記乳化ステップ前、乳化ステップ中、または乳化ステップ後に、c) 前記エステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0.05 ~ 20 パーセントの脂肪酸の塩、及び任意に d) 1 つ以上の補助剤を添加するステップと、

乳剤を冷却して、水性分散体を形成するステップと、生成された水性組成物を噴霧乾燥に供するステップと、を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末を生成するためのプロセス。

【請求項 8】

a) (i) 前記式 - C (O) - R - C O O A の基、または (i i) 一価の脂肪族アシル基と前記式 - C (O) - R - C O O A の基との組み合わせを含み、式中、R が二価の脂肪族または芳香族炭化水素基であり、A が水素または陽イオンである、分散された粒子の少なくとも 1 つのエステル化セルロースエーテルと、

b) 前記分散されたエステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0.05 ~ 20 パーセントの、脂肪酸の少なくとも 1 つの塩と、を含む、水性組成物を提供するステップと、

前記水性組成物を噴霧乾燥に供するステップと、を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末を生成するためのプロセス。

【請求項 9】

剤形をコーティングするためのプロセスであって、水中で請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末を分散するステップと、

膜形成助剤及び任意の補助剤を添加して、水性コーティング組成物を形成するステップと、

剤形を前記水性コーティング組成物でコーティングするステップと、を含む、プロセス。

【請求項 10】

カプセル殻を生成するためのプロセスであって、水中で請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末を分散するステッ

10

20

30

40

50

プト、

膜形成助剤及び任意の補助剤を添加して、水性組成物を形成するステップと、
前記水性組成物の温度よりも高い温度まで成形ピンを予熱するステップと、
前記予熱した成形ピンを前記水性組成物に浸漬するステップと、
前記成形ピンを前記水性組成物から引き抜くことにより、前記成形ピン上で膜を形成するステップと、
前記成形ピン上で前記膜を乾燥させるステップと、を含む、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、エステル化セルロースエーテルに基づいて水再分散性ポリマー粉末及び水再分散性ポリマー粉末を生成するためのプロセスに関する。

【0002】

導入

セルロースエーテルのエステル、それらの使用、及びそれらを調製するためのプロセスが、当該技術分野において一般的に知られている。セルロースエーテル-エステルの既知の生成方法は、例えば、米国特許第4,226,981号及び同第4,365,060号に記載されるように、セルロースエーテルを脂肪族モノカルボン酸無水物もしくはジカルボン酸無水物、またはこれらの組み合わせと反応させることを含む。

【0003】

様々な既知のエステル化セルロースエーテルは、フタル酸メチルセルロース(MCP)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCP)、コハク酸メチルセルロース(MCS)、または酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCAS)等、医薬剤形用の腸溶性ポリマーとして有用である。エステル化セルロースエーテルは、錠剤、微粒子、またはカプセル剤等の剤形をコーティングするために使用される。腸溶性ポリマーは、酸性環境において薬物を不活性化もしくは分解から保護するか、または薬物による胃の刺激を阻止するが、そこに含まれる薬物を放出するために腸管に溶解する。米国特許第4,365,060号は、優れた腸溶挙動を有すると言われる腸溶カプセルを開示する。

【0004】

腸溶コーティングまたはカプセル剤は、エステル化セルロースエーテルを含む有機または水性組成物から調製され得る。しかしながら、有機溶媒は、しばしば、薬学的または栄養的使用にとって望ましくない。一方、エステル化セルロースエーテルは、限られた水溶性を有するだけである。

【0005】

公開された日本特許出願第JP7070203A号は、ヒドロキシカルボン酸型のセルロース誘導体が水中に拡散され、7ミクロン未満、特に5ミクロン未満の平均粒子サイズを有するセルロース誘導体を生成するための特定のデザインを有する粉碎機によって粉碎されるプロセスを開示する。残念ながら、そのような様式で粉碎されているヒドロキシカルボン酸タイプセルロース誘導体は、延長期間にわたって保存され得る安定した分散体を形成しない。

【0006】

欧州特許公開第EP 0 648 487号は、5~15重量%の、HPMCASまたはHPMCP等の腸溶コーティング基剤を含む水性分散体を開示する。水性分散体は、HPMCASまたはHPMCPの重量に基づいて、15~40重量%のクエン酸トリエチルまたはトリアセチン等の可塑剤、及び0.1~10重量%のアルキル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、またはオレイン酸ナトリウムまたはソルビン酸カリウム脂肪酸等の脂肪酸のナトリウムもしくはカリウム塩をさらに含む。

【0007】

米国特許第4,462,839号は、腸溶コーティングとして酢酸フタル酸セルロース

10

20

30

40

50

の使用を開示している。特許は、酢酸フタル酸セルロースの水性分散体が安定しないことを教示する。水中で分散されたものよりも乾燥粉末形態で酢酸フタル酸セルロース粒子を有することが望ましくあり得る。乾燥粉末が化学的に安定しているだけでなく、水性分散体よりも出荷するのにかなり容易、かつより費用がかかり得ない。しかしながら、米国特許は、元の粒子サイズ範囲に近い水中の再構成であり得る、水性分散体の乾燥粉末への変換が簡単なことではないことを教示する。水が任意の方法によって蒸発される場合、粒子は、融合し、連続薄膜を形成する。一旦粒子が融合すると、融合した粒子が、分散体の状態であるようなサブミクロン球サイズに分離し、復元させ得る既知の方法はない。この問題を解決するために、米国特許は、酢酸フタル酸セルロースの新たに調製された水性分散体を提供することと、水中で容易に分散するポリマー粉末を生成するために乾燥噴霧中に、粒子の融合を最小限にするために、リン酸三ナトリウム、三カリウム、または三アンモニウム等のリン酸塩を添加することと、を教示する。残念ながら、新たに調製された分散体、または酢酸フタル酸セルロース粉末を再分散する際に得られた分散体は、17~18重量%のポリマーのみを含有する。

10

【0008】

米国特許第5,837,291号は、有機溶媒中にポリマーを溶解することによって、または水性ラテックスが長い時間かかる場合にそれを適応することによって、コーティング応用のために腸溶性ポリマーを用いることを教示する。実際には、約15~18重量%の腸溶性コーティングポリマーのみを含むコーティング組成物を噴霧する場合、所望の量の腸溶性ポリマーを剤形に適用するために非常に長時間を要する。さらに、大量の有機溶媒または水を蒸発させるには、多くの時間及びエネルギーを要する。この問題を解決するために、米国特許第5,837,291号は、液体可塑剤を噴霧しつつ、本質的に微粉重合体からなる非溶媒腸溶性コーティング剤で固形剤形をコーティングする方法を開示している。しかしながら、この方法は、複数のノズルが装備された複雑な噴霧デバイスを必要とする。この複雑性を考慮して、コーティング応用のための水性分散体の使用が、依然として最適な方法である。

20

【0009】

先行技術の上述の不利点を考慮して、水再分散性ポリマー粉末を提供するために本発明の目的であり、ポリマーがエステル化セルロースエーテルである。少なくとも20重量%の濃度で安定した分散体を提供するために、水中で再分散され得る水再分散性ポリマー粉末を提供するために本発明の好ましい目的である。分散されたポリマー粒子の粒子サイズ分布が、水再分散性ポリマー粉末が生成された分散体においてポリマー粒子の粒子サイズ分布と同様のまたはさらに本質的に同じであるように、水再分散性ポリマー粉末を提供するために本発明の別の好ましい目的である。

30

【発明の概要】**【0010】**

本発明の一態様は、水再分散性ポリマー粉末であり、該ポリマーは、(i)式-C(O)-R-COOAの基、または(ii)一価の脂肪族アシル基と式-C(O)-R-COOAの基との組み合わせを含み、式中、Rが二価の脂肪族または芳香族炭化水素基であり、Aが水素または陽イオンである、少なくとも1つのエステル化セルロースエーテルであり、

40

ポリマー粉末は、エステル化セルロースエーテル(複数可)の重量に基づいて、0.05~20パーセントの、脂肪酸の少なくとも1つの塩を含む。

【0011】

本発明の別の態様は、上述の水再分散性ポリマー粉末を生成するためのプロセスであり、本プロセスは、少なくとも1つの上述のエステル化セルロースエーテルを、水性希釈剤の存在下で磨砕するステップと、エステル化セルロースエーテルの磨砕前、磨砕中、または磨砕後に、脂肪酸塩のパーセンテージが、エステル化セルロースエーテル重量に基づいて、0.05~20パーセントの、脂肪酸の少なくとも1つの塩及び任意に1つ以上の補助剤を、エステル化セルロースエーテルと配合するステップと、生成された水性組成物

50

を噴霧乾燥に供するステップと、を含む。

【0012】

本発明のさらに別の態様は、上述の水再分散性ポリマー粉末を生成するためのプロセスであり、本プロセスは、a)少なくとも1つの上述のエステル化セルロースエーテルを溶解するステップと、b)水性希釈剤中で溶解したエステル化セルロースエーテルを乳化するステップと、水性希釈剤中で溶解したエステル化セルロースエーテルの乳化前、乳化中、または乳化後に、c)エステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0.05~20パーセントの脂肪酸の塩、及び任意にd)1つ以上の補助剤を添加するステップと、乳剤を冷却して、水性分散体を形成するステップと、生成された水性組成物を噴霧乾燥に供するステップと、を含む。

10

【0013】

本発明のさらに別の態様は、上述の水再分散性ポリマー粉末を生成するためのプロセスであり、本プロセスは、a)分散された粒子の少なくとも1つの上述のエステル化セルロースエーテルと、b)分散されたエステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0.05~20パーセントの、脂肪酸の少なくとも1つの塩と、を含む、水性組成物を提供するステップと、水性組成物を噴霧乾燥に供するステップと、を含む。

【0014】

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、水中で上述の水再分散性ポリマー粉末を分散するステップと、膜形成助剤及び任意に補助剤を添加して、水性コーティング組成物を形成するステップと、剤形を水性コーティング組成物でコーティングするステップと、を含む。

20

【0015】

本発明のさらに別の態様は、カプセル殻を生成するためのプロセスであり、本プロセスは、水中で上述の水再分散性ポリマー粉末を分散するステップと、膜形成助剤及び任意に補助剤を添加して、水性組成物を形成するステップと、水性組成物の温度よりも高い温度まで成形ピンを予熱するステップと、予熱した成形ピンを水性組成物に浸漬するステップと、当該ピンを当該水性組成物から引き抜くことにより、当該成形ピン上で膜を形成するステップと、成形ピン上で膜を乾燥させるステップと、を含む。

【発明を実施するための形態】

【0016】

驚くべきことには、水再分散性ポリマー粉末の生成方法は、ポリマーが以下により詳細に記載されるように、少なくとも1つのエステル化セルロースエーテルであることが見出されている。

30

【0017】

水再分散性ポリマー粉末は、対応する水性分散体と比較して、非常に有利である。乾燥粉末は化学的に安定しており、対応する水性分散体よりも保存時間及び保存温度によってそれほど影響を受けない。また、それは、微生物汚染の影響を受けない。さらに、水性分散体よりも水再分散性ポリマー粉末を出荷するのにかなり容易、かつより費用がかからない。

【0018】

驚くべきことには、水再分散性ポリマー粉末は、噴霧乾燥によって生成され得、驚くべきことには、水再分散性ポリマー粉末の粒子は、有意な度合いを融合せず、連続薄膜を形成しない。水再分散性ポリマー粉末は、単に攪拌または振とうすることによって容易に再分散され得る。

40

【0019】

本発明の水再分散性ポリマー粉末の基盤となるエステル化セルロースエーテルは、本発明の文脈において無水グルコース単位として表される、-1,4グリコシド結合したD-グルコピラノース繰り返し単位を有するセルロース骨格を有する。エステル化セルロースエーテルは、好ましくは、エステル化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。これは、エステル化セルロ

50

ースエーテルにおいて、無水グルコース単位のヒドロキシル基の少なくとも一部が、アルコキシル基もしくはヒドロキシアルコキシル基、またはアルコキシル基とヒドロキシアルコキシル基との組み合わせにより置換されていることを意味する。ヒドロキシアルコキシル基は、典型的には、ヒドロキシメトキシル、ヒドロキシエトキシル、及び/またはヒドロキシプロポキシル基である。ヒドロキシエトキシル及び/またはヒドロキシプロポキシル基が好ましい。典型的には、ヒドロキシアルコキシル基の1種または2種がエステル化セルロースエーテルに存在する。好ましくは、単一種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基が存在する。アルコキシル基は、典型的には、メトキシル、エトキシル、及び/またはプロポキシル基である。メトキシル基が好ましい。上記で定義されたエステル化セルロースエーテルの例は、エステル化メチルセルロース、エチルセルロース、及びプロピルセルロース等のエステル化アルキルセルロース、エステル化ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシブチルセルロース等のエステル化ヒドロキシアルキルセルロース、エステル化ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシメチ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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、及びヒドロキシブチルエチルセルロース等のエステル化ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、ならびにエステル化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等の2つ以上のヒドロキシアルキル基を有するものである。最も好ましくは、エステル化セルロースエーテルは、エステル化ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のエステル化ヒドロキシアルキルメチルセルロースである。

10

20

【0020】

ヒドロキシアルコキシル基による無水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、即ち、MS（ヒドロキシアルコキシル）によって表示される。MS（ヒドロキシアルコキシル）は、エステル化セルロースエーテルにおける無水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の間に、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ってさらにエーテル化され得ることを理解されたい。無水グルコース単位の同じ炭素原子位置に対する複数のその後のヒドロキシアルキル化エーテル化反応は側鎖を生み出し、その場合、複数のヒドロキシアルコキシル基がエーテル結合によって互いに共有結合しており、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している。

30

【0021】

故に、「ヒドロキシアルコキシル基」という用語は、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）の文脈において解釈されるべきであり、上に概説されるように、単一のヒドロキシアルコキシル基または側鎖を含み、2つ以上のヒドロキシアルコキシル単位は、エーテル結合によって互いに共有結合している。この定義内で、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両方のヒドロキシアルコキシル置換基が、MS（ヒドロキシアルコキシル）の決定に対して含まれる。エステル化セルロースエーテルは、一般に、少なくとも0.05、好ましくは少なくとも0.08、より好ましくは少なくとも0.12、最も好ましくは少なくとも0.15のモル置換を有する。モル置換度は、一般に、1.00以下、好ましくは0.90以下、より好ましくは0.70以下、最も好ましくは0.50以下である。

40

【0022】

無水グルコース1単位当たりの、メトキシル基等のアルコキシル基によって置換されたヒドロキシル基の平均数は、アルコキシル基の置換度、即ち、DS（アルコキシル）と表される。上記のDSの定義において、「アルコキシル基によって置換されたヒドロキシル基」という用語は、本発明内では、セルロース骨格の炭素原子に直接結合したアルキル化

50

ヒドロキシル基だけでなく、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包含するものとして解釈されるべきである。エステル化セルロースエーテルは、好ましくは、少なくとも1.0、より好ましくは少なくとも1.1、さらにより好ましくは少なくとも1.2、最も好ましくは少なくとも1.4、特に少なくとも1.6のDS(アルコキシル)を有する。DS(アルコキシル)は、好ましくは、2.5以下、より好ましくは2.4以下、さらにより好ましくは2.2以下、最も好ましくは2.05以下である。

【0023】

最も好ましくは、エステル化セルロースエーテルは、DS(アルコキシル)について上に示した範囲内のDS(メトキシル)及びMS(ヒドロキシアルコキシル)について上に示した範囲内のMS(ヒドロキシプロポキシル)を有するエステル化ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

10

【0024】

本発明において利用されるエステル化セルロースエーテルは、(i)式-C(O)-R-COOAの基、または(ii)一価の脂肪族アシル基と式-C(O)-R-COOAとの組み合わせを有し、式中、Rが二価の脂肪族または芳香族炭化水素基であり、Aが水素または陽イオンである。陽イオンは、好ましくは、NH₄⁺等のアンモニウム陽イオン、またはナトリウムもしくはカリウムイオン等のアルカリ金属イオン、より好ましくはナトリウムイオンである。最も好ましくは、Aは、水素である。

【0025】

一価の脂肪族アシル基は、好ましくは、アセチル、プロピオニル、ならびにn-ブチリルもしくはi-ブチリル等のブチリルからなる群から選択される。

20

【0026】

式-C(O)-R-COOAの好ましい基は、-C(O)-CH₂-CH₂-COOHもしくは-C(O)-CH₂-CH₂-COO⁻Na⁺等の-C(O)-CH₂-CH₂-COOA、-C(O)-CH=CH-COOHもしくは-C(O)-CH=CH-COO⁻Na⁺等の-C(O)-CH=CH-COOA、または-C(O)-C₆H₄-COOHもしくは-C(O)-C₆H₄-COO⁻Na⁺等の-C(O)-C₆H₄-COOAである。

式-C(O)-C₆H₄-COOAの基において、カルボニル基及びカルボン酸基は、好ましくは、オルト位に配置される。

30

【0027】

エステル化セルロースエーテルにおいて、基-C(O)-R-COOAの中和度は、好ましくは0.4以下、より好ましくは0.3以下、さらにより好ましくは0.2以下、最も好ましくは0.1以下、及び特に0.05以下、またはさらに0.01以下である。中和度は、実質的にゼロ、または例えば、最大10⁻³またはさらに最大10⁻⁴であるようなそれをわずかに上回り得る。本明細書に使用される「中和度」という用語は、脱プロトン化カルボン酸基の、脱プロトン化及びプロトン化カルボン酸基の合計に対する比率を定義する、即ち、

中和度 = [-C(O)-R-COO⁻] / [-C(O)-R-COO⁻ + -C(O)-R-COOH]。

40

【0028】

好ましいエステル化セルロースエーテルは、

i) HPMCYであり、式中、HPMCは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、XはA(アセテート)であるか、もしくはXはB(ブチラート)であるか、もしくはXはPr(プロピオナート)であり、YはS(サクシネート)であるか、もしくはYはP(フタレート)であるか、もしくはYはM(マレアート)であり、例えば酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCA_P)、酢酸マレイン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCA_M)、もしくは酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCA_S)、または

50

i i) フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMCP)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルセルロース (HPCAS)、プロピオン酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HBMCPRS)、プロピオン酸コハク酸ヒドロキシエチルヒドロキシプロピルセルロース (HEHPCPRS)、及び酢酸コハク酸メチルセルロース (MCAS) である。

【0029】

酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMCAS) は、最も好ましいエステル化セルロースエーテルである。

【0030】

エステル化セルロースエーテルは、一般に、1.75以下、好ましくは1.50以下、より好ましくは1.25以下、最も好ましくは1.00以下、またはさらに0.65以下の、アセチル、プロピオニル、またはブチリル基等の一価の脂肪族アシル基の置換度を有する。一価の脂肪族アシル基の置換度は、ゼロであり得るが、好ましくは、少なくとも0.05、より好ましくは少なくとも0.10、最も好ましくは少なくとも0.20である。

10

【0031】

エステル化セルロースエーテルは、一般に、少なくとも0.05、好ましくは少なくとも0.10の、スクシノイル等の式 - C(O) - R - COOA の基の置換度を有する。式 - C(O) - R - COOA の基の置換度は、一般に、最大1.6、好ましくは最大1.30、より好ましくは最大1.00、最も好ましくは最大0.70、またはさらに最大0.60である。

20

【0032】

i) 一価の脂肪族アシル基の置換度と、ii) 式 - C(O) - R - COOA の基の置換度との合計は、一般に、少なくとも0.05、好ましくは少なくとも0.10、より好ましくは少なくとも0.20、最も好ましくは少なくとも0.30、特に少なくとも0.40である。記述された合計は、一般に、2.0以下、好ましくは1.4以下、より好ましくは1.15以下、最も好ましくは1.10以下、特に1.00以下である。

【0033】

アセテート及びスクシネートエステル基の含有量は、“Hypromellose Acetate Succinate”, United States Pharmacopeia and National Formulary, NF 29, pp. 1548 - 1550 に従って決定される。報告された値は揮発性物質について補正される(上記のHPMCASモノグラフのセクション「乾燥減量(loss on drying)」に記載されているように決定される)。本方法は、プロピオニル、ブチリル、フタリル、及び他のエステル基の含有量を決定するために類似の手法で使用してよい。

30

【0034】

エステル化セルロースエーテルにおけるエーテル基の含有量は、“Hypromellose”, United States Pharmacopeia and National Formulary, USP 35, pp 3467 - 3469 に記載されているものと同じ手法で決定される。

40

【0035】

上記の分析によって得られたエーテル及びエステル基の含有量は、以下の式に従って個々の置換基のDS及びMS値に変換される。その式は、他のセルロースエーテルエステルの置換基のDS及びMSを決定するために類似の手法で使用してよい。

【0036】

【数1】

セルロース骨格 (%)

$$\begin{aligned}
 &= 100 - \left(\% \text{MeO} * \frac{M(\text{OCH}_3) - M(\text{OH})}{M(\text{OCH}_3)} \right) \\
 &\quad - \left(\% \text{HPO} * \frac{M(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3) - M(\text{OH})}{M(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)} \right) \\
 &\quad - \left(\begin{array}{l} \text{アセチル} \\ (\%) \end{array} * \frac{M(\text{COCH}_3) - M(\text{H})}{M(\text{COCH}_3)} \right) \\
 &\quad - \left(\begin{array}{l} \text{スクシノイル} \\ (\%) \end{array} * \frac{M(\text{COC}_2\text{H}_4\text{COOH}) - M(\text{H})}{M(\text{COC}_2\text{H}_4\text{COOH})} \right)
 \end{aligned}$$

10

【0037】

【数2】

$$\text{DS}(\text{Me}) = \frac{\frac{\% \text{MeO}}{M(\text{OCH}_3)}}{\frac{\text{セルロース骨格} (\%)}{M(\text{AGU})}}$$

20

【0038】

【数3】

$$\text{MS}(\text{HP}) = \frac{\frac{\% \text{HPO}}{M(\text{HPO})}}{\frac{\text{セルロース骨格} (\%)}{M(\text{AGU})}}$$

30

【0039】

【数4】

$$\text{DS} (\text{アセチル}) = \frac{\frac{\text{アセチル} (\%)}{M (\text{アセチル})}}{\frac{\text{セルロース骨格} (\%)}{M(\text{AGU})}}$$

40

【0040】

【数5】

$$DS \text{ (スクシノイル)} = \frac{\frac{\text{スクシノイル (\%)}}{M \text{ (スクシノイル)}}}{\frac{\text{セルロース骨格 (\%)}}{M(AGU)}}$$

【0041】

10

【数6】

$$\begin{aligned} M(\text{MeO}) = M(\text{OCH}_3) &= 31.03 \text{ Da} & M(\text{HPO}) = M(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3) &= 75.09 \text{ Da} \\ M(\text{アセチル}) = M(\text{COCH}_3) & & M(\text{スクシノイル}) = M(\text{COC}_2\text{H}_4\text{COOH}) & \\ & = 43.04 \text{ Da} & & = 101.08 \text{ Da} \\ M(\text{AGU}) &= 162.14 \text{ Da} & M(\text{OH}) &= 17.008 \text{ Da} & M(\text{H}) &= 1.008 \text{ Da} \end{aligned}$$

【0042】

慣例により、重量パーセントは、全ての置換基を含むセルロース繰り返し単位の総重量を基準とする平均重量百分率である。メトキシル基の含有量は、メトキシル基（即ち、 $-\text{OCH}_3$ ）の質量に基づいて報告される。ヒドロキシアルコキシル基の含有量は、ヒドロキシプロポキシル（即ち、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$ ）等のヒドロキシアルコキシル基（即ち、 $-\text{O}-\text{アルキレン}-\text{OH}$ ）の質量に基づいて報告される。一価の脂肪族アシル基の含有量は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_1$ （式中、 R_1 は、アセチル（ $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ ）等の一価脂肪族基である）の質量に基づいて報告される。式 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}-\text{COOH}$ の基の含有量は、この基の質量、例えばスクシノイル基（即ち、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ）の質量に基づいて報告される。

20

【0043】

エステル化セルロースエーテルは、一般に、“Hypr omellose Acetate Succinate, United States Pharmacopia and National Formulary, NF 29, pp. 1548-1550”に従って、20の0.43重量%のNaOH水溶液中でエステル化セルロースエーテルの2.0重量パーセント溶液として測定される、少なくとも $1.2 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 、好ましくは最小 $1.8 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 、より好ましくは少なくとも最小 $2.4 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 、一般に、 $200 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下、好ましくは $100 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下、より好ましくは $50 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下、最も好ましくは $30 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下の粘度を有する。

30

【0044】

水再分散性ポリマー粉末は、分散されたエステル化セルロースエーテルの質量に基づいて、0.05~20パーセントの、脂肪酸の少なくとも1つの塩をさらに含む。脂肪酸の塩（複数可）の総量は、エステル化セルロースエーテル（複数可）の総質量に基づいて、少なくとも0.1パーセント、より好ましくは少なくとも0.3パーセント、さらにより好ましくは少なくとも0.5パーセント、最も好ましくは少なくとも0.8パーセント、特に少なくとも1.0パーセントである。脂肪酸の塩（複数可）の総量は、エステル化セルロースエーテル（複数可）の総質量に基づいて、最大15パーセント、より好ましくは最大12パーセント、さらにより好ましくは最大10パーセントもしくは8パーセント、最も好ましくは最大6.0パーセント、またはさらに最大5.0パーセントである。

40

【0045】

好ましい脂肪酸塩は、アンモニウム、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩である。好ましいアンモニウムイオンは、 NH_4^+ である。好ましいアルカリ金属イオンは、ナトリウムまたはカリウムイオンである。好ましいアルカリ土類金属イオンは、カルシウムイオンである。脂肪酸は、飽和または不飽和であり得る。例示的な飽和脂肪酸は、カプリ

50

ル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、及びセロチン酸である。不飽和脂肪酸は、モノ -、ジ -、またはトリ不飽和脂肪酸であり得、モノ - 不飽和及びジ - 飽和脂肪酸が好ましい。例示的なモノ - 不飽和脂肪酸は、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、及びバクセン酸である。例示的なジ - 不飽和脂肪酸は、リノール酸及びリノエライジン酸である。ステアリン酸またはオレイン酸のアンモニウム塩、アルカリ金属塩、及びアルカリ土類金属塩、特に上述されるそれらの塩が最も好ましい。

【 0 0 4 6 】

任意に、水再分散性ポリマー粉末はまた、エステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0.01 ~ 10パーセントの、硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤も含む。硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤（複数可）の総量は、エステル化セルロースエーテル（複数可）の総重量に基づいて、存在する場合、好ましくは少なくとも0.02パーセント、より好ましくは少なくとも0.05パーセント、最も好ましくは少なくとも0.1パーセント、特に少なくとも0.2パーセントである。硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤（複数可）の総量は、エステル化セルロースエーテル（複数可）の総重量に基づいて、最大7パーセント、より好ましくは最大5パーセント、最も好ましくは最大3パーセント、特に最大1.5パーセントである。

【 0 0 4 7 】

硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤のアンモニウム、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩が好ましい。陰イオン性界面活性剤は、1つ以上、好ましくは1つまたは2つの硫酸基またはスルホン酸基を有し得る。好ましいアンモニウムイオンは、 NH_4^+ である。好ましいアルカリ金属イオンは、ナトリウムまたはカリウムイオンである。好ましいアルカリ土類金属イオンは、カルシウムイオンである。好ましくは、陰イオン性界面活性剤は、1つ以上、好ましくは1つまたは2つのアルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキル基を含む。好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキル基は、それぞれ独立して、4 ~ 12個の炭素原子、より好ましくは6 ~ 8個の炭素原子を含む。この界面活性剤中のアルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキル基（複数可）における炭素原子の総数は、好ましくは8 ~ 24、より好ましくは12 ~ 16である。これらの基は、分岐または直鎖であり得る。硫酸基またはスルホン酸基を含む好ましい陰イオン性界面活性剤は、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸カリウム、ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）、もしくはまたはラウレス硫酸ナトリウム（SLES）等のアルキル硫酸塩、またはドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム等のアルキルベンゼンスルホン酸塩、またはドデシルジフェニルエーテルジスルホン酸ナトリウム等のアルキルジフェニルオキシジスルホン酸塩である。硫酸基またはスルホン酸基を含むより好ましい陰イオン性界面活性剤は、ジアルキル、ジアルケニル、ジアルキニル、またはジシクロアルキルスルホサクシネートである。ジアルキルスルホサクシネート、特にジオクチルナトリウムスルホサクシネート（IUPAC名ナトリウム1,4-ビス(2-エチルヘキソキシ)-1,4-ジオキソブタン-2-スルホン酸塩）、ジオクチルカリウムスルホサクシネート、またはジオクチルカルシウムスルホサクシネートが、最も好ましい。

【 0 0 4 8 】

水再分散性ポリマー粉末の中央粒子サイズ D_{n50} は、典型的には、最大5マイクロメートル、より典型的には、最大4マイクロメートル、さらにより典型的には、最大3マイクロメートルである。水再分散性ポリマー粉末の中央粒子サイズ D_{n50} は、典型的には、0.3マイクロメートル以上、より典型的には、1.0マイクロメートル以上、最も典型的には、1.5マイクロメートル以上である。中央粒子サイズ D_{n50} は、粒子の50数パーセントがより小さい等価直径を有し、50数パーセントがより大きな等価直径を有する直径である。典型的には、 D_{n90} は、1.0マイクロメートル以上、より典型的には、2.0マイクロメートル以上、最も典型的には、4.0マイクロメートル以上、典型的には、最大12マイクロメートル、より典型的には、最大10マイクロメートル、最も

10

20

30

40

50

典型的には、最大7マイクロメートルである。D_n90は、粒子の90数パーセントがより小さい等価直径を有し、残りの10数パーセントがより大きな等価直径を有する直径である。等価粒子の直径は、所与の粒子の体積と同じ体積を有する球の直径である。平均粒子の直径は、典型的には、0.5マイクロメートル以上、より典型的には、1.0マイクロメートル以上、最も典型的には、2.0マイクロメートル以上、典型的には、最大8マイクロメートル、より典型的には、最大6マイクロメートル、最も典型的には、さらに最大4マイクロメートルである。平均粒子の直径は、数平均である。これらの粒子サイズは、水中での分散後に、エステル化セルロースエーテル粒子のサイズに関する。水中での分散後に、粒子サイズは、例えば、Beckman Coulter (California) から市販のBeckman Coulterレーザー回折粒子サイズ分析器を使用するレーザー回折粒子サイズ分析によって測定される。

10

【0049】

水再分散性ポリマー粉末は、a) 上述の分散された粒子の少なくとも1つのエステル化セルロースエーテルと、b) 分散されたエステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0.05~20パーセントの、脂肪酸の少なくとも1つの塩と、を含む、水性組成物を提供することと、水性組成物を噴霧乾燥に供することと、によって調製され得る。

【0050】

水性組成物は、水性希釈剤を含む。水性希釈剤は、水であり、任意に、少量の有機溶媒と混合される。水性希釈剤は、水及び有機溶媒の総重量に基づいて、好ましくは、50~100重量パーセント、より好ましくは65~100重量パーセント、最も好ましくは75~100重量パーセントの水と、好ましくは0~50重量パーセント、より好ましくは0~35重量パーセント、最も好ましくは0~25重量パーセントの有機溶媒とからなる。有用な有機溶媒は、酸素、窒素、または塩素等のハロゲンのような、1つ以上のヘテロ原子を有する極性有機溶媒である。より好ましい有機溶媒は、アルコール、例えば、グリセロール等の多官能性アルコール、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、またはn-プロパノール等の単官能性アルコール；テトラヒドロフラン等のエーテル、アセトン等のケトン；メチルエチルケトン、またはメチルイソブチルケトン；酢酸エチル等のアセテート；塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素；またはアセトニトリル等のニトリルである。好ましくは、水性組成物は、水性希釈剤として水のみを含む。水性希釈剤の量は、水性組成物の総重量に基づいて、典型的には、少なくとも50パーセント、より典型的には、少なくとも55パーセントである。水性希釈剤の量は、水性組成物の総重量に基づいて、典型的には、79パーセント以下、より典型的には、75パーセント以下である。

20

30

【0051】

a) 分散された粒子の少なくとも1つのエステル化セルロースエーテルと、b) 分散されたエステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0.05~20パーセントの、脂肪酸の少なくとも1つの塩と、を含む、水性組成物は、下述のように様々な方法によって調製され得る。しかしながら、エステル化セルロースエーテル、脂肪酸の塩、及び水性希釈剤を室温で単に物理的に配合することによる水性組成物の調製は、安定した分散体を調製する上で好適ではない。

40

【0052】

一実施形態では、水性組成物を生成するためのプロセスは、水性希釈剤の存在下で、少なくとも1つのエステル化セルロースエーテルを磨砕するステップと、エステル化セルロースエーテルの磨砕前、磨砕中、または磨砕後に、脂肪酸の塩、任意に硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤、及び任意に1つ以上のさらなる補助剤を、エステル化セルロースエーテルと配合するステップと、生成された水性組成物は、a) 分散されたエステル化セルロースエーテルの水性組成物の総重量に基づいて、概して、少なくとも20パーセント、b) 0.05~20パーセントの脂肪酸の塩、及び任意にc) 0.01~10パーセントの、硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤を含み、成分b) 及びc) のパーセンテージが、分散されたエステル化セルロースエーテルの重量に

50

基づくように、水性希釈剤、エステル化セルロースエーテル、脂肪酸の塩、任意に硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤、及び任意に1つ以上の補助剤の量を選択するステップと、を含む。脂肪酸の塩、任意に硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤、及び任意の補助剤は、好ましくは、水性希釈剤中でエステル化セルロースエーテルの磨砕前または磨砕中に添加される。脂肪酸の塩、硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤、及び任意の補助剤はまた、エステル化セルロースエーテルの磨砕後に添加することができるが、一般に、水性組成物を調製するために使用される少なくとも50パーセントの脂肪酸の塩は、エステル化セルロースエーテルの磨砕前または磨砕中に添加される。

【0053】

水性希釈剤の存在下で、最大5マイクロメートル、より典型的には、最大4マイクロメートル、さらにより典型的には、最大3マイクロメートルの中央粒子サイズ $D_n 50$ まで、エステル化セルロースエーテルを磨砕するために適している任意の磨砕デバイスを、使用することができる。好ましい磨砕デバイスは、媒体ミルまたはビーズミル等の湿式磨砕ユニットである。磨砕は、典型的には、少なくとも10、好ましくは少なくとも30の温度、及び典型的には、最大55、より典型的には、最大50の温度で行われる。最も好ましい磨砕温度は、37~55、特に40~55である。磨砕は、一般に、分散されたエステル化セルロースエーテル粒子の上述の中央粒子サイズ $D_n 50$ を達成するために十分な時間行われる。磨砕時間は、典型的には、60~180分である。

【0054】

別の実施形態では、水性組成物を生成するためのプロセスは、少なくとも1つのエステル化セルロースエーテルを溶融するステップと、水性希釈剤中で溶融エステル化セルロースエーテルを乳化するステップと、水性希釈剤中で溶融エステル化セルロースエーテルの乳化前、乳化中、または乳化後に、脂肪酸の塩、任意に硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤、及び任意に1つ以上の補助剤を添加するステップと、生成された水性組成物は、a)分散されたエステル化セルロースエーテルの水性組成物の総重量に基づいて、概して、少なくとも20パーセント、b)0.05~20パーセントの脂肪酸の塩、及び任意にc)0.01~10パーセントの、硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤を含み、成分b)及びc)のパーセンテージは、分散されたエステル化セルロースエーテルの重量に基づくように、水性希釈剤、エステル化セルロースエーテル、脂肪酸の塩、任意に硫酸基またはスルホン酸基を含む陰イオン性界面活性剤、及び任意に1つ以上の補助剤の量を選択するステップと、乳剤を冷却して、水性分散体を形成するステップと、を含む。プロセスのこの実施形態は、好ましくは、押出機内で行われる。あるいは、加圧バッチ式混練機は、本発明のこの実施形態を行うために使用することができる。プロセスを実行するために有用である一般的なプロセス条件及び装置は、米国特許第5,539,021号及び同第7,763,676号(これらの開示は、参照により本明細書で組み込まれる)において開示される。

【0055】

上述の水性組成物の生成後に、分散されたエステル化セルロースエーテル粒子は、一般に、最大5マイクロメートル、より典型的には、最大4マイクロメートル、さらにより典型的には、最大3マイクロメートルの中央粒子サイズ $D_n 50$ を有する。分散されたエステル化セルロースエーテル粒子の中央粒子サイズ $D_n 50$ は、典型的には、0.3マイクロメートル以上、より典型的には、1.0マイクロメートル以上、最も典型的には、1.5マイクロメートル以上である。中央粒子サイズ $D_n 50$ は、粒子の50数パーセントがより小さい等価直径を有し、50数パーセントがより大きな等価直径を有する直径である。典型的には、 $D_n 90$ は、1.0マイクロメートル以上、より典型的には、2.0マイクロメートル以上、最も典型的には、4.0マイクロメートル以上、典型的には、最大12マイクロメートル、より典型的には、最大10マイクロメートル、最も典型的には、最大7マイクロメートルである。 $D_n 90$ は、粒子の90数パーセントがより小さい等価直径を有し、残りの10数パーセントがより大きな等価直径を有する直径である。等価粒子

10

20

30

40

50

の直径は、所与の粒子の体積と同じ体積を有する球の直径である。平均粒子の直径は、典型的には、0.5マイクロメートル以上、より典型的には、1.0マイクロメートル以上、最も典型的には、2.0マイクロメートル以上、典型的には、最大8マイクロメートル、より典型的には、最大6マイクロメートル、最も典型的には、さらに最大4マイクロメートルである。平均粒子の直径は、数平均である。

【0056】

驚くべきことには、上述のプロセスによって、水性組成物は、調製され得、これは、水性組成物において分散された状態で、少なくとも20パーセント、好ましくは少なくとも25パーセント、より好ましくは少なくとも30パーセント、最も好ましくは少なくとも35パーセントのエステル化セルロースエーテル（複数可）を含む。水性組成物は、一般に、水性組成物において分散された状態で、最大40パーセントまたは場合によってはさらに最大43パーセントのエステル化セルロースエーテル（複数可）を含む。これらのパーセンテージは、組成物の総重量に基づいている。非常に高濃度の分散されたエステル化セルロースエーテル（複数可）の代わりに、水性組成物は、容易に噴霧乾燥することができるかなり低い粘度を有する。20 で測定された、水性組成物の見かけの粘度は、一般に、50 mPa・s以上、典型的には100 mPa・s以上である。20 で測定された、水性組成物の見かけの粘度は、一般に、5000 mPa・s以下、典型的には4000 mPa・s以下である。

10

【0057】

分散されたエステル化セルロースエーテル粒子を含む水性組成物の調製と噴霧乾燥との間に著しい処理手段がある。水性組成物は、膜形成助剤を含まない場合、それら自体の重量下で流動するその能力を失うことなく、少なくとも2週間、その好ましい実施形態では、さらに3カ月以上、最も好ましい実施形態では、さらに6カ月以上保存され得る。

20

【0058】

噴霧乾燥デバイスは、当該技術分野で既知である。好ましい噴霧乾燥デバイスは、Buchi Labortechnik AGからのMini Spray Dryer B-290、GEA Group AktiengesellschaftからのMobile MinorまたはProduction Minor等の従来の噴霧乾燥機である。好ましくは、空気または窒素等のガスは、噴霧乾燥のために使用される。噴霧乾燥デバイスの温度は、好ましくは100~300、より好ましくは150~220である。噴霧乾燥デバイスの出口温度、即ち、噴霧ノズル（複数可）の温度は、典型的には、50~200、より典型的には、70~110である。噴霧乾燥中、個々のポリマー粒子は、小凝集体において共にグループ化され得るが、粒子は、その後になって、水中で容易に再分散される。

30

【0059】

噴霧乾燥後に、本質的には、水再分散性ポリマー粉末の同じ粒子サイズ分布が、噴霧乾燥前に水性分散体等の場合達成されることは非常に驚くべきことである。理論によって拘束されることを望まないが、噴霧乾燥時に、脂肪酸の塩は、エステル化セルロースエーテル粒子の融合を防ぐまたは最小限に抑える。

【0060】

さらに、分散されたエステル化セルロースエーテル粒子を含む上述の水性組成物が、あまり十分に噴霧乾燥されず、操作の失敗をもたらし得る、噴霧乾燥ノズルの目詰まりを繰り返し得ることは非常に驚くべきことである。エステル化セルロースエーテルの水性分散体は、典型的には、相転移温度を示し、水性分散体の大幅なゲルのような粘度の増加をもたらす。エステル化セルロースエーテルが酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCAS）である場合、相転移は、典型的には、約30~40である。噴霧乾燥機の出口温度が、実質的には、HPMCASの相転移の出口温度を上回るが、十分でなく、噴霧乾燥ノズルの目詰まりの繰り返しを経験することが非常に驚くべきことである。

40

【0061】

50

さらに上述の水性組成物の噴霧乾燥時に、化学的にさらに安定しており、対応する水性分散体よりも保存時間及び保存温度によってそれほど影響を受けない、水再分散性ポリマー粉末が得られる。また、再分散性ポリマー粉末は、微生物汚染の影響を受けない。さらに、水性分散体よりも水再分散性ポリマー粉末を出荷するのにかなり容易、かつより費用がかからない。

【0062】

その使用の少し前に、水再分散性ポリマー粉末は、単に攪拌または振とうすることによって水中で容易に再分散され得る。冷却または加熱は、典型的には、必要ではない。水は、典型的には、室温を有し得る。通常、水中で水再分散性ポリマー粉末を再分散するには、わずか数分間、例えば、1～5分間で十分である。驚くべきことには、水中でのポリマー粉末の再分散時に、少なくとも20パーセント、好ましくは少なくとも25パーセント、より好ましくは少なくとも30パーセント、最も好ましくはさらに少なくとも35パーセントのエステル化セルロースエーテル（複数可）を含む、水性分散体が調製され得る。水性分散体は、一般に、分散された状態で、最大40パーセントまたは場合によってはさらに最大43パーセントのエステル化セルロースエーテル（複数可）を含む。これらのパーセンテージは、水性分散体の総重量に基づいている。数日間保存後でさえ、粒子凝集及び沈殿物は観察されない。水中の再分散されたポリマー粒子の粒子サイズ分布が、水再分散性ポリマー粉末が生成された元の分散体においてポリマー粒子の粒子サイズ分布と同様のまたはさらに本質的に同じである。

【0063】

本発明の別の態様では、本発明の水再分散性ポリマー粉末は、コーティングされた組成物を形成するために、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、ペッサリー、または移植可能な剤形をコーティングするために使用される。上述の水中で水再分散性ポリマー粉末を分散するステップと、膜形成助剤及び任意の補助剤を添加して、水性コーティング組成物を形成するステップと、剤形を水性コーティング組成物でコーティングするステップと、を含む、剤形をコーティングするためのプロセス。水性組成物は、薬物等の活性成分を含む場合、薬物層状化を達成することができ、即ち、剤形及びコーティング剤は、異なる最終使用のために及び/または異なる放出動力学を有する異なる活性成分を含んでもよい。コーティングは、例えば、既知の浸漬または噴霧プロセスによる、既知の様式で行われ得る。

【0064】

本発明のさらに別の態様では、本発明の水再分散性ポリマー粉末は、カプセル殻を生成するために使用される。カプセル殻を生成するためのプロセスは、水中で上述の水再分散性ポリマー粉末を分散するステップと、膜形成助剤及び任意に補助剤を添加して、水性組成物を形成するステップと、水性組成物の温度よりも高い温度まで成形ピンを予熱するステップと、予熱した成形ピンを水性組成物に浸漬するステップと、当該ピンを当該水性組成物から引き抜くことにより、当該成形ピン上で膜を形成するステップと、成形ピン上で膜を乾燥させるステップと、を含む。カプセル殻を調製するために使用され得る一般的なプロセス条件及び装置は、国際特許出願第WO2013/164122号及び同第WO2013/164121号（これらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる）において記載されている。

【0065】

「膜形成助剤」という用語は、コーティング剤またはカプセル殻、とりわけ、自立した凝集膜の形成を確実にし、カプセルの脆弱性を回避するために、硬カプセル殻の製造において従来使用される1つ以上の可塑剤、及び/または昇温での1つ以上の粘度エンハンサー、即ち、硬カプセル殻のコーティング目的または浸漬成形製造のために水性組成物を最適化するために従来使用される天然及び合成物質を含む。

【0066】

可塑化特性を示す膜形成助剤には、フタル酸エステル、例えば、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、及びフタル酸ジイソプロピル；クエン酸エステル、例えば、クエン酸ト

10

20

30

40

50

リエチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、及びクエン酸アセチルトリブチル；リン酸エステル、例えば、リン酸トリエチル、リン酸トリクレジル、及びリン酸トリフェニル；乳酸アルキル；グリセロールエステル；グリセロール及びグリセロールエステル、例えば、トリアセチンとしても知られているグリセロールトリアセテート；シヨ糖エステル；油及び脂肪酸エステル；ステアリン酸ブチル；セバシン酸ジブチル；酒石酸ジブチル；アジピン酸ジイソブチル、トリブチリン；プロピレングリコール；ならびにこれらの混合物が含まれる。

【 0 0 6 7 】

一実施形態では、膜形成助剤は、セルロースエーテル、例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、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（HPMC）、例えば、USP 30 - NF 25において定義されるようなHPMCタイプ2910、2906、及び/または2208；ゼラチン、プルラン、非腸溶性スターチ誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルスターチ；ポリビニルアセテート誘導体（PVAP）；ソルビタンモノエステル；ソルビタンポリオキシエチレンエステル；脂肪酸エステル；グリセロールポリエチレン、グリコールリシノレート；マクロゴールグリセリド；クエン酸トリエチル（TEC）；アセチルトリアルキルシトレート；グリセロールトリアセテート（トリアセチン）；タルク；及びこれらの混合物である。

10

【 0 0 6 8 】

膜形成助剤の量は、エステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、好ましくは最小5パーセント、より好ましくは少なくとも10パーセント、さらにより好ましくは少なくとも13パーセント、最も好ましくは少なくとも15パーセントである。膜形成助剤の量は、エステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、一般に、最大30パーセント、好ましくは最大25パーセント、さらにより好ましくは最大22パーセント、最も好ましくは最大20パーセントである。

20

【 0 0 6 9 】

剤形をコーティングするまたはカプセル剤を生成するために使用される水性組成物は、任意の成分、例えば、肥料、除草剤、殺虫剤等の活性成分、またはビタミン、ハーブもしくはミネラルサプリメントまたは薬物等の生物活性成分、または着色剤、色素、乳白剤、風味、もしくは呈味改善剤、抗酸化剤等の補助剤、またはこれらの任意の組み合わせ等をさらに含み得る。任意の成分は、好ましくは薬学的に許容される。これらの任意の成分の量は、典型的には、水性希釈剤を含まない水性組成物の成分の総重量の0～50パーセントである。典型的には、この量は、水性希釈剤を含まない水性組成物の成分の総重量の1パーセント以上、より典型的には、5パーセント以上、典型的には最大40パーセント、より典型的には、最大20パーセントである。

30

【 0 0 7 0 】

本発明の水再分散性ポリマー粉末は、剤形のコーティング、または腸溶性使用のためのカプセル殻の形成に関して特に有用であり、即ち、腸管に溶解されて、剤形またはカプセル中に含まれる薬物のような活性成分を放出するコーティングまたはカプセル殻である。

【実施例】

40

【 0 0 7 1 】

特に明記しない限り、全ての部及び百分率は重量による。実施例では、以下の試験手順が使用される。

【 0 0 7 2 】

酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCAS）の粘度

0.43重量%のNaOH水溶液中の2.0重量%のHPMCAS溶液を、“Hypr ome ll o s e A c e t a t e S u c c i n a t e , U n i t e d S t a t e s P h a r m a c o p i a a n d N a t i o n a l F o r m u l a r y , N F 2 9 , p p . 1 5 4 8 - 1 5 5 0 に記載されるように調製し、続いて、DIN 51562 - 1 : 1999 - 01 (January 1999) に従って、20 でウベローデ粘度

50

測定を行った。

【0073】

HPMCASのエーテル及びエステル基の含有量

HPMCASにおけるエーテル基の含有量は、“Hypr omellose”, United States Pharmacopeia and National Formulary, USP 35, pp 3467 - 3469に記載されているものと同じ手法で決定された。アセチル基(-CO-CH₃)でのエステル置換及びスクシノイル基(-CO-CH₂-CH₂-COOH)でのエステル置換は、Hypr omellose Acetate Succinate, United States Pharmacop ia and National Formulary, NF 29, pp. 1548 - 1550”に従って決定された。エステル置換について報告された値は、揮発性物質について補正された(上記のHPMCASモノグラフのセクション「乾燥減量(loss on drying)」に記載されているように決定される)。

10

【0074】

水性分散体におけるHPMCAS粒子サイズ測定

粒子サイズを測定するために、以下に記載されるように生成された1~2gの水性HPMCAS分散体を、20mlの精製水で希釈した。希釈した分散体の粒子サイズは、Beckman Coulter (California)から市販のBeckman Coulter LS 13 320レーザー回折粒子サイズ分析器を使用するレーザー回折粒子サイズ分析によって測定された。フラウンホーファ光学モデル、偏光強度回折散乱(PIDS)システム、及び超音波処理制御ユニットを有するユニバーサル液体モジュール(ULM)を使用した。超音波処理制御ユニットにおいて、HPMCAS分散体を、HPMCAS添加(約30秒間)及び粒子サイズ測定(約90秒間)の間、最大120秒間超音波処理に供した。粒子の数粒子サイズ分布は、下表1に列挙され、具体的には、数平均、ならびに値Dn10、Dn25、Dn50、Dn75、及びDn90である。Dnxは、粉末粒子のx数パーセントがより小さい等価直径を有し、残りの(100-x)数パーセントがより大きな等価直径を有する直径である。等価粒子の直径は、所与の粒子の体積と同じ体積を有する球の直径である。

20

【0075】

水中での再分散後に、水再分散性HPMCASポリマー粉末の粒子サイズ測定

以下の実施例に記載される、HPMCAS分散体を噴霧乾燥させることによって調製された水再分散性HPMCASポリマー粉末に、水を添加した。水の量は、水再分散性ポリマーHPMCAS粉末が生成された元のHPMCAS分散体と同じHPMCAS濃度を提供するために選択された。濃度を、下表1中に列挙する。

30

【0076】

1分間振とうすることによって、水を添加し、水中のHPMCAS粉末を分散させた。水中での再分散後に、水再分散性HPMCASポリマー粉末の粒子サイズは、水性分散体に対して上述のBeckman Coulter LS 13 320レーザー回折粒子サイズ分析器を使用するレーザー回折粒子サイズ分析によって測定された。さらに上の手順等の場合、HPMCAS粒子サイズを測定するために、1~2gの水性HPMCAS再分散体を、20mlの精製水で希釈した。

40

【0077】

実施例1及び2の水性HPMCAS分散体の見かけの粘度

HPMCASを含む水性分散体の見かけの粘度は、CC-27カップ形状及び4ブレードベーン形状ST26-4V-20を有するAnton Paar MCR 301レオメーターで行われた温度掃引実験に従って、10~50の温度範囲にわたって、0.5/分の加熱速度及び40rpmのベーン形状の一定速度及び0.25分の測定点持続時間様々な温度で測定した。この温度掃引試験前に、材料を、10で、250rpmで、30分間処理した。20mlの試料体積を、これらの測定のために使用した。粘度測定前に、試料を室温で保存した。

50

【0078】

水性HPMCAS分散体の固体含有量の決定

固体含有量は、水分バランス(Mettler Toledo Advanced Moisture Analyzer, Model HB43-S)を用いて決定された。機器の設定は以下のとおりであった：120の温度設定点(初めの3分間、40%の超過)による急速乾燥プログラムを用い、スイッチオフ基準5(140秒にわたる1mg未満の重量変化)を用いた、3gの分散体。水を除去するために乾燥させて、残留する固体含有量(全ての添加剤を含む)を計量した。

【0079】

実施例1において使用されたHPMCAS

23.0%のメトキシ基($DS_{\text{メトキシ}} = 1.89$)、7.3%のヒドロキシプロポキシ基($MS_{\text{ヒドロキシプロポキシ}} = 0.25$)、9.1%のアセチル基($DS_{\text{アセチル}} = 0.54$)、11.6%のスクシノイル基($DS_{\text{スクシノイル}} = 0.29$)、及び2.9 mPa・sの粘度、を有し、0.43重量%のNaOH水溶液中の2.0重量%のHPMCAS溶液として測定された、HPMCASを使用した。

10

【0080】

実施例2及び3において使用されたHPMCAS

23.2%のメトキシ基($DS_{\text{メトキシ}} = 1.90$)、7.4%のヒドロキシプロポキシ基($MS_{\text{ヒドロキシプロポキシ}} = 0.25$)、9.4%のアセチル基($DS_{\text{アセチル}} = 0.56$)、11.0%のスクシノイル基($DS_{\text{スクシノイル}} = 0.28$)、及び3.0 mPa・sの粘度、を有し、0.43重量%のNaOH水溶液中の2.0重量%のHPMCAS溶液として測定された、HPMCASを使用した。

20

【0081】

実施例4において使用されたHPMCAS

実施例2において使用されたHPMCASと別のHPMCASの混合物が使用された。他のHPMCASは、23.0%のメトキシ基($DS_{\text{メトキシ}} = 1.89$)、7.3%のヒドロキシプロポキシ基($MS_{\text{ヒドロキシプロポキシ}} = 0.25$)、9.8%のアセチル基($DS_{\text{アセチル}} = 0.58$)、10.8%のスクシノイル基($DS_{\text{スクシノイル}} = 0.27$)、及び2.9 mPa・sの粘度、を有し、0.43重量%のNaOH水溶液中の2.0重量%のHPMCAS溶液として測定された。

30

【0082】

実施例1

水性HPMCAS分散体を生成するために、HPMCAS及び界面活性剤を、水に添加し、Drais DCP-12 Advantis媒体ミル(1.0mmのセラミック媒体、0.5mmのスクリーンサイズ)を通して再循環させた。ミル速度は、初めに1400~1500rpmで設定され、次いで、ミル出口温度を制御するために、必要に応じて約1100~1400rpmまで減少した。

【0083】

HPMCAS及び界面活性剤を、重量比でブレンドして、下表1中に列挙される、HPMCASに基づいて、界面活性剤のパーセンテージを得た。HPMCAS及び界面活性剤のブレンドを、水に少しずつ充填し、ミルを通して再循環させた。組成物の総重量に基づいて、約30%の総固体充填が達成されるまで、添加を継続した。組成物の総重量に基づいて、HPMCASのパーセンテージは、測定された固体含油量及びHPMCASと界面活性剤との所与の重量比から計算した。全ての固体の添加後、最終粒子サイズが得られるまでミル処理を約3時間継続した。ミル処理プロセス中、軽度の熱処理は、ミルジャケット、タンク、及び熱交換器への冷却を提供するために使用された冷却装置システムに対してミル速度及び設定点を調節することによって適用した。ミル処理中、最大温度は、39~41であった。

40

【0084】

新たに生成された水性HPMCAS分散体の粒子サイズ分布は、さらに上述のレーザー

50

回折粒子サイズ分析によって決定された。これらの結果を、下表 1 中に列挙する。

【 0 0 8 5 】

生成された水性 H P M C A S 分散体は、攪拌下（磁気攪拌器で 3 0 r p m）で、ミニ噴霧乾燥機 B u c h i B 2 9 0 で噴霧乾燥させた。噴霧乾燥機への空気吸込温度は、1 7 5 であり、湿り空気の出口温度は、8 6 であった。

【 0 0 8 6 】

得られた水再分散性 H P M C A S ポリマー粉末は、下表 1 に列挙される同じ濃度で再分散された。粒子サイズ分布は、さらに上述のレーザー回折粒子サイズ分析によって決定された。これらの結果を、下表 1 中に列挙する。

【 0 0 8 7 】

実施例 2

水性 H P M C A S 分散体を生成するために、実施例 1 と同様のミルを使用した。ミル速度は、初めに 1 3 0 0 ~ 1 4 0 0 r p m で設定され、次いで、ミル出口温度を制御するために、必要に応じて約 1 1 0 0 r p m まで減少した。

【 0 0 8 8 】

H P M C A S 及び界面活性剤を、重量比でプレブレンドして、下表 1 中に列挙される、H P M C A S に基づいて、界面活性剤のパーセンテージを得た。H P M C A S 及び界面活性剤のプレブレンドを、水に少しずつ充填し、ミルを通して再循環させた。共界面活性剤を、完全に少しずつ充填して、下表 1 中に列挙される、H P M C A S に基づいて共界面活性剤のパーセンテージを得た。下表 1 中に列挙される、共界面活性剤「D S S 5 0 %」は、ポリエチレングリコール 4 0 0 , N F 中の 5 0 重量%のジオクチルスルホコハク酸ナトリウム溶液であった。下表 1 中に列挙される、H P M C A S に基づいて、重量パーセントの共界面活性剤は、5 0 %のジオクチルスルホコハク酸ナトリウム溶液の総重量を指す。全ての固体の添加後、最終粒子サイズが得られるまでミル処理を継続した。ミル処理中の温度が、2 3 / 4 時間 4 3 ~ 4 7 であり、残りの時間、ミル処理温度は、3 5 ~ 4 0 であった。ミル処理時間の合計は、約 4 . 2 5 時間であった。新たに生成された水性 H P M C A S 分散体の粒子サイズ分布は、実施例 1 と同様に決定された。

【 0 0 8 9 】

水性 H P M C A S 分散体を、2 5 重量%の総固体含有量に対して脱イオン水で希釈した。希釈した H P M C A S 分散体は、水再分散性 H P M C A S ポリマー粉末を生成するために実施例 1 に記載されるように、噴霧乾燥させた。

【 0 0 9 0 】

得られた水再分散性 H P M C A S ポリマー粉末は、下表 1 に列挙される同じ濃度で再分散された。粒子サイズ分布は、さらに上述のレーザー回折粒子サイズ分析によって決定された。これらの結果を、下表 1 中に列挙する。

【 0 0 9 1 】

実施例 3

水性 H P M C A S 分散体を生成するために、実施例 1 と同様のミルを使用した。ミル速度は、初めに 1 3 0 0 ~ 1 4 0 0 r p m で設定され、次いで、ミル出口温度を制御するために、必要に応じて約 1 1 0 0 r p m まで減少した。

【 0 0 9 2 】

H P M C A S 及び界面活性剤を、重量比でプレブレンドして、下表 1 中に列挙される、H P M C A S に基づいて、界面活性剤のパーセンテージを得た。H P M C A S 及び界面活性剤のプレブレンドを、水に少しずつ充填し、ミルを通して再循環させた。共界面活性剤を、完全に少しずつ充填して、下表 1 中に列挙される、H P M C A S に基づいて共界面活性剤のパーセンテージを得た。共界面活性剤は、実施例 2 と同様であった。実施例 1 に記載される、その後のミル処理中に、添加を継続し、軽度の熱処理を適用した。ミル処理中の温度は、時間の大部分は 3 0 ~ 4 0 であったが、約 5 0 分の間、温度は 4 0 超であり、最大は、約 4 6 であった。ミル処理時間の合計は、約 2 時間であった。新たに生成された水性 H P M C A S 分散体の粒子サイズ分布は、実施例 1 と同様に決定された。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 3 】

生成した水性 H P M C A S 分散体を、実施例 2 に記載されるように希釈し、噴霧乾燥させ、水再分散性 H P M C A S ポリマー粉末を生成した。

【 0 0 9 4 】

得られた水再分散性 H P M C A S ポリマー粉末は、下表 1 に列挙される同じ濃度で再分散された。粒子サイズ分布は、さらに上述のレーザー回折粒子サイズ分析によって決定された。これらの結果を、下表 1 中に列挙する。

【 0 0 9 5 】

実施例 4

界面活性剤の量及び H P M C A S 濃度を下表 1 に列挙し、ミル処理中の温度が、43 ~ 47 で約 4 時間であることを除いては、実施例 3 と同様に、水性 H P M C A S 分散体を生成した。ミル処理時間の合計は、約 4 . 2 5 時間であった。新たに生成された水性 H P M C A S 分散体の粒子サイズ分布は、実施例 1 と同様に決定された。

10

【 0 0 9 6 】

生成された水性 H P M C A S 分散体を、30 重量%の総固体含有量に対して脱イオン水で希釈した。希釈した H P M C A S 分散体は、水再分散性 H P M C A S ポリマー粉末を生成するために実施例 1 に記載されるように、噴霧乾燥させた。

【 0 0 9 7 】

得られた水再分散性 H P M C A S ポリマー粉末は、下表 1 に列挙される同じ濃度で再分散された。粒子サイズ分布は、さらに上述のレーザー回折粒子サイズ分析によって決定された。これらの結果を、下表 1 中に列挙する。

20

【 0 0 9 8 】

実施例 1 ~ 4 の H P M C A S ポリマー粉末は、水再分散性 H P M C A S ポリマー粉末が調製された元の分散体と同様の濃度で、水中で分散され得る。H P M C A S ポリマー粉末は、単に、室温で水に添加し、短期間、例えば、1 分間振とうして、水中で H P M C A S 粉末を分散させ得る。安定した分散体をもたらした。数日間保存後でさえ、粒子凝集及び沈殿物は観察されなかった。

【 0 0 9 9 】

【表 1】

表 1 (比較) 実施例	噴霧乾燥前のHPMCAS分散体						水再分散性HPMCASポリマー粉末、 水中での再分散後の粒子サイズ (μm)								
	全体に基 づいたH PMCA S [%]	HPMC ASに基 づいた界 面活性剤 の重量%	HPMC ASに基 づいた共 界面活性 剤の重 量%	20℃ での粘 度[mP a*s]	新たに調製されたHPMCAS分散体の 粒子サイズ (μm)										
					平均	Dn 1.0	Dn 2.5	Dn 5.0	Dn 7.5	Dn 9.0	平均	Dn 1.0	Dn 2.5	Dn 5.0	Dn 7.5
1	28.5	4.8% テアリン 酸ナトリ ウム	—	239	0.5	0.3	0.4	0.5	0.6	0.9	0.5	0.3	0.4	0.6	0.8
2	28.6	4.0% テアリン 酸ナトリ ウム	1.0% D SS 50%	196	2.4	0.6	1.0	1.8	3.3	5.0	3.0	0.6	1.0	1.9	6.3
3	28.3	3.0% テアリン 酸ナトリ ウム	1.0% D SS 50%	NA	2.8	0.7	1.2	2.1	3.6	5.5	2.9	0.7	1.1	2.0	5.6
4	38.1	4.0% テアリン 酸ナトリ ウム	1.0% D SS 50%	NA	2.3	0.6	1.0	1.7	3.2	4.9	2.7	0.8	1.2	2.2	5.4

NA: 評価されない

【0100】

実施例 5: カプセル剤の調製

i) HPMCAS分散体からのカプセル殻の調製

10

20

30

40

50

実施例 1 に従って H P M C A S 分散体の調製直後、噴霧乾燥前に、H P M C A S 分散体は、10 に冷却し、H P M C A S の重量に基づいて、20% のクエン酸トリエチル (T E C) を、分散体に滴加した。成形ピンを、70 の温度まで予熱し、次いで、10 の温度を有する H P M C A S 分散体に浸漬した。次いで、ピンを、H P M C A S 分散体から引き抜き、成形ピン上で膜を形成した。成形ピン上で膜を、80 の温度を有する乾燥チャンバ内で 120 分間乾燥させた。カプセル体は、乾燥後にもたらした。

【 0 1 0 1 】

i i) 水再分散性 H P M C A S ポリマー粉末からのカプセル殻の調製

水を、実施例 1 の水再分散性 H P M C A S ポリマー粉末に添加した。水の量は、28.5 重量% の H P M C A S 濃度を提供するために選択された。これは、実施例 1 の水再分散性ポリマー H P M C A S 粉末が生成された分散体と同じ H P M C A S 濃度である。1 分間振とうすることによって、水を添加し、水中の H P M C A S 粉末を分散させた。水の添加及び単にこの短期間振とうは、安定した分散体をもたらした。数日間保存後でさえ、粒子凝集及び沈殿物は観察されなかった。

【 0 1 0 2 】

H P M C A S 分散体は、10 に冷却し、H P M C A S の重量に基づいて、20% のクエン酸トリエチル (T E C) を、分散体に滴加した。成形ピンを、予熱し、H P M C A S 分散体に浸漬し、上の項 i) 下で、上述のように、カプセル体を生成した。カプセル体の同品質は、カプセル剤が、水再分散性 H P M C A S 粉末からの代わりに、分散体から直接調製された場合に、上の項 i) と同様に達成された。

【 0 1 0 3 】

比較実施例 A

S h i n - E t s u A Q O A T、グレード微粉化 A S - M F として市販されている微粉化 H P M C A S が使用された。それは、21.0 ~ 25.0% のメトキシル含有量、5.0 ~ 9.0% のヒドロキシプロポキシル含有量、7.0 ~ 11.0% のアセチル含有量、10.0 ~ 14.0% のスクシノイル含油量、2.4 ~ 3.6 m P a · s の粘度、10 μ m 以下の平均粒子サイズ、20 μ m 以下の 90% の集積の仕様書を有する。粒子サイズは、S h i n - E t s u レーザー回折法によって測定される。

【 0 1 0 4 】

水性分散体は、パンフレット “ H y p r o m e l l o s e A c e t a t e S u c c i n a t e S h i n - E t s u A Q O A T , E n t e r i c C o a t i n g A g e n t ” の 7 頁に推奨され、米国特許第 5, 837, 291 号 ; 比較実施例 1 に開示されるように生成された。水性分散体は、7.0 重量% の微粉化 S h i n - E t s u A Q O A T (A S - M F)、1.96 重量% のクエン酸トリエチル、2.1 重量% のタルク、0.21 重量% のラウリル硫酸ナトリウム、及び 88.73 重量% の水を含有した。

【 0 1 0 5 】

分散体 (120 m L) を 2 日間目盛り付きガラスシリンダー中で静置した場合に、固形沈殿物が 1 時間後に既に形成された、即ち、分散体は、7.0 重量% の微粉化 S h i n - E t s u A Q O A T (A S - M F) をのみ含有したが、延長期間中安定しなかった。

【 0 1 0 6 】

分散体 (120 m L) を 2 日間目盛り付きガラスシリンダー中で静置した場合に、固形沈殿物が 1 時間後に既に形成された、即ち、分散体は、7.0 重量% の微粉化 S h i n - E t s u A Q O A T (A S - M F) をのみ含有したが、延長期間中安定しなかった。

【表 2】

	比較実施例 A	実施例 3	実施例 4
保存期間 [時]	沈殿物 [mL]	沈殿物 [mL]	沈殿物 [mL]
0	沈殿物なし	沈殿物なし	沈殿物なし
1	4	沈殿物なし	沈殿物なし
2	5	沈殿物なし	沈殿物なし
3	7	沈殿物なし	沈殿物なし
4	9	沈殿物なし	沈殿物なし
5	9	沈殿物なし	沈殿物なし
24	15	沈殿物なし	沈殿物なし
48	15	沈殿物なし	沈殿物なし

10

(態 様)

(態 様 1)

水再分散性ポリマー粉末であって、

前記ポリマーが、(i) 式 - C (O) - R - C O O A の基、または (i i) 一価の脂肪族アシル基と式 - C (O) - R - C O O A の基との組み合わせを含み、式中、R が二価の脂肪族または芳香族炭化水素基であり、A が水素または陽イオンである、少なくとも 1 つ

20

のエステル化セルロースエーテルであり、

前記ポリマー粉末が、前記エステル化セルロースエーテル (複数可) の重量に基づいて、0 . 0 5 ~ 2 0 パーセントの、脂肪酸の少なくとも 1 つの塩を含む、水再分散性ポリマー粉末。

(態 様 2)

前記エステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0 . 5 ~ 1 0 パーセントの、飽和または不飽和脂肪酸のアンモニウム、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩を含む、態様 1 に記載の水再分散性ポリマー粉末。

(態 様 3)

前記脂肪酸の塩が、ステアリン酸またはオレイン酸のアンモニウム、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩である、態様 1 または 2 に記載の水再分散性ポリマー粉末。

30

(態 様 4)

前記基 - C (O) - R - C O O A の中和度が、0 . 4 以下である、態様 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末。

(態 様 5)

前記エステル化セルロースエーテル中の前記一価の脂肪族アシル基が、アセチル、プロピオニル、またはブチリル基であり、前記式 - C (O) - R - C O O A の基が、- C (O) - C H ₂ - C H ₂ - C O O A、- C (O) - C H = C H - C O O A、または - C (O) - C ₆ H ₄ - C O O A 基である、態様 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末。

40

(態 様 6)

前記エステル化セルロースエーテルが、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、態様 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末。

(態 様 7)

前記粉末粒子の中央粒子サイズ D n 5 0 が、最大 5 マイクロメートルであり、かかる中央粒子サイズ D n 5 0 が、前記粉末粒子の個数分布に基づく 5 0 パーセントがより小さい等価直径を有し、個数分布に基づく 5 0 パーセントがより大きな等価直径を有するサイズである、態様 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末。

(態 様 8)

前記粉末粒子の中央粒子サイズ D n 5 0 が、最大 4 マイクロメートルである、態様 7 に

50

記載の水再分散性ポリマー粉末。

(態様 9)

前記粉末粒子の D_{n90} が、最大 12 マイクロメートルであり、 D_{n90} が、前記粉末粒子の個数分布に基づく 90 パーセントがより小さい等価直径を有し、残りの個数分布に基づく 10 パーセントがより大きな等価直径を有する直径である、態様 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末。

(態様 10)

(i) 前記式 - C (O) - R - C O O A の基、または (i i) 一価の脂肪族アシル基と前記式 - C (O) - R - C O O A の基との組み合わせを含み、式中、R が二価の脂肪族または芳香族炭化水素基であり、A が水素または陽イオンである、少なくとも 1 つのエステル化セルロースエーテルを、水性希釈剤の存在下で磨砕するステップと、

前記エステル化セルロースエーテルの前記磨砕前、磨砕中、または磨砕後に、前記脂肪酸塩のパーセンテージが、前記エステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0 . 0 5 ~ 2 0 パーセントの、脂肪酸の少なくとも 1 つの塩及び任意に 1 つ以上の補助剤を、前記エステル化セルロースエーテルと配合するステップと、

前記生成された水性組成物を噴霧乾燥に供するステップと、を含む、態様 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末を生成するためのプロセス。

(態様 11)

a) (i) 前記式 - C (O) - R - C O O A の基、または (i i) 一価の脂肪族アシル基と前記式 - C (O) - R - C O O A の基との組み合わせを含み、式中、R が二価の脂肪族または芳香族炭化水素基であり、A が水素または陽イオンである、少なくとも 1 つのエステル化セルロースエーテルを溶解するステップと、

b) 水性希釈剤中で前記溶解エステル化セルロースエーテルを乳化するステップと、前記水性希釈剤中で前記溶解エステル化セルロースエーテルの前記乳化ステップ前、乳化ステップ中、または乳化ステップ後に、c) 前記エステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0 . 0 5 ~ 2 0 パーセントの脂肪酸の塩、及び任意に d) 1 つ以上の補助剤を添加するステップと、

前記乳剤を冷却して、水性分散体を形成するステップと、

前記生成された水性組成物を噴霧乾燥に供するステップと、を含む、態様 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末を生成するためのプロセス。

(態様 12)

- a) (i) 前記式 - C (O) - R - C O O A の基、または (i i) 一価の脂肪族アシル基と前記式 - C (O) - R - C O O A の基との組み合わせを含み、式中、R が二価の脂肪族または芳香族炭化水素基であり、A が水素または陽イオンである、分散された粒子の少なくとも 1 つのエステル化セルロースエーテルと、

b) 前記分散されたエステル化セルロースエーテルの重量に基づいて、0 . 0 5 ~ 2 0 パーセントの、脂肪酸の少なくとも 1 つの塩と、を含む、水性組成物を提供するステップと、

- 前記水性組成物を噴霧乾燥に供するステップと、を含む、態様 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末を生成するためのプロセス。

(態様 13)

前記分散された粒子の中央粒子サイズ D_{n50} が、最大 5 マイクロメートルであり、かかる中央粒子サイズ D_{n50} が、前記分散された粒子の 50 数パーセントがより小さい等価直径を有し、50 数パーセントがより大きな等価直径を有するサイズである、態様 10 ~ 12 のいずれか一項に記載のプロセス。

(態様 14)

剤形をコーティングするためのプロセスであって、

- 水中で態様 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末を分散するステップと、

- 膜形成助剤及び任意の補助剤を添加して、水性コーティング組成物を形成するステッ

10

20

30

40

50

プト、

- 剤形を前記水性コーティング組成物でコーティングするステップと、を含む、プロセス。

(態様15)

カプセル殻を生成するためのプロセスであって、

- 水中で態様1～9のいずれか一項に記載の水再分散性ポリマー粉末を分散するステップと、

- 膜形成助剤及び任意の補助剤を添加して、水性組成物を形成するステップと、

- 前記水性組成物の温度よりも高い温度まで成形ピンを予熱するステップと、

- 前記予熱した成形ピンを前記水性組成物に浸漬するステップと、

- 前記ピンを前記水性組成物から引き抜くことにより、前記成形ピン上で膜を形成するステップと、

- 前記成形ピン上で前記膜を乾燥させるステップと、を含む、プロセス。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
B 0 5 D	3/12	(2006.01)	B 0 5 D	7/24 3 0 2 V
C 0 8 K	5/09	(2006.01)	B 0 5 D	7/24 3 0 2 C
			B 0 5 D	7/24 3 0 3 E
			B 0 5 D	3/12 Z
			C 0 8 K	5/09

(74)代理人 100173107

弁理士 胡田 尚則

(74)代理人 100147212

弁理士 小林 直樹

(72)発明者 オリヴァー・ピーターマン

ドイツ連邦共和国 ボムリッツ 29699 アウグスト-ウォルフ-ストラッセ 13

(72)発明者 ニール・ジェイ・フェットナー

アメリカ合衆国 ミシガン州 48642 ミッドランド ダウ・センター 2040 ダウ グローバル テクノロジーズ エルエルシー内

審査官 藤井 明子

(56)参考文献 特開平02-020564(JP,A)
 特開平07-109219(JP,A)
 特表2016-510827(JP,A)
 特開昭60-069039(JP,A)
 特表2015-515962(JP,A)
 特開平03-034927(JP,A)
 国際公開第2016/006702(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 8 L	1 / 0 0 - 1 0 1 / 1 4
C 0 8 K	3 / 0 0 - 1 3 / 0 8
A 6 1 K	9 / 0 0 - 9 / 7 2、4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
B 0 5 D	1 / 0 0 - 7 / 2 6