

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6548287号
(P6548287)

(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
C O 8 B 13/00 (2006.01)	C O 8 B 13/00
A 6 1 K 9/62 (2006.01)	A 6 1 K 9/62
A 6 1 K 9/36 (2006.01)	A 6 1 K 9/36
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38

請求項の数 10 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2018-564248 (P2018-564248)	(73) 特許権者	502141050
(86) (22) 出願日	平成29年6月20日 (2017.6.20)		ダウ グローバル テクノロジーズ エル
(65) 公表番号	特表2019-517619 (P2019-517619A)		エルシー
(43) 公表日	令和1年6月24日 (2019.6.24)		アメリカ合衆国 ミシガン州 48674
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/038217		, ミッドランド, ダウ センター 204
(87) 国際公開番号	W02017/223017		O
(87) 国際公開日	平成29年12月28日 (2017.12.28)	(74) 代理人	100099759
審査請求日	平成30年12月7日 (2018.12.7)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	62/353,788	(74) 代理人	100123582
(32) 優先日	平成28年6月23日 (2016.6.23)		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】 フタリル基を含むエステル化セルロースエーテル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートであって、
 フタリル基の置換度が、0.02～0.18であり、フタリル基の中和度が、0.75
 以下であり、中和度 = $[-C(O)-C_6H_4-COO^-] / [-C(O)-C_6H_4-COO^- + -C(O)-C_6H_4-COOH]$ であり、

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが、2℃で少なくとも2.0重量
 パーセントの水溶性を有する、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート。

【請求項 2】

前記フタリル基の置換度が、0.05～0.17である、請求項1に記載のヒドロキシ
 プロピルメチルセルロースフタレート。

【請求項 3】

前記フタリル基の中和度が、0.6以下である、請求項1または請求項2に記載のヒド
 ロキシプロピルメチルセルロースフタレート。

【請求項 4】

少なくとも85重量%の前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが、2℃
 で2.5重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートと97.5重量部の水
 との混合物中に可溶性である、請求項1～3のいずれか1項に記載のヒドロキシプロピル
 メチルセルロースフタレート。

【請求項 5】

水性液体中に溶解した、請求項1～4のいずれか1項に記載のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを含む、液体組成物。

【請求項6】

15℃以下の温度を有する、請求項5に記載の液体組成物。

【請求項7】

請求項1～4のいずれか1項に記載の少なくとも1つのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及び有機希釈剤を含む、液体組成物。

【請求項8】

コーティングされた剤形であって、前記コーティングが、請求項1～4のいずれか1項に記載の少なくとも1つのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを含む、前記コーティングされた剤形。

10

【請求項9】

請求項1～4のいずれか1項に記載の少なくとも1つのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを含む、ポリマーカプセルセル。

【請求項10】

請求項1～4のいずれか1項に記載の少なくとも1つのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート中の、少なくとも1つの活性成分の固体分散剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、フタル基を含む新規のエステル化セルロースエーテル、及びカプセルセルもしくは個体薬物分散剤を生成するための、または剤形をコーティングするための、それらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）などの様々なエステル化セルロースエーテルが、薬学の分野において有用である。国際特許出願第WO2014/137777号は、水性NaOHまたはアセトン中で低粘度のエステル化セルロースエーテル（HPMCPなど）を開示する。国際特許出願第WO2006/082518号は、0.68のフタル基の置換度を有するHPMCPを開示する。

30

【0003】

米国特許第3,629,237号は、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート（HPCP）、ヒドロキシブチルメチルセルロースフタレート（HB MCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシブチルセルロースフタレート（HBCP）、及びヒドロキシプロピルエチルセルロースフタレート（HPEC P）などのセルロースエーテルの酸フタレートを開示する。この米国特許は、セルロースエーテルのこれらの酸フタレートが、有機溶媒中に可溶性であり、腸溶コーティングとして有用であることを開示する。HPMCP組成物でコーティングされた錠剤は、人工の胃液中には不溶性であったが、腸液中では約3分以内に分解された。

【0004】

40

H. Kokuboらは、Chem. Pharm. Bull. 45(8)1350-1353(1997), Vol. 45, No. 8において「Development of Cellulose Derivatives as Novel Enteric Coating Agents Soluble at pH3.5-4.5 and Higher」を開示する。ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）をベースポリマーとして選択して、約4のpHで溶解し得る、酸保護のための新規の腸溶コーティング剤を開発した。HPMCが、様々な置換度のフタル酸で修飾された。腸溶ポリマーは、胃の酸性環境での溶解に対して抵抗性のものである。そのようなポリマーでコーティングされた剤形は、酸性環境での不活性化もしくは分解から薬物を保護するか、または薬物による胃の刺激を防止する。H. Kokuboらの論文に開示されるように、非解離形態のカ

50

ルボキシル基を有する腸溶コーティングポリマーは、非常に低い水溶性を有する。中和度は、脱プロトン化及びプロトン化カルボキシル基の合計に対する脱プロトン化カルボキシル基の比率を定義し、すなわち、中和度が低いほど、より多くの非解離形態のカルボキシル基が存在する。滴定によってpHが上昇すると、カルボキシル基の中和度が増加し、水溶性が増加する。HPMCP等級HP-50は、その中和度が0.8未満であるとき、精製水に不溶性である。

【0005】

HPMCPは、HPMCP等級HP-50、HP-55、及びHP-55Sとして、Shin-Etsu Chemical Co., Ltdから商業的に入手可能である。それらは、24%及び31%の名目上フタリル含有量を有し、これは、それぞれ0.40及び0.66のフタリル基の置換度、78,000、84,000、及び132,000の重量平均分子量Mw、ならびにそれぞれ3.3、4.1、及び4.0のMw/Mn比に対応する。HPMCP等級HP-50及びHPMCP等級HP-55もまた、Samsung Fine Chemicals Co. から商業的に入手可能であり、それらは、AnyCoat-Pの商標で販売されている。技術パンフレットは、AnyCoat-P HP-50及びHP-55が水溶性ではなく、腸溶コーティングの調製には、有機溶媒に溶解されるべきであることを開示している。

10

【0006】

欧州特許出願第EP2832372号は、HPMCP等級HP-50を含む腸溶硬質カプセルのための組成物を開示し、これは、22.3重量%のメトキシ基、8.5重量%のヒドロキシプロポキシ基、及び25.21重量%のフタリル基を含有する。腸溶硬質カプセルの生成は、水溶性二価塩基及びアルカリ材料の存在を必要とする。しかしながら、過剰量の中和剤は、徐々に硬化カプセルから分離し得る（塩分離とも呼ばれる）。

20

【0007】

国際特許出願第WO2005/074395号は、HPMCPを溶解するための有機溶媒の使用のために、HPMCPの使用が環境問題を引き起こし得ると論じている。WO2005/074395は、新規の環境に優しい生成物の開発に対する需要の増加が存在し、PHMCPの水性分散剤がこの必要性を満たすために開発されていると述べている。従来の方法に従うと、HPMCPは有機溶媒中に完全に溶解され、その後、水中に拡散される。その後、溶液から有機溶媒を取り除いて、HPMCPの水性分散剤を得る。しかしながら、この方法は依然として、高い生成費用及びHPMCP中の潜在的な残存量の有機溶媒などの、有機溶媒の使用による不利益をもたらす。WO2005/074395は、HPMCPナノ粒子組成物の水性分散剤の生成を提案している。中和-乳化が実行されて、分散剤が生成される。残念ながら、分散剤の生成には、40～60℃で2～4時間かかる。

30

【0008】

したがって、溶解に大量の有機溶媒の使用、またはエステル化セルロースエーテルの水性分散剤の生成に時間のかかるプロセスを必要としない、新たな種類のエステル化セルロースエーテルを見出すことが望ましいだろう。

【0009】

驚くべきことに、フタリル基を含む新規のエステル化セルロースエーテルが見出され、それらは非中和フタリル基を含むものの、水に溶解することができる。これらのエステル化セルロースエーテルの好ましい実施形態は、胃の酸性環境での溶解に対して抵抗性を示す。

40

【発明の概要】

【0010】

本発明の一態様は、エステル化セルロースエーテルであり、エステル基はフタリル基であり、フタリル基の置換度は0.02～0.18であり、フタリル基の中和度は0.75以下であり、エステル化セルロースエーテルは2℃で少なくとも2.0重量パーセントの水溶性を有する。

50

【0011】

本発明の別の態様は、水性希釈剤中に溶解した、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含む、液体組成物である。

【0012】

本発明の更に別の態様は、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及び有機希釈剤を含む、液体組成物である。

【0013】

本発明の更に別の態様は、前述の液体組成物を剤形と接触させるステップを含む、剤形をコーティングするためのプロセスである。

【0014】

本発明の更に別の態様は、前述の液体組成物を浸漬ピンと接触させるステップを含む、カプセルシエルの製造のためのプロセスである。

【0015】

本発明の更に別の態様は、コーティングされた剤形であって、コーティングが、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含む、コーティングされた剤形である。

【0016】

本発明の更に別の態様は、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含む、ポリマーカプセルシエルである。

【0017】

本発明の更に別の態様は、前述のカプセルシエルを含み、薬物または栄養もしくは食品補助剤、あるいはこれらの組み合わせを更に含む、カプセルである。

【0018】

本発明の更に別の態様は、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中の、少なくとも1つの活性成分の固体分散剤である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

驚くべきことに、本発明のエステル化セルロースエーテルは、2℃で少なくとも2.0重量パーセントの水溶性を有することが見出された。ごく一部の沈降物しか有さないか、または好ましい実施形態において沈降物を有することさえない、透明または濁った溶液が、2℃以下で得られる。調製された溶液の温度を15℃または20℃にさえ上昇させた場合、沈殿は生じない。更に、本発明のエステル化セルロースエーテルの好ましい実施形態の水溶液は、わずかに上昇した温度でゲル化する。これにより、本発明のエステル化セルロースエーテルは様々な用途（例えば、カプセルの生成または剤形のコーティング）において非常に有用になる。本発明のエステル化セルロースエーテルの利点を、以下により詳細に記載する。

【0020】

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称される、 β -1,4グリコシド結合したD-グルコピラノース反復単位を有する、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、エステル化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、より好ましくは、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。これは、本発明のエステル化セルロ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って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、一種または二種のヒドロキシアルコキシル基がエステル化セルロースエーテル中に存在する。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が存在する。ア

10

20

30

40

50

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。上記に定義されたエステル化セルロースエーテルの例は、エステル化アルキルセルロース（エステル化メチルセルロース及びプロピルセルロースなど）、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など）、ならびにエステル化ヒドロキシアルキル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など）、ならびに2つ以上のヒドロキシアルキル基を有するもの（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など）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アルキルメチルセルロース（エステル化ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）である。

10

【0021】

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、すなわち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中の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って更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する。

20

【0022】

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、これは、上記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、エーテル結合によって互いに共有結合している。この定義において、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更にアルキル化、例えば、メチル化されてい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の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）の決定に含まれる。本発明のエステル化セルロースエーテルは一般に、0.05～1.00、好ましくは0.08～0.70、より好ましくは0.15～0.60、最も好ましくは0.15～0.40、及び特に0.20～0.40の範囲内のヒドロキシアルコキシル基のモル置換を有する。

30

【0023】

無水グルコース1単位当たりでアルコキシル基（メトキシル基など）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、すなわち、DS（アルコキシル）と称される。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、本発明において、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むものとして解釈されるべきである。本発明に従うエステル化セルロースエーテルは一般に、1.0～2.5、好ましくは1.2～2.2、より好ましくは1.6～2.05、及び最も好ましくは1.7～2.05の範囲内のDS（アルコキシル）を有する。

40

【0024】

最も好ましくは、エステル化セルロースエーテルは、MS（ヒドロキシアルコキシル）について上記に示された範囲内のDS（アルコキシル）及びMS（ヒドロキシプロポキシル）について上記に示された範囲内のDS（メトキシル）を有するエステル化ヒドロキシ

50

プロピルメチルセルロースである。

【0025】

本発明のエステル化セルロースエーテルは、エステル基としてフタリル基を含む。エステル化セルロースエーテルの具体的な例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）である。

【0026】

本発明のエステル化セルロースエーテルの本質的な特徴は、それらのフタリル基の置換度である。フタリル基の置換度は、少なくとも0.02、好ましくは少なくとも0.03、より好ましくは少なくとも0.04、及び最も好ましくは少なくとも0.05である。フタリル基の置換度は、0.18以下である。本発明のいくつかの実施形態において、フタリル基の置換度は、最大で0.17または最大で0.16である。0.02～0.15のフタリル基の置換度を有する本発明のエステル化セルロースエーテルは、実施例の節に記載されるように、それらの水中濃度に応じて、上昇した温度でゲル化することが見出されている。

10

【0027】

フタリル基の含有量は、Hypromellose phthalate, United States Pharmacopia and National Formulary, NF33, pp. 6701-6702に従って決定される。

【0028】

エステル化セルロースエーテル中のエーテル基の含有量は、“Hypromellose”, United States Pharmacopeia and National Formulary, USP35, pp3467-3469に記載されるものと同じ手法で決定される。

20

【0029】

上記の分析によって得られるエーテル基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。この式は、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もよい。

【0030】

【数1】

%セルロース骨格

30

$$= 100 - \left(\%MeO * \frac{M(OCH_3) - M(OH)}{M(OCH_3)} \right) - \left(\%HPO * \frac{M(OCH_2CH(OH)CH_3) - M(OH)}{M(OCH_2CH(OH)CH_3)} \right) - \left(\%フタリル * \frac{M(COC_6H_4COOH) - M(H)}{M(COC_6H_4COOH)} \right)$$

$$DS(Me) = \frac{\frac{\%MeO}{M(OCH_3)}}{\frac{\%セルロース骨格}{M(AGU)}}$$

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

40

$$DS(Phthalyl) = \frac{\frac{\%フタリル}{M(フタリル)}}{\frac{\%セルロース骨格}{M(AGU)}}$$

$$\begin{aligned} M(MeO) &= M(OCH_3) = 31.03 \text{ Da} & M(HPO) &= M(OCH_2CH(OH)CH_3) = 75.09 \text{ Da} \\ M(AGU) &= 162.14 \text{ Da} & M(H) &= 1.008 \text{ Da} \\ M(OH) &= 17.008 \text{ Da} & M(フタリル) &= M(COC_6H_4COOH) = 149.13 \text{ Da} \end{aligned}$$

【0031】

50

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反復単位の総重量に基づく平均重量百分率である。メトキシ基の含有量は、メトキシ基の質量（すなわち、 $-\text{OCH}_3$ ）の質量に基づいて報告される。ヒドロキシアルコキシ基の含有量は、ヒドロキシプロポキシ（すなわち、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$ ）などのヒドロキシアルコキシ基（すなわち、 $-\text{O}-\text{アルキレン}-\text{OH}$ ）の質量に基づいて報告される。フタリル基の含有量は、フタリル基の質量（すなわち、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$ ）の質量に基づいて報告される。

【0032】

本発明のエステル化セルロースエーテルは一般に、最大で500,000ダルトン、好ましくは最大で200,000ダルトン、より好ましくは最大で150,000ダルトン、及び最も好ましくは最大で100,000ダルトン、または最大で50,000ダルトンの重量平均分子量 M_w を有する。一般に、それらは、少なくとも10,000ダルトン、好ましくは少なくとも15,000ダルトン、より好ましくは少なくとも20,000ダルトン、及び最も好ましくは少なくとも25,000ダルトンの重量平均分子量 M_w を有する。

10

【0033】

本発明のエステル化セルロースエーテルは一般に、少なくとも1.2、典型的には少なくとも1.3の多分散性 M_w/M_n 、すなわち、重量平均分子量 M_w 対数平均分子量 M_n の比率を有する。更に、本発明のエステル化セルロースエーテルは一般に、最大で2.6、好ましくは最大で2.3、より好ましくは最大で1.9、及び最も好ましくは最大で1.6の多分散性を有する。

20

【0034】

M_w 及び M_n は、移動相として、40体積部のアセトニトリルと、50mMの NaH_2PO_4 及び0.1Mの NaNO_3 を含有する60体積部の水性緩衝液との混合物を使用して、Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 56 (2011) 743に従って測定される。移動相は、8.0のpHに調整される。

【0035】

本発明のエステル化セルロースエーテルにおいて、フタリル基の中和度は、0.75以下、一般に0.6以下、好ましくは0.5以下、より好ましくは0.3以下、最も好ましくは0.1以下、及び特に0.05以下、または0.01以下でさえある。中和度は、本質的にゼロ、またはそれよりわずかに上、例えば、最大で 10^{-3} もしくは更に最大で 10^{-4} だけであり得る。本明細書で使用される場合、「中和度」という用語は、脱プロトン化及びプロトン化カルボキシ基の合計に対する脱プロトン化カルボキシ基の比率を定義し、すなわち、中和度 $= [-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}^-] / [-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}^- + -\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]$ である。

30

【0036】

中和度は、KokuboらによってChem. Pharm. Bull. 45 (8) 1350-1353 (1997), Vol. 45, No. 8, 1350頁の「Development of Cellulose Derivatives as Novel Enteric Coating Agents Soluble at pH 3.5-4.5 and Higher」に記載される滴定によって評価することができる。中和フタリル基において、対カチオンは、好ましくはアンモニウムカチオン（ NH_4^+ など）、またはアルカリ金属イオン（ナトリウムもしくはカリウムイオンなど、より好ましくはナトリウムイオン）である。

40

【0037】

本発明のエステル化セルロースエーテルの別の本質的特性は、その水溶性である。驚くべきことに、本発明のエステル化セルロースエーテルは、2℃で少なくとも2.0重量パーセントの水溶性を有し、すなわち、それは、2℃で少なくとも2.0重量パーセントの水溶液、好ましくは少なくとも3.0重量パーセントの水溶液、より好ましくは少なくと

50

も 5.0 重量パーセントの水溶液、及び最も好ましくは少なくとも 10.0 重量パーセントの水溶液として溶解することができる。一般に、本発明のエステル化セルロースエーテルは、2℃の温度で最大で 20 重量パーセントの水溶液として、または最も好ましい実施形態において最大で 30 重量パーセントの水溶液としてさえ溶解することができる。明細書で使用される場合、「2℃で x 重量パーセントの水溶液」という用語は、x g のエステル化セルロースエーテルが 2℃で (100 - x) g の水に可溶性であることを意味する。

【0038】

実施例の節に記載されるように水溶性を決定するとき、本発明の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 85 重量%、典型的には少なくとも 90 重量%、より典型的には少なくとも 95 重量%、及び多くの場合少なくとも 99 重量%のエステル化セルロースエーテルが、2℃で 2.5 重量部のエステル化セルロースエーテルと 97.5 重量部の水との混合物中に可溶性である、溶解性特性を有する。典型的には、この溶解度はまた、2℃で 5 または 10 重量部のエステル化セルロースエーテルと 95 または 90 重量部の水との混合物中でも、または 2℃で 20 重量部のエステル化セルロースエーテルと 80 重量部の混合物中でさえ観察される。

【0039】

より一般的に言えば、驚くべきことに、エステル化セルロースエーテルがエステル化セルロースエーテルの中和度を 0.75 超または上記に列挙される好ましい範囲へと増加させない水性液体とブレンドされる場合（例えば、エステル化セルロースエーテルが脱イオン水または蒸留水などの水のみとブレンドされる場合）でさえ、本発明のエステル化セルロースエーテルが、そのフタリル基の中和度にも関わらず、2℃の温度で水性液体中に可溶性であることが見出された。沈降物を有さない透明または濁った溶液が、2℃で得られる。

【0040】

更に、0.02 ~ 0.15 のエステル基の置換度を有する本発明のエステル化セルロースエーテルの水溶液は、上昇した温度で、典型的には 50 ~ 90℃で、より典型的には 60 ~ 80℃でゲル化することが見出された。これにより、本発明のエステル化セルロースエーテルのこの実施形態は様々な用途（例えば、カプセルの生成及び剤形のコーティング）において非常に有用になる。上昇した温度での、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）などのこれらのエステル化セルロースエーテルの水溶液のゲル化は、エステル化セルロースエーテルを生成するための出発材料として使用されるセルロースエーテルの水溶液がゲル化しない場合にさえ、観察される。例えば、本発明の実施例は、本発明のゲル化する HPMCP を示すが、それらを調製するための出発材料として使用される対応するヒドロキシプロピルメチルセルロースは、有意な程度まではゲル化しない。本発明のエステル化セルロースエーテルのゲル化は、エステル化セルロースエーテル及び水性液体の総重量に基づいて、典型的には 2 ~ 30 重量パーセント、より典型的には 5 ~ 20 重量パーセントの濃度で生じる。ゲル化は可逆的であり、すなわち、20℃への冷却時、ゲルは液体水溶液へと変化する。

【0041】

その中で本発明のエステル化セルロースエーテルが可溶性である、水性液体は、少量の有機液体希釈剤を追加で含んでもよいが、水性液体は一般に、水性液体の総重量に基づいて、少なくとも 80、好ましくは少なくとも 85、より好ましくは少なくとも 90、及び特に少なくとも 95 重量パーセントの水を含むべきである。本明細書で使用される場合、「有機液体希釈剤」という用語は、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、またはハロゲン（塩素など）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、多官能アルコール（グリセロールなど）または好ましくは単官能アルコール（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）、エーテル（テトラヒドロフランなど）、アセテート（エチルアセテートなど）、ハロゲン化炭化水素（塩化メチレンなど）、あるいはニトリル（アセトニトリルなど）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。水性液体は、塩基性化合物を含んでもよいが、エステル化セルロースエーテルと水性液体との結果として得られるブレンド中のエステル化セルロースエーテルのフタル基の中和度は、0.75、または上記に更に記載される好ましい上限を超えるべきではない。好ましくは、水性液体は、実質的な量の塩基性化合物を含まない。より好ましくは、水性希釈剤は、塩基性化合物を含有しない。更により好ましくは、水性液体は、水性液体の総重量に基づいて、80～100パーセント、好ましくは、85～100パーセント、より好ましくは90～100パーセント、及び最も好ましくは95～100パーセントの水、ならびに0～20パーセント、好ましくは0～15パーセント、より好ましくは0～10パーセント、及び最も好ましくは0～5パーセントの有機液体希釈剤を含む。最も好ましくは、水性液体は、水、例えば、脱イオン水または蒸留水からなる。

10

【0042】

本発明のエステル化セルロースエーテルは一般に、20℃で、0.43重量%の水性NaOH中2.0重量%のエステル化セルロースエーテル溶液として測定される、最大で200mPa・s、好ましくは最大で100mPa・s、より好ましくは最大で50mPa・s、及び最も好ましくは最大で5.0mPa・sの粘度を有する。一般に、粘度は、20℃で、0.43重量%の水性NaOH中2.0重量%のエステル化セルロースエーテル溶液として測定される、少なくとも1.2mPa・s、より典型的には少なくとも1.8mPa・s、更により典型的には少なくとも2.4mPa・s、及び最も典型的には少なくとも2.8mPa・sである。

20

【0043】

本発明のエステル化セルロースエーテルの生成の詳細を、実施例に記載する。生成プロセスのいくつかの態様を、以下に記載する。本発明のエステル化セルロースエーテルは、上記に更に記載される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などのセルロースエーテルをエステル化することによって生成することができる。セルロースエーテルは、好ましくは上記に更に記載されるDS（アルコキシル）及び／またはMS（ヒドロキシアルコキシル）を有する。エステル化の出発材料として使用されるセルロースエーテルは一般に、20℃で、ASTM D2363-79（2006年再承認）に従って、2重量%の水溶液として測定される、1.2～200mPa・s、好ましくは1.8～100mPa・s、より好ましくは2.4～50mPa・s、及び特に2.8～5.0mPa・sの粘度を有する。そのような粘度セルロースエーテルは、より高い粘度のセルロースエーテルを部分解重合プロセスに供することによって得ることができる。部分解重合プロセスは、当該技術分野において周知であり、例えば、欧州特許出願第EP1,141,029号、同第EP210,917号、同第EP1,423,433号、及び米国特許第4,316,982号に記載される。あるいは、部分解重合は、例えば、酸素または酸化剤の存在によって、セルロースエーテルの生成中に達成することができる。

30

【0044】

セルロースエーテルは、無水フタル酸と反応させる。無水フタル酸とセルロースエーテルの無水グルコース単位との間のモル比は一般に、少なくとも0.02：1、好ましくは少なくとも0.05：1、より好ましくは少なくとも0.1：1、及び更により好ましくは少なくとも0.12：1である。本発明のいくつかの実施形態において、無水フタル酸とセルロースエーテルの無水グルコース単位との間のモル比は、0.15：1以上、または0.20：1以上でさえある。無水フタル酸とセルロースエーテルの無水グルコース単位との間のモル比は一般に、0.45：1以下、典型的には0.44：1以下、及びより典型的には0.43：1以下である。このプロセスにおいて利用されるセルロースエーテルの無水グルコース単位のモル数は、DS（アルコキシル）及びMS（ヒドロキシアルコキシル）からの置換無水グルコース単位の平均分子量を計算することによって、出発材料として使用されるセルロースエーテルの重量から決定することができる。

40

【0045】

50

セルロースエーテルのエステル化は、酢酸、プロピオン酸、または酪酸などの反応希釈剤としての脂肪族カルボン酸中で実行される。反応希釈剤は、芳香族もしくは脂肪族溶媒（ベンゼン、トルエン、1,4-ジオキサン、もしくはテトラヒドロフランなど）またはハロゲン化C₁-C₃誘導体（ジクロロメタンもしくはジクロロメチルエーテルなど）などの、室温で液体であり、セルロースエーテルと反応しない少量の他の溶媒または希釈剤を含んでもよいが、脂肪族カルボン酸の量は一般に、反応希釈剤の総重量に基づいて、50パーセント、好ましくは少なくとも75パーセント、及びより好ましくは少なくとも90パーセントを超えるべきである。最も好ましくは、反応希釈剤は、脂肪族カルボン酸、より好ましくは酢酸からなる。モル比〔脂肪族カルボン酸／セルロースエーテルの無水グルコース単位〕は一般に、9.5：1～11：1、好ましくは10.0：1～10.5：1である。

10

【0046】

エステル化反応は、エステル化触媒の存在下で、好ましくは酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウムなどのカルボン酸アルカリ金属の存在下で実行される。モル比〔カルボン酸アルカリ金属／エステル化セルロースエーテルの無水グルコース単位〕は一般に、〔2.0／1.0〕～〔3.0／1.0〕、及び好ましくは〔2.3／1.0〕～〔2.6／1.0〕である。

【0047】

エステル化の反応温度は一般に、75℃～95℃、好ましくは80℃～90℃である。エステル化反応は典型的には、2.5～4時間以内に完了する。エステル化反応の完了後、エステル化セルロースエーテルは、例えば、米国特許第4,226,981号、国際特許出願第WO2005/115330号、欧州特許出願第EP0219426号、または国際特許出願第WO2013/148154号に記載されるような、既知の手法で反応混合物から沈殿させることができる。沈殿したエステル化セルロースエーテルは典型的には、70～100℃の温度の水性液体で洗浄される。好適な水性液体は、上記に更に記載される。

20

【0048】

本発明の別の態様は、水性液体中に溶解した上述の本発明のエステル化セルロースエーテルのうちの1つ以上を含む水性組成物である。水性液体は、上記に更に記載される。-2℃～10℃未満、好ましくは0℃～8℃未満、より好ましくは0.5℃～5℃未満、及び最も好ましくは0.5℃～3℃の温度まで水性組成物を冷却することによって、本発明のエステル化セルロースエーテルを水溶液にしてもよい。水性組成物は、水性組成物の総重量に基づいて、好ましくは少なくとも5重量%、より好ましくは少なくとも10重量%、及び好ましくは最大で30重量%、より好ましくは最大で20重量%の本発明のエステル化セルロースエーテルを含む。

30

【0049】

水性液体中に溶解した上述の本発明のエステル化セルロースエーテルのうちの1つ以上を含む水性組成物は、液体組成物を浸漬ピンと接触させるステップを含むカプセルの製造に有用である。典型的には、20℃未満、より典型的には15℃未満、またはいくつかの実施形態において10℃未満の温度を有する水性組成物を、水性組成物よりも高い温度を有し、かつ少なくとも21℃、より典型的には少なくとも25℃、及び最大で95℃、好ましくは最大で80℃の温度を有する浸漬ピンと接触させる。

40

【0050】

水性液体中に溶解した上述のエステル化セルロースエーテルのうちの1つ以上を含む水性組成物はまた、錠剤、顆粒、ペレット、カプレット、薬用飴、坐剤、ペッサリー、または埋め込み可能な剤形などの剤形をコーティングするのにも有用である。

【0051】

本発明の別の態様は、有機希釈剤、及び上述の本発明のエステル化セルロースエーテルのうちの1つ以上を含む、液体組成物である。有機希釈剤は、単独で、または水との混合で、液体組成物中に存在してもよい。好ましい有機希釈剤は、上記に更に記載される。液

50

体組成物は、液体組成物の総重量に基づいて、好ましくは少なくとも5重量%、より好ましくは少なくとも10重量%、及び好ましくは最大で30重量%、より好ましくは最大で20重量%の本発明のエステル化セルロースエーテルを含む。

【0052】

上述の水性液体または有機希釈剤、及び上述のエステル化セルロースエーテルのうちの1つ以上を含む本発明の組成物はまた、活性成分の賦形剤系としても有用であり、かつ活性成分（成長促進剤、除草剤、もしくは殺虫剤など）または生物学的活性成分（ビタミン、草本、及び無機質補助剤もしくは薬物など）の賦形剤系を調製するための中間体としても特に有用である。したがって、本発明の組成物は、好ましくは1つ以上の活性成分、最も好ましくは1つ以上の薬物を含む。「薬物」という用語は、慣用的であり、動物、特にヒトに投与した場合に有益な予防的及び／または治療的特性を有する化合物を意味する。本発明の別の態様において、本発明の組成物は、少なくとも1つの活性成分（薬物など）、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、及び任意で1つ以上のアジュバントを含む、固体分散剤を生成するために使用される。好ましい固体分散剤の生成方法は、噴霧乾燥による。噴霧乾燥プロセス及び噴霧乾燥機器は、Perry's Chemical Engineers' Handbook、20～54頁～20～57頁（Sixth Edition 1984）に一般的に記載される。あるいは、本発明の固体分散剤は、i) a) 上記に定義された少なくとも1つのエステル化セルロースエーテル、b) 1つ以上の活性成分、及びc) 1つ以上の任意の添加剤をブレンドすることと、ii) ブレンドを押し出しに供することとによって調製することができる。本明細書で使用される場合、「押し出し」という用語は、射出成形、溶融鑄造、及び圧縮成形として知られるプロセスを含む。好ましくは、薬物などの活性成分を含む溶融押し出し組成物を押し出すための技術は既知であり、Joerg Breitenbach, Melt extrusion: from process to drug delivery technology, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117によって、または欧州特許出願第EP 0 872 233号に記載されている。本発明の固体分散剤は、好ましくはエステル化セルロースエーテルa) 及び活性成分b) の総重量に基づいて、a) 20～99.9パーセント、より好ましくは30～98パーセント、及び最も好ましくは60～95パーセントの上述のエステル化セルロースエーテル、ならびにb) 好ましくは0.1～80パーセント、より好ましくは2～70パーセント、及び最も好ましくは5～40パーセントの活性成分b) を含む。エステル化セルロースエーテルa) 及び活性成分b) の合計量は、固体分散剤の総重量に基づいて、好ましくは少なくとも70パーセント、より好ましくは少なくとも80パーセント、及び最も好ましくは少なくとも90パーセントである。存在する場合、残存量は、以下に記載されるアジュバントc) のうちの1つ以上からなる。少なくとも1つのエステル化セルロースエーテル中の、少なくとも1つの活性成分を含む固体分散剤が形成された後、乾燥、顆粒化、及び粉末化などのいくつかの加工作業を使用して、分散剤の剤形（要素、ペレット、顆粒、丸剤、カプレット、微小粒子、カプセルの充填物、もしくは射出成形カプセル、または粉末、フィルム、ペースト、クリーム、懸濁液、もしくはスラリーの形態など）への組み込みを促進してもよい。

【0053】

水性組成物、つまり有機希釈剤及び本発明の固体分散剤を含む液体組成物は、着色剤、顔料、乳白剤、風味及び味改善剤、酸化防止剤、ならびにこれらの任意の組み合わせなどの任意のアジュバントを更に含んでもよい。

【0054】

これより本発明のいくつかの実施形態を、以下の実施例において詳細に記載する。

【実施例】

【0055】

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

【0056】

エーテル基及びエステル基の含有量

エステル化セルロースエーテル中のエーテル基の含有量は、“Hypromellose”, United States Pharmacopeia and National Formulary, USP35, pp3467-3469に記載されるものと同じ手法で決定される。

【0057】

フタル基の含有量は、Hypromellose phthalate, United States Pharmacopia and National Formulary, NF33, pp. 6701-6702に従って決定される。

10

【0058】

水溶性

定量的決定：その乾燥重量に基づいて2.5重量部のHPMCPを、2℃の温度を有する97.5重量部の脱イオン水に添加し、その後、2℃で6時間攪拌し、2℃で16時間保管した。秤量した量のこの混合物を秤量した遠心分離バイアルに移動させ、移動させた重量の混合物をgでのM1として付記した。移動させた重量のHPMCP [M2]を、(gでの移動させた重量の混合物/100g×2.5g)として計算した。混合物を、2℃、5000rpmで60分間遠心分離した(2823×g、Thermo ScientificからのBiofuge Stratós遠心機)。遠心分離後、液体相からアリコートを取り除いて、秤量した乾燥バイアルに移動させた。移動させたアリコートの重量を、gでのM3として記録した。アリコートを、105℃で12時間乾燥させた。乾燥後、残存するgのHPMCPを秤量し、gでのM4として記録した。

20

【0059】

以下の表2の「2.5%での水溶性%」という用語は、2.5重量部のHPMCPと97.5重量部の脱イオン水との混合物中に実際に溶解されるHPMCPの百分率を表示する。それは、 $(M4/M2) \times (M1/M3) \times 100$ として計算され、これは、(液体アリコート中のgでのHPMCP/遠心分離バイアルに移動させたgでのHPMCP)×(遠心分離バイアルに移動させたgでの混合物/遠心分離後のgでの液体アリコート)×100に対応する。上記の式において、「×」は、乗算演算子の略語である。

【0060】

定性的決定：0.5℃での激しい攪拌下、その乾燥重量に基づいて2.0gのHPMCPを、98.0gの水と16時間混合することによって、2重量パーセントのHPMCPと水との混合物を調製した。その後、HPMCPと水との混合物の温度を、冷蔵庫内で4℃に上昇させた。4℃で可溶性であるHPMCPはまた2℃でも可溶性であり、2℃で、溶解性は少なくとも4℃で同じ程度の高さである。HPMCPの水溶性を視覚的検査によって決定した。HPMCPが、2%、2℃で水溶性であるかどうかの決定を、以下のように行った。「2%で水溶性一有」は、上記の手順に従うと、沈殿物を有さない溶液が得られたことを意味する。「2%で水溶性一無」は、上記の手順に従うと、HPMCPの少なくとも有意な部分が溶解されないままであり、その乾燥重量に基づいて2.0gのHPMCPを98.0gの水と混合したときに、沈降物を形成したことを意味する。「2%で水溶性一部分的」は、上記の手順に従うと、ごく一部のHPMCPのみが溶解されないままであり、その乾燥重量に基づいて2.0gのHPMCPを98.0gの水と混合したときに、沈降物を形成したことを意味する。

30

40

【0061】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) の粘度

“Hypromellose Phthalate, United States Pharmacopia and National Formulary, NFに記載されるように、0.43重量%の水性NaOH中2.0重量%のHPMCP溶液を調製した。DIN51562-1:1999-01(1999年1月)に従って、ウペローデ粘度測定を実行した。測定は、20℃で行った。0.43重量%の水性NaOH中、2.0重

50

量%のHPMCP溶液を、以下の表2に「0.43%のNaOH中2.0%の粘度」として列挙する。

【0062】

室温での激しい攪拌下、10.0gのHPMCPを45.0gのジクロロメタン及び45.0gのメタノールと混合することによって、1:1の重量のジクロロメタンとメタノールとの混合物中、10重量%のHPMCP溶液を調製した。混合物を、回転混合機で24時間回転させた。Heraeus Holding GmbH, Germanyから商業的に入手可能なMegafuge 1.0遠心機を使用して、溶液を2000rpmで3分間遠心分離した。DIN 51562-1:1999-01(1999年1月)に従って、ウペローデ粘度測定を実行した。測定は、20℃で行った。

10

【0063】

HPMCPの水溶液のゲル化温度及びゲル強度

3翼(翼=2cm)の攪拌刃を有するオーバーヘッド研究室攪拌機で750rpmで攪拌しながら、対応する量の粉末化、粉碎、及び乾燥HPMCP(HPMCPの水含有量を考慮)を水(温度20~25℃)に室温で添加することによって、2重量%、5重量%、または10重量%のHPMCP水溶液を生成した。その後、溶液を約1.5℃まで冷却した。1.5℃の温度に達した後、溶液を500rpmで120分間攪拌した。各溶液を特性評価の前に冷蔵庫内で保管した。

【0064】

カップ及びボブ固定具(CC-25)を有するHaake RS600(Thermo Fisher Scientific)レオメーターを使用して、HPMCP水溶液のレオロジー測定を実行した。2%の一定歪み(変形)及び2Hzの一定角振動数で、5~85℃の温度範囲にわたって、試料を1分当たり1℃の速度で加熱した。測定収集速度は4データ点/分となるように選択した。レオロジー測定から得られた貯蔵弾性率G'は、溶液の弾性特性を表し、貯蔵弾性率G'が損失弾性率G''より高い場合、高温領域におけるゲル強度を表す。

20

【0065】

得られた貯蔵弾性率G'のデータ(振動測定から得た)を、まず対数化し、G'(最小)をゼロに及びG'(最大)を100に正規化した。直線回帰曲線を、これらの貯蔵弾性率データのサブセットにフィットさせた(5データ点の増分)。接線を、回帰曲線の最急の勾配にフィットさせた。この接線とx軸との交差を、ゲル化温度として報告する。ゲル化温度をいかに決定するかの詳細は、国際特許出願第WO2015/009796号の18及び19頁、「Determination of the gelation temperature of aqueous compositions comprising methyl cellulose」の節に記載される。

30

【0066】

65℃での貯蔵弾性率G'に従うゲル強度もまた、このレオロジー測定によって得た。

【0067】

実施例1~5及び比較実施例A~EのHPMCPの生成

700.0gの酢酸を反応器内に充填し、攪拌した。その後、230.0gの酢酸ナトリウム(水を含まない)及び230.0gのHPMC(水を含まない)を添加した。HPMCは、20℃で、ASTM D2363-79(2006年再承認)に従って、2%水溶液として測定される、1.98のメトキシル置換(DS_M)、0.25のヒドロキシプロポキシル置換(MS_{HP})、及び3.0mPa·sの粘度を有した。HPMCの重量平均分子量は、約20,000ダルトンであった。HPMCは、The Dow Chemical CompanyからMethocel E3 LV Premiumセルロースエーテルとして商業的に入手可能である。窒素での不活性化を実行した。混合物を、攪拌しながら85℃まで加熱した。85℃の温度に達した後、反応混合物を10分間攪拌させた。その後、以下の表1に列挙される無水フタル酸を添加し、反応混合物を3.5時間反応させた。エステル化反応後、50℃の温度を有する318.46gの脱イオン水で、

40

50

混合物の反応を停止させた。その後、2 Lの脱イオン水（温度50℃）を、攪拌しながら反応器に添加して、HPMCPを沈殿させた。沈殿したHPMCPを約50℃まで冷却し、反応器から取り除いた。5000 rpmで動作するUltra-Turrax攪拌機S50-G45を使用して、高剪断混合を60秒間適用することによって、HPMCPを1.7 Lのお湯（温度約95℃）で2回洗浄した。濾過後、濾過ケーキを1.7 Lのお湯で数回洗浄した。洗浄したHPMCPを真空濾過によって単離し、55℃で一晩乾燥させた。

【0068】

【表1】

表1

(比較) 実施例	HPMC		氷酢酸		無水フタル酸		酢酸ナトリウム	
	g	Mol	g	mol/ mol HPMC	g	mol/ mol HPMC	g	mol/ mol HPMC
1	230	1.14	700	10.3	20.0	0.12	230	2.46
2	230	1.14	700	10.3	40.0	0.24	230	2.46
3	230	1.14	700	10.3	60.0	0.36	230	2.46
4	230	1.14	700	10.3	65.0	0.38	230	2.46
5	230	1.14	700	10.3	70.0	0.41	230	2.46
A	230	1.14	700	10.3	75.0	0.44	230	2.46
B	230	1.14	700	10.3	80.0	0.47	230	2.46
C	230	1.14	700	10.3	100.0	0.59	230	2.46
D	230	1.14	700	10.3	120.0	0.71	230	2.46
E	230	1.14	700	10.3	140.0	0.82	230	2.46

【0069】

実施例1～5及び比較実施例A～EのHPMCPの特性を、以下の表2に列挙する。表2において、略語は以下の意味を有する。

DS_M = DS（メトキシル）：メトキシル基の置換度、

MS_{HP} = MS（ヒドロキシプロポキシル）：ヒドロキシプロポキシル基のモル置換、

DS_{Ph}：フタル基の置換度。

【0070】

以下の表2は、実施例1～5のエステル化セルロースエーテルは水溶性であるが、比較実施例A～Eのエステル化セルロースエーテルは水溶性ではないか、または水溶性が不十分であることを示す。更に、実施例1～5のエステル化セルロースエーテルは、ジクロロメタンとメタノールとの混合物などのいくつかの極性溶媒中に可溶性である。10重量%の溶液でさえ粘度は低く、比較実施例A～Eの粘度に類似している。

【0071】

実施例1のエステル化セルロースエーテルは、2～4℃の温度だけでなく、21℃の温度でも、2重量%の濃度で水溶性であった。

【0072】

【表 2】

表 2

(比較) 実施例	メトキ シル (%)	ヒドロキ シプロポ キシル (%)	フタリル (%)	DS _M	MS _{HP}	DS _{Ph}	2.5%での 水溶性% (定量的)	2%での水溶性 (定性的)	0.43%の NaOH中 2%の粘度 [mPa・s]	1:1ジクロロメ タン/メタノール (mPa・s) 中 10重量%の溶液 の粘度
1	29.1	8.8	3.7	1.99	0.25	0.05	99	有 ¹⁾	4.27	80.7
2	28.1	8.5	7.0	1.99	0.25	0.10	98	有 ¹⁾	3.93	64.8
3	27	8.4	10.1	1.98	0.25	0.15	96	有 ²⁾	3.63	52.1
4	26.9	8.4	10.5	1.98	0.26	0.16	99	有 ²⁾	3.61	51.8
5	26.8	8.3	11.2	1.99	0.26	0.17	93	有 ²⁾	3.53	48.9
A	26.5	8.2	12.0	1.99	0.25	0.19	67	濁った溶液、非常 に少ない沈降物	3.53	48.1
B	26	8.1	13.5	1.98	0.26	0.21	53	部分的 ³⁾	3.43	44.6
C	25.1	7.8	16.2	1.97	0.25	0.27	28	部分的 ³⁾	3.27	38.7
D	24.1	7.6	19.7	1.98	0.26	0.34	11	部分的 ³⁾	3.15	34.0
E	23	7.2	23.2	1.98	0.26	0.41	1	無、沈降物形成	3.01	29.4

¹⁾ 透明な溶液²⁾ わずかに濁った³⁾ 沈降物形成

ゲル化

いくつかの本発明のHPMCPの水溶液は、上昇した温度、典型的には45～90℃、より典型的には50～80℃でゲル化する。本発明のHPMCPの好ましい実施形態は、2重量%ほど低い濃度でさえゲル化する。エステル化ヒドロキシアルキルアルキルセルロースが、それらの非常に低い総エステル置換度にも関わらずゲル化することは、非常に驚くべきことである。HPMCPを調製するための出発材料として使用されるHPMCは、2重量%の濃度ではゲル化しない。65℃まで加熱した後、2重量%のMethocel E3 LV Premiumセルロースエーテル水溶液は、ゲルは形成しないが、凝結するのみである。

【0074】

レオロジー測定を実行して、上記に更に記載される実施例1、2、または3の2重量%、5重量%、及び／または10重量%のHPMCP水溶液の、65℃での貯蔵弾性率G'に従うゲル化温度及びゲル強度を測定した。結果を以下の表3に列挙する。

【0075】

【表3】

表3

実施例	水中のHPMCP 重量%	ゲル化温度、℃	65℃でのゲル強度 G'、Pa
1	2	53	8
1	5	47	564
2	2	—	—
2	5	39	1330
2	10	30	8495
3	2	—	—
3	5	39	235
Methocel E3 LV Pre miumセルロース エーテル	2	55	0.6*
	5	63	2
	10	58	73

*有意なゲル化無し、凝結のみ

【0076】

HPMCPの腸溶特性

実施例2のHPMCPからのカプセルの調製

実施例2の手順に従って得られる15重量%の水溶性HPMCPの水溶液を、HPMCPを脱イオン水中に2℃の温度で溶解することによって調製した。その後、HPMCPの重量に基づいて20重量%のクエン酸トリエチル(TEC)を、水溶液に添加した。室温(21℃)を有する金属ピンを、18℃の温度を有するHPMCP水溶液中に浸漬することによって、カプセルシェルを生成した。その後、ピンをHPMCP水溶液から引き抜き、フィルムが成形ピン上に形成された。カプセルシェルを室温で乾燥させた。カプセルシェルの最終厚さは、50～140μmであった。

【0077】

実施例3のHPMCPからのカプセルの調製

実施例3の手順に従って得られる17重量%の水溶性HPMCPの水溶液を、HPMCPを脱イオン水中に4℃の温度で溶解することによって調製した。その後、HPMCPの重量に基づいて20重量%のクエン酸トリエチル(TEC)を、水溶液に添加した。30℃の温度を有する金属ピンを、4℃の温度を有する水溶液中に浸漬することによって、カプセルシェルを生成した。その後、ピンをHPMCP水溶液から引き抜き、フィルムが成形ピン上に形成された。カプセルシェルを室温で乾燥させた。カプセルシェルの最終厚さ

は、約45～110 μmであった。

【0078】

実施例2及び3のHPMCPから調製したカプセルシエルの、胃の酸性環境での溶解性を試験するために、カプセルシエルを小片に碎き、0.1NのHCl中に浸した。そこに、カプセル小片を37℃の温度で2時間放置して、胃液を模倣した。実施例2及び3のHPMCPから調製したカプセル小片は、この2時間の間に、0.1NのHCl中に溶解しなかった。

【0079】

カプセルシエルの腸または結腸での溶解性を試験するために、カプセル小片から0.1NのHClを流し捨て、その後、カプセル小片を緩衝液中に浸した。

10

【0080】

いくつかのカプセル小片を、37℃の温度、及びそれぞれ4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、または6.8のpHを有する、マッキルベイン緩衝液（一リン酸二ナトリウム及びクエン酸を含有）中に2時間浸した。実施例2及び3のHPMCPから調製したカプセル小片は、4.0のpHを有するマッキルベイン緩衝液中に溶解しなかったが、それぞれ4.5、5.0、5.5、6.0、または6.8のpHを有するマッキルベイン緩衝液中には溶解した。

【0081】

他のカプセル小片を、37℃の温度、及びそれぞれ5.5、5.8、6.0、6.5、または6.8のpHを有する、0.2Mの三塩基リン酸ナトリウムの水性リン酸緩衝液中に2時間浸した。実施例2及び3のカプセルから調製した全てのカプセル小片は、リン酸緩衝液中に溶解した。

20

フロントページの続き

(74)代理人 100173107

弁理士 胡田 尚則

(74)代理人 100147212

弁理士 小林 直樹

(74)代理人 100093861

弁理士 大賀 眞司

(74)代理人 100129218

弁理士 百本 宏之

(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・ヴォルフ・ストラッセ 13

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 特表2004-527619 (JP, A)

特開昭62-081402 (JP, A)

国際公開第2006/082518 (WO, A1)

国際公開第2016/069338 (WO, A1)

国際公開第2016/148977 (WO, A1)

国際公開第2017/053337 (WO, A1)

特公昭48-19391 (JP, B2)

米国特許第3629237 (US, A)

中国特許出願公開第104231091 (CN, A)

Chem. Pharm. Bull., 1997年, 45(8), 1350-1353

繊維学会誌, 2014年 9月10日, 70(9), 452-457

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08B

A61K

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY (STN)