

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6133969号
(P6133969)

(45) 発行日 平成29年5月24日(2017.5.24)

(24) 登録日 平成29年4月28日(2017.4.28)

(51) Int.Cl.

C08B 13/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

F 1

C08B 13/00
A61K 47/38

請求項の数 7 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2015-505699 (P2015-505699)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月24日 (2012.10.24)
 (65) 公表番号 特表2015-521209 (P2015-521209A)
 (43) 公表日 平成27年7月27日 (2015.7.27)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2012/061586
 (87) 國際公開番号 WO2013/154607
 (87) 國際公開日 平成25年10月17日 (2013.10.17)
 審査請求日 平成27年10月23日 (2015.10.23)
 (31) 優先権主張番号 61/622,754
 (32) 優先日 平成24年4月11日 (2012.4.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 502141050
 ダウ グローバル テクノロジーズ エル
 エルシー
 アメリカ合衆国 ミシガン州 48674
 , ミッドランド, ダウ センター 204
 O
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敏
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100128495
 弁理士 出野 知

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】特定の置換基分布を有する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】

(i) 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エステル化セルロースエーテルであって、前記エステル化セルロースエーテルが、1-4結合で連結された無水グルコース単位を有し、メチル基及びヒドロキシプロピル基を有し、

前記エステル化セルロースエーテルは、MS(ヒドロキシプロピル)が0.05から1.00であり、

無水グルコース単位のヒドロキシル基は、

[s23/s26-0.2*MS(ヒドロキシプロピル)]が0.36以下であるようにメチル基で置換され、

ここで、s23は、前記無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率であり、

s26は、前記無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率である、

エステル化セルロースエーテル。

【請求項 2】

請求項1に記載の、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エステル化セルロースエーテルを調製するプロセスであって、

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、無水酢酸と無水コハク酸との組合せと反応させるステップを含み、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、1-4結合で連結さ

れた無水グルコース単位を有し、メチル基及びヒドロキシプロピル基を有し、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、MS(ヒドロキシプロピル)が0.05から1.00であり、

無水グルコース単位のヒドロキシル基は、

[$s_{23}/s_{26} - 0.2 * MS$ (ヒドロキシプロピル)]が0.31以下であるようにメチル基で置換され、

ここで、 s_{23} は、前記無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率であり、

s_{26} は、前記無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率である、

プロセス。

【請求項3】

有機又は水性希釈剤と、請求項1に記載の少なくとも1種類のエステル化セルロースエーテルとを含む、液体組成物。

【請求項4】

請求項3に記載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プロセス。

【請求項5】

請求項3に記載の液体組成物を浸漬ピンと接触させるステップを含む、カプセル剤の製造プロセス。

【請求項6】

請求項1に記載の少なくとも1種類のエステル化セルロースエーテル中の少なくとも1種類の活性成分の固体分散物。

【請求項7】

前記固体分散物が、錠剤、丸剤、顆粒剤、ペレット剤、カプレット剤、微粒子剤、カプセル剤充填物中に、又はペースト剤、クリーム剤、懸濁液剤若しくはスラリー剤中に配合された、請求項6に記載の固体分散物。

【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、それを調製するプロセス、有機希釈剤及びエステル化セルロースエーテルを含む液体組成物、剤形をコーティングするプロセス、並びに液体組成物及びエステル化セルロースエーテル中の活性成分の固体分散物を使用してカプセル剤を製造するプロセスに関する。

【背景技術】

【0002】

セルロースエーテルのエステル、その使用、及びそれを調製するプロセスは、当該技術分野で一般に知られている。セルロースエーテル-エステルを製造する一プロセスが米国特許第3,435,027号に記載されている。

【0003】

米国特許第4,365,060号は、優れた腸溶性挙動を示し、可塑剤を添加せずとも十分な柔軟性を有するとされる腸溶性カプセル剤を開示している。

【0004】

多数の現在公知の薬物は、水溶性が低く、その結果、剤形の調製には複雑な技術が必要である。公知の一方法は、かかる薬物を薬学的に許容される水溶性ポリマーと一緒に、任意で水と混合された、有機溶媒に溶解させること、及びその溶液を噴霧乾燥することを含む。薬学的に許容される水溶性ポリマーは、薬物の結晶化度を低下させ、それによって薬物の溶解に必要な活性エネルギーを最小限にすること、並びに薬物分子の周囲に親水性状態を確立し、それによって薬物自体の溶解性を改善し、その生物学的利用能、すなわち、摂取後の個体によるその体内吸収を増加させることを目的とする。

10

20

30

40

50

【0005】

国際特許出願WO2005/115330は、置換レベルの特定の組合せの酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCA)ポリマー及び酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCAS)ポリマーを開示している。HPMCAポリマーは、アセチル基置換度(DOS_{Ac})が少なくとも0.15である。HPMCASポリマーは、スクシノイル基置換度(DOS_S)が少なくとも0.02、DOS_{Ac}が少なくとも0.65、DOS_{Ac}とDOS_Sの合計が少なくとも0.85である。WO2005/115330は、これらのHPMCAS及びHPMCAポリマーが、疎水性薬物の固体アモルファス分散物を形成するのに有用であることを開示しており、これらのHPMCAS及びHPMCAポリマーを、過飽和水溶液から急速に結晶化し易い薬物と併用すると、HPMCA及びHPMCASが、高薬物濃度を維持し、それによって薬物の体内吸収を促進するのに特に有効であることを示唆している。WO2005/115330は、酢酸置換が多いと、噴霧乾燥溶液中の活性薬剤の溶解性が増加し、コハク酸置換が多いと、水溶液中のポリマーの溶解性が増加することを開示している。10

【0006】

国際特許出願WO2011/159626は、活性成分、並びにメトキシ基置換度(DS_M)1.45及びアセチル基(DS_{Ac})とスクシノイル基(DS_S)の複合置換度(DS_{Ac}+DS_S)1.25のHPMC-A-Sを開示している。20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかし、薬物の多様性を考慮すると、HPMCAS、HPMCAなどのエステル化セルロースエーテルの限られた多様性ではすべての要求を満たすことができないことは自明である。したがって、本発明の一目的は、難水溶性薬物の賦形剤として有用であるポリマーの多様性を増す、新しいグレードのHPMCAS、HPMCAなどの新しいエステル化セルロースエーテルを見いだすことである。本発明の好ましい一目的は、酢酸置換を増加させるのとは異なる様式で噴霧乾燥溶液中の活性薬剤の溶解性を増加させる、新しいグレードのHPMCAS、HPMCAなどの新しいエステル化セルロースエーテルを見いだすことである。例えば、酢酸/コハク酸置換比率の高いHPMCASを使用すると、HPMCASが水溶液中に可溶であるpHが増加し、人体の腸の上部などのある種の生物システムにおける薬物の生物学的利用能を高めるその有用性が低下する。一般に、酢酸/コハク酸置換比率の高いHPMCASの溶解は、人体の腸の下部でのみ起こり、腸における吸収時間、したがって生物学的利用能が低下する。30

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の一態様は、(i)脂肪族一価アシル基、又は(iii)式-C(O)-R-COOAの基(ここで、Rは二価脂肪族又は芳香族炭化水素基であり、Aは水素又は陽イオンである)、又は(iii)脂肪族一価アシル基と式-C(O)-R-COOAの基の組合せを含む、エステル化セルロースエーテルであって、エステル化セルロースエーテルが、1~4個の結合で連結された無水グルコース単位を有し、メチル基、ヒドロキシアルキル基、及び任意で、メチルとは異なるアルキル基を置換基として有し、40

前記エステル化セルロースエーテルは、MS(ヒドロキシアルキル)が0.05から1.00であり、

無水グルコース単位のヒドロキシル基は、

[s23/s26-0.2*MS(ヒドロキシアルキル)]が0.36以下であるようにメチル基で置換され、

ここで、s23は、前記無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率であり、

s26は、前記無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率である。50

【0009】

本発明の別の一態様は、上記エステル化セルロースエーテルを調製するプロセスであつて、該プロセスは、セルロースエーテルを(i)脂肪族モノカルボン酸無水物、又は(ii)ジカルボン酸無水物、又は(iii)脂肪族モノカルボン酸無水物とジカルボン酸無水物の組合せと反応させるステップを含み、

セルロースエーテルは、1~4個の結合で連結された無水グルコース単位を有し、メチル基、ヒドロキシアルキル基、及び任意で、メチルとは異なるアルキル基を置換基として有し、

セルロースエーテルは、MS(ヒドロキシアルキル)が0.05から1.00であり、無水グルコース単位のヒドロキシル基は、

[s23/s26-0.2*MS(ヒドロキシアルキル)]が0.31以下であるようにメチル基で置換され、

ここで、s23は、前記無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率であり、

s26は、前記無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率である。

【0010】

本発明の更に別の一態様は、有機希釈剤と、上記少なくとも1種類のエステル化セルロースエーテルとを含む、液体組成物である。

【0011】

本発明の更に別の一態様は、水性希釈剤と、上記少なくとも1種類のエステル化セルロースエーテルとを含む、液体組成物である。本発明の更に別の一態様は、上記液体組成物を剤形と接觸させるステップを含む、剤形をコーティングするプロセスである。

【0012】

本発明の更に別の一態様は、上記液体組成物を浸漬ピン(dipping pin)と接觸させるステップを含む、カプセル剤の製造プロセスである。

【0013】

本発明の更に別の一態様は、上記少なくとも1種類のエステル化セルロースエーテル中の少なくとも1種類の活性成分の固体分散物である。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本発明のエステル化セルロースエーテル及び比較のための公知の類似エステル化セルロースエーテルのコロイド直径である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明のエステル化セルロースエーテル、及びエステル化セルロースエーテルを製造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は、1~4個の結合で連結され、メチル基、ヒドロキシアルキル基、及び任意で、メチルとは異なるアルキル基を置換基として有する、無水グルコース単位を有する。ヒドロキシアルキル基は、同じでも互いに異なっていてもよい。好ましくは、セルロースエーテルは、1又は2種類のヒドロキシアルキル基、より好ましくはヒドロキシプロピル及び/又はヒドロキシエチルなどの1種類以上のヒドロキシ_{1~3}アルキル基を含む。有用である任意に選択できるアルキル基は、例えば、エチル又はプロピルであり、エチルが好ましい。好ましい3成分セルロースエーテルは、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又は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である。好ましいセルロースエーテルは、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、特にヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロースなどのヒドロキシ_{1~3}アルキルメチルセルロースである。

【0016】

下記本発明のエステル化セルロースエーテル、及びエステル化セルロースエーテルを製

10

20

30

40

50

造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本質的特徴は、[s 23 / s 26 - 0 . 2 * M S (ヒドロキシアルキル)]として表される、無水グルコース単位上のメチル基のその独特的の分布である。本明細書では、記号「*」は、乗算演算子を表す。[s 23 / s 26 - 0 . 2 * M S (ヒドロキシアルキル)]を求める方法を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) 及び酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C A S) の実施例においてより詳細に述べる。実施例に開示した方法に基づいて、当業者は、別のセルロースエーテル及びエステル化セルロースエーテルの [s 23 / s 26 - 0 . 2 * M S (ヒドロキシアルキル)]を求める方法を知ることになる。

【0017】

本発明のエステル化セルロースエーテルにおいては、[s 23 / s 26 - 0 . 2 * M S (ヒドロキシアルキル)]は0 . 36以下、好ましくは0 . 33以下である。本発明のより好ましい実施形態においては、エステル化セルロースエーテルの [s 23 / s 26 - 0 . 2 * M S (ヒドロキシアルキル)]は、0 . 31以下、好ましくは0 . 30以下、より好ましくは0 . 27以下、最も好ましくは0 . 25以下、特に0 . 23以下、又は0 . 21以下、更には0 . 19以下である。

【0018】

出発材料として使用されるセルロースエーテルにおいては、[s 23 / s 26 - 0 . 2 * M S (ヒドロキシアルキル)]は、一般に0 . 31以下、好ましくは0 . 30以下、より好ましくは0 . 27以下、最も好ましくは0 . 25以下、特に0 . 23以下、又は0 . 21以下、更には0 . 19以下である。

【0019】

本発明のエステル化セルロースエーテル、及び出発材料として使用されるセルロースエーテルにおいては、[s 23 / s 26 - 0 . 2 * M S (ヒドロキシアルキル)]は、典型的には0 . 07以上、より典型的には0 . 10以上、最も典型的には0 . 13以上である。

【0020】

比s 23 / s 26においては、s 23は、無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率であり、s 26は、無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率である。s 23を求める場合、「無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率」という用語は、6位がメチルで置換されていないことを意味する。例えば、それらは非置換ヒドロキシル基とすることができます、又はそれらはヒドロキシアルキル基、メチル化ヒドロキシアルキル基、メチルとは異なるアルキル基若しくはアルキル化ヒドロキシアルキル基若しくはアシル基で置換することができます。s 26を求める場合、「無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシル基のみがメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率」という用語は、3位がメチルで置換されていないことを意味する。例えば、それらは非置換ヒドロキシル基とすることができます、又はそれらはヒドロキシアルキル基、メチル化ヒドロキシアルキル基、メチルとは異なるアルキル基若しくはアルキル化ヒドロキシアルキル基若しくはアシル基で置換することができます。

【0021】

本明細書では「メチル、ヒドロキシアルキル、アルキル又はアシル基で置換されたヒドロキシル基」という用語は、ヒドロキシル基上の水素原子がメチル、ヒドロキシアルキル、アルキル又はアシル基で置換されていることを意味する。

【0022】

R 1 がH、アルキル又はアシルである下記式Iは、無水グルコース単位 (A G U) 中のヒドロキシル基の付番を示す。式Iは、説明のために使用されるにすぎず、本発明のエステル化セルロースエーテルを表すものではない。ヒドロキシアルキル基置換は式Iでは示されていない。

【0023】

10

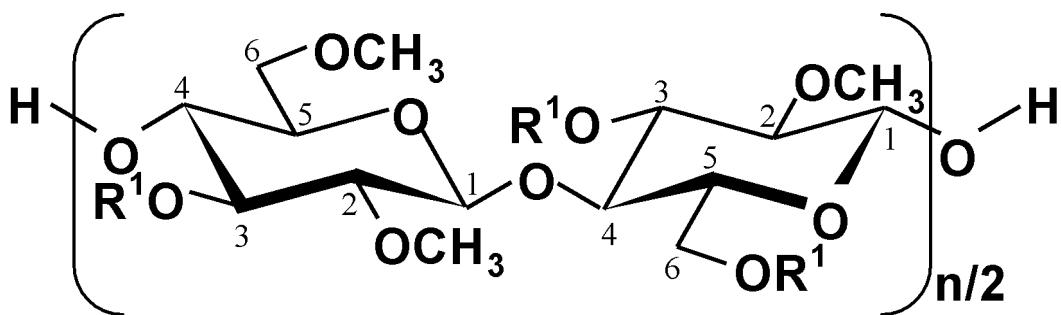
20

30

40

50

【化1】



10

式 I

【0024】

本発明のエステル化セルロースエーテル、及び出発材料として使用されるセルロースエーテルは、好ましくは、DS(メチル)が1.0から2.5、より好ましくは1.1から2.4、最も好ましくは1.2から2.2、特に1.6から2.05である。セルロースエーテル及びエステル化セルロースエーテルのメチル置換度DS(メチル)は、無水グルコース1単位当たりのメチル基で置換されたOH基の平均数である。DS(メチル)を求める場合、「メチル基で置換されたOH基」という用語は、セルロース骨格の炭素原子に直接結合したメチル化OH基だけでなく、ヒドロキシアルキル化後に形成されたメチル化OH基も含む。

20

【0025】

本発明のエステル化セルロースエーテル、及び出発材料として使用されるセルロースエーテルは、MS(ヒドロキシアルキル)が0.05から1.00、好ましくは0.08から0.90、より好ましくは0.12から0.70、最も好ましくは0.15から0.60、特に0.20から0.50である。ヒドロキシアルキル置換度は、MS(モル置換)によって記述される。MS(ヒドロキシアルキル)は、無水グルコース単位1モル当たりのエーテル結合によって結合したヒドロキシアルキル基の平均数である。ヒドロキシアルキル化の間、複数の置換が側鎖をもたらし得る。

30

【0026】

MS(ヒドロキシアルキル)とDS(メチル)の合計は、好ましくは少なくとも1.5、より好ましくは少なくとも1.9、かつ好ましくは2.7以下、より好ましくは2.5以下である。

【0027】

エステル化HPMCを製造するための出発材料として使用されるヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)中のメトキシル%及びヒドロキシプロポキシル%の測定を、米国薬局方(USP35)に従って実施する。エステル化HPMCのメトキシル%及びヒドロキシプロポキシル%を、United States Pharmacopeia and National Formulary, USP35, 3467~3469ページ「ヒプロメロース」の記述と同様に測定する。続いて、メトキシル%及びヒドロキシプロポキシル%として得られた値を、メチル置換基の置換度(DS)及びヒドロキシプロピル置換基のモル置換(MS)に変換する。変換では塩の残量を考慮する。これらの方針に基づいて、当業者は、別のセルロースエーテル及びエステル化セルロースエーテルのMS(ヒドロキシアルキル)及びDS(メチル)を求める方法を知ることになる。

40

【0028】

上記セルロースエーテルを製造する方法は、実施例に詳述されている。セルロースエーテルを製造するプロセスの幾つかの態様を、より一般的な用語で以下に記述する。

【0029】

上記セルロースエーテルは、

i. セルロースパルプを第1の量のアルカリ化剤で処理すること、及び

50

i i . 少なくとも 1 種類のメチル化剤をセルロースパルプへ添加すること、
続いて反応混合物を 70 以上 の反応温度に加熱することを含む第 1 の段階、及びその後

i i i . アルカリ化剤 0 . 0 5 5 モル当量未満 / 無水グルコース単位モル / 分の量で、
任意で各個々の追加の段階で、追加の量のアルカリ化剤を反応混合物に添加すること、

i v . 追加の量の少なくとも 1 種類のメチル化剤を反応混合物に添加すること
を含む少なくとも 1 つの追加の段階

を含む多段階エーテル化プロセスによって得ることができる。ここで、第 1 の段階におけるアルカリ化剤の添加の前、後又は同時に、少なくとも 1 種類のヒドロキシアルキル化剤、及び任意でメチル化剤とは異なる少なくとも 1 種類のアルキル化剤をセルロースパルプに、又はセルロースパルプのエーテル化の進行につれて、部分的に反応したセルロースパルプに添加する。

【 0 0 3 0 】

セルロースエーテルを調製するセルロース原料は、典型的には、ワタ又は木から得られるセルロースパルプ、好ましくは木材パルプである。それは、典型的には、粉体又はチップの形で供給される。

【 0 0 3 1 】

上記プロセスにおいては、セルロースパルプを、又はセルロースパルプからヒドロキシアルキルメチルセルロースへの反応が進行するにつれて、部分的に反応したセルロースパルプを、2 段階以上、好ましくは 2 又は 3 段階で、1 個以上の反応器中で、アルカリ化剤を用いてアルカリ化する。アルカリ化剤は、水溶液として使用される、アルカリ金属水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウム、苛性ソーダ、石灰などの任意の強塩基、又は 1 種類を超えるかかる強塩基の混合物とすることができます。通常、アルカリ金属水酸化物の水溶液が使用され、好ましくはアルカリ金属水酸化物含有量は、アルカリ金属水酸化物水溶液の総重量に基づいて 30 から 70 パーセント、より好ましくは 35 から 60 パーセント、最も好ましくは 48 から 52 パーセントである。

【 0 0 3 2 】

一実施形態においては、ジメチルエーテルなどの有機溶媒を反応器に希釈剤及び冷却剤として添加する。同様に、反応器の上部空間を、任意で、(窒素などの)不活性ガスでページして、セルロースエーテル生成物の酸素触媒解重合を制御する。

【 0 0 3 3 】

プロセスの第 1 の段階においては、セルロースパルプを第 1 の量のアルカリ化剤、典型的にはセルロース中の無水グルコース単位 1 モル当たり 1 . 2 から 3 . 5 モル当量のアルカリ化剤で処理する。処理は、浴又は攪拌槽への浸漬、噴霧などの当該技術分野で公知の任意の手段によって実施することができる。パルプ中のアルカリ化剤の均一な膨潤及び分散は、混合及び攪拌によって実施することができる。第 1 の段階においては、セルロースパルプへのアルカリ化剤水溶液の添加速度は重要でない。それは、幾つかに分割して、例えば 2 から 4 分割して、又は連続的に、添加することができる。通常 15 から 60 分間続く第 1 の段階のアルカリ化中、温度を典型的には 45 以下に維持する。

【 0 0 3 4 】

さらに、プロセスの第 1 の段階で、第 1 の量のアルカリ化剤の前、後又は同時に、好ましくはアルカリ化剤の添加後に、塩化メチル、硫酸ジメチルなどのメチル化剤をセルロースパルプに添加する。メチル化剤は、单一の段階で、セルロースに、又はセルロースパルプからヒドロキシアルキルメチルセルロースへの反応が進行するにつれて、部分的に反応したセルロースパルプに添加することができるが、好ましくは、2 段階以上、より好ましくは 2 又は 3 段階、最も好ましくは 2 段階で添加される。

【 0 0 3 5 】

メチル化剤を单一の段階で添加する場合、一般に、無水グルコース単位 1 モル当たり 3 . 5 から 6 . 0 モルの量のメチル化剤を添加するが、いずれにしても、反応混合物を加熱する前に、第 1 の段階で添加するアルカリ化剤に比べて、少なくとも等モル量で添加する

10

20

30

40

50

。メチル化剤を单一の段階で添加する場合、好ましくは、メチル化剤0.25から1.0モル当量/無水グルコース単位モル/分の量で添加する。第1の段階で使用するメチル化剤は、任意の従来の懸濁化剤と前もって混合することができる。この場合、懸濁化剤と少なくとも1種類のメチル化剤の総重量に基づいて20から50%、より好ましくは30から50%の懸濁化剤を含む混合物を好ましくは使用する。

【0036】

セルロースを第1の量のアルカリ化剤で処理し、好ましくは45以下の温度でも実施される、メチル化剤及び第1の段階の考え得る更なる成分の添加を行った後、反応混合物を、典型的には30から80分以内に、少なくとも70、好ましくは70~90、より好ましくは70~80の反応温度に加熱する。通常、次いで、反応をこの反応温度で10から30分間進める。

【0037】

続いて、プロセスは、追加の量のアルカリ化剤の添加、及び任意で各個々の追加の段階で、反応混合物への追加の量のメチル化剤の添加を含む、少なくとも1つの追加の段階を含む。少なくとも1つの追加の段階において水溶液として添加される追加のアルカリ化剤の総量は、典型的には、無水グルコース単位1モル当たりアルカリ化剤1.0から2.9モル当量の範囲である。好ましくは、第1の段階で添加されるアルカリ化剤の量と少なくとも1つの追加の段階で添加されるアルカリ化剤の総量のモル当量比は、0.6:1から3.5:1である。少なくとも1つの追加の段階においてはアルカリ化剤を反応混合物に徐々に、すなわちアルカリ化剤0.055モル当量未満、好ましくは0.050モル当量未満、より好ましくは0.045モル当量未満/無水グルコース単位モル/分の量で添加することが重要である。第2の段階のアルカリ化剤は、一般に、50から80、好ましくは65から80の温度で添加される。

【0038】

典型的には、メチル化剤は、無水グルコース単位1モル当たり2から6モルの範囲の総量で使用される。メチル化剤を第1の段階だけでなく、少なくとも1つの追加の後続段階、好ましくは1つの追加の段階で添加する場合、典型的には、第1の段階においては無水グルコース単位1モル当たり2.0から4.0モル量のメチル化剤を添加し、少なくとも1つの追加の段階においては無水グルコース単位1モル当たり1.5から3.4モルの総量のメチル化剤を添加する。いずれにしても、反応混合物中に存在するアルカリ化剤に比べて少なくとも等モル量でメチル化剤を添加する。したがって、もしあれば、第2の段階のメチル化剤は、セルロースが、又はセルロースパルプからヒドロキシアルキルメチルセルロースへの反応が進行するにつれて、部分的に反応したセルロースパルプが、アルカリ化剤に比べて少なくとも等モル当量のメチル化剤と連続的に接触するように、アルカリ化剤を添加する第2及び任意で第3の段階の前又は段階中に反応混合物に添加される。

【0039】

メチル化剤を2段階で添加する場合、第1の段階のメチル化剤は、好ましくは、メチル化剤0.25から0.5モル当量/無水グルコース単位モル/分の量で添加される。单一の段階又は第1の段階のメチル化剤は、懸濁化剤と前もって混合することができる。この場合、懸濁化剤とメチル化剤の混合物は、好ましくは、メチル化剤と懸濁化剤の総重量に基づいて20から50重量パーセント、より好ましくは30から50重量パーセントの懸濁化剤を含む。

【0040】

メチル化剤を2段階で添加する場合、メチル化剤の第2の段階は、一般に、反応混合物を温度約70~90に10から30分間加熱した後に反応混合物に添加される。第2の段階のメチル化剤は、好ましくは、メチル化剤0.25から0.5モル当量/無水グルコース単位モル/分の量で添加される。メチル化剤を2段階で添加する場合、第1の段階のメチル化剤と第2の段階のメチル化剤のモル比は、一般に0.68:1から1.33:1である。少なくとも1つの追加の段階の各々におけるメチル化剤は、その中で使用される場合、セルロースがアルカリ化剤に比べて少なくとも等モル当量の少なくとも1種類のメ

10

20

30

40

50

チル化剤と連続的に接触するように、その段階の追加の量のアルカリ化剤の添加の前又は添加中に反応混合物に添加されるべきである。

【0041】

メチル化剤とアルカリ化剤の各々が2段階で添加される上記手順の代替として、第2の段階のメチル化剤を、第2の段階のアルカリ化剤の一部が添加された後に反応混合物に添加し、続いてアルカリ化剤を添加することができる。すなわち、メチル化剤を第2の段階で添加し、続いて第3の段階のアルカリ化剤を添加する。プロセスのこの実施形態においては、第2及び第3の段階で添加される無水グルコース1モル当たりのアルカリ化剤の総量は、一般に、無水グルコース単位1モル当たり1.0から2.9モルであり、好ましくはその40から60パーセントを第2の段階で添加し、60から40パーセントを第3の段階で添加する。好ましくは、第3の段階で使用されるアルカリ化剤を徐々に、すなわち、アルカリ化剤0.055モル当量未満、典型的には0.045モル当量未満/無水グルコース単位モル/分の量で添加する。第3の段階のメチル化剤及びアルカリ化剤は、一般に、50から80、好ましくは65から80の温度で添加される。

【0042】

エチレンオキシド及び/又はプロピレンオキシドなどの1種類以上、好ましくは1又は2種類のヒドロキシアルキル化剤も、第1の段階で添加されるアルカリ化剤の前、後又は同時に、セルロースパルプに、又はセルロースパルプからヒドロキシアルキルメチルセルロースへの反応が進行するにつれて、部分的に反応したセルロースパルプに添加される。単一のヒドロキシアルキル化剤又は1種類を超える、好ましくは1種類のみのヒドロキシアルキル化剤を利用することができる。ヒドロキシアルキル化剤は、一般に、無水グルコース単位1モル当たりヒドロキシアルキル化剤0.2から2.0モルの量で添加される。ヒドロキシアルキル化剤は、有利には、反応混合物を反応温度に加熱する前に、すなわち温度20から70、好ましくは40から60で添加される。

【0043】

メチル化剤とは異なる追加のアルキル化剤を、第1の段階で添加されるアルカリ化剤の前、後又は同時にセルロースパルプに添加することもできる。非限定的例としては、塩化エチル、臭化工チル若しくはヨウ化工チル、硫酸ジエチル及び/又は塩化プロピルが挙げられる。追加のアルキル化剤は、一般に、無水グルコース単位1モル当たりアルキル化剤0.5から6モルの量で添加される。アルキル化剤は、有利には、反応混合物を反応温度に加熱する前に、すなわち温度20から70、好ましくは40から60で添加される。

【0044】

上記多段階エーテル化の実施後、得られたセルロースエーテルを、典型的には、更に精製、乾燥及び/又は粉碎する。通常、セルロースエーテルを洗浄して、塩及び他の反応副生物を除去する。エーテル化反応の副生物として形成された塩が可溶である任意の溶媒を使用することができるが、通常は水を利用する。

【0045】

セルロースエーテルは、任意で、部分的解重合プロセスに供される。部分的解重合プロセスは、当該技術分野で周知であり、例えば、欧州特許出願E P 1,141,029、E P 210,917、E P 1,423,433及び米国特許第4,316,982号に記載されている。あるいは、部分的解重合は、例えば酸素又は酸化剤の存在によって、セルロースエーテルの製造中に実施することができる。かかる部分的解重合プロセスにおいては、2重量%水溶液として20でASTM D2363-79(再承認2006)に従つて測定して、粘度2.4から200mPa·s、好ましくは2.4から100mPa·s、より好ましくは2.5から50mPa·s、最も好ましくは3から30mPa·sのセルロースエーテルを得ることができる。

【0046】

上記セルロースエーテルは、(i)脂肪族一価アシル基、又は(ii)式-C(=O)-R-COOAの基(ここで、Rは二価脂肪族又は芳香族炭化水素基であり、Aは水素又は

10

20

30

40

50

陽イオンである)、又は(i i i)脂肪族一価アシル基と式-C(=O)-R-COOAの基の組合せを用いてエステル化することができる遊離ヒドロキシル基を有する。陽イオンは、好ましくは、アンモニウム塩、又はナトリウム、カリウム塩などのアルカリ金属塩、より好ましくはナトリウム塩である。最も好ましくは、Aは水素である。

【0047】

脂肪族一価アシル基は、好ましくは、アセチル、プロピオニル、及びn-ブチリル、i-ブチリルなどのブチリルからなる群から選択される。式-C(=O)-R-COOAの好ましい基は、次の基である。

-C(=O)-CH₂-CH₂-COOH、-C(=O)-CH₂-CH₂-COO⁻Na⁺などの-C(=O)-CH₂-CH₂-COOA、
-C(=O)-CH=CH-COOH又は-C(=O)-CH=CH-COO⁻Na⁺などの-C(=O)-CH=CH-COOA、又は
-C(=O)-C₆H₄-COOH又は-C(=O)-C₆H₄-COO⁻Na⁺などの-C(=O)-C₆H₄-COOA。

【0048】

-C(=O)-C₆H₄-COOHなどの式-C(=O)-C₆H₄-COOAの基においては、カルボニル基及びカルボキシ基は、好ましくは、オルト位に位置する。好ましいエステル化セルロースエーテルは、

i) 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)、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)、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCA)などのHPMCXY及びHPMCX、ここで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(アセタート)であり、又はXはB(ブチラート)であり、又はXはPr(プロピオナート)であり、YはS(スクシナート)であり、YはP(フタラート)であり、又はYはM(マレアート)である、又は

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)。

【0049】

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

【0050】

本発明のエステル化セルロースエーテルは、一般に、0.43wt%NaOH水溶液中の2.0重量%エステル化セルロースエーテル溶液として20で「Hypromellose Acetate Succinate, United States Pharmacopedia and National Formulary, NF29, 1548~1550ページ」に従って測定して、粘度が2.4から200mPa·s、好ましくは2.4から100mPa·s、より好ましくは2.5から50mPa·s、最も好ましくは3から30mPa·sである。

【0051】

本発明のエステル化セルロースエーテルは、更に上で示したようなDS(メチル)及びMS(ヒドロキシアルキル)を有する。

【0052】

本発明のエステル化セルロースエーテルは、一般に、アセチル、プロピオニル、ブチリル基などの一価アシル基の置換度が、0から2.0、好ましくは0.05から1.75、より好ましくは0.10から1.50、最も好ましくは0.15から1.25、特に0.20から1.00、更には0.20から0.65である。

【0053】

10

20

30

40

50

本発明のエステル化セルロースエーテルは、一般に、スクシノイルなどの式 - C (O) - R - C O O H の基の置換度が、0 から 2 . 0 、好ましくは 0 から 1 . 6 、より好ましくは 0 . 0 5 から 1 . 3 0 、最も好ましくは 0 . 0 5 から 1 . 0 0 、特に 0 . 1 0 から 0 . 7 0 、更には 0 . 1 0 から 0 . 6 0 である。

【 0 0 5 4 】

i) 一価アシル基の置換度と i i) 式 - C (O) - R - C O O H の基の置換度の合計は、0 より大きい。それは、一般に 0 . 0 5 から 2 、好ましくは 0 . 1 から 1 . 9 、より好ましくは 0 . 2 から 1 . 7 、最も好ましくは 0 . 3 から 1 . 5 5 、特に 0 . 4 から 1 . 4 又は 0 . 4 から 1 . 1 5 、更には 0 . 4 から 1 . 0 0 である。

【 0 0 5 5 】

10

アセチル基の置換度 / スクシノイル基の置換度 (D O S _ A c / D O S _ S) の比などの一価アシル基の置換度 / 式 - C (O) - R - C O O H の基の置換度の比は、一般に 6 . 0 / 1 . 0 以下、好ましくは 3 . 0 / 1 . 0 以下、より好ましくは 2 . 7 / 1 . 0 以下、最も好ましくは 2 . 2 / 1 . 0 以下である。この比は、典型的には、0 . 6 / 1 . 0 以上である。

【 0 0 5 6 】

酢酸及びコハク酸エステル基の含有量を「 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 , 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 , 1 5 4 8 ~ 1 5 5 0 ページ」に従って測定する。(上記 H P M C A S モノグラフの「乾燥ロス (l o s s o n d r y i n g) 」の項に記載のように測定される) 挥発性物質に対して報告値を補正する。この方法を同様に使用して、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測定することができる。

20

【 0 0 5 7 】

エステル化セルロースエーテルのエーテル基含有量を、 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 , U S P 3 5 , 3 4 6 7 ~ 3 4 6 9 ページ「ヒプロメロース」の記述と同様に測定する。

【 0 0 5 8 】

上記解析によって得られたエーテル及びエステル基の含有量を、下記式に従って個々の置換基の D S 及び M S 値に変換する。これらの式を同様に使用して、他のセルロースエーテルエステルの置換基の D S 及び M S を求めることができる。

30

【 0 0 5 9 】

【数1】

%セルロース骨格

$$= 100 - \left(\%MeO * \frac{M(OCH_3) - M(OH)}{M(OCH_3)} \right) \\ - \left(\%HPO * \frac{M(OCH_2CH(OH)CH_3) - M(OH)}{M(OCH_2CH(OH)CH_3)} \right) \\ - \left(\%アセチル * \frac{M(COCH_3) - M(H)}{M(COCH_3)} \right) \\ - \left(\%スクシノイル * \frac{M(COC_2H_4COOH) - M(H)}{M(COC_2H_4COOH)} \right)$$

10

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

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

20

$$M(MeO) = M(OCH_3) = 31.03 \text{ Da} \quad M(HPO) = M(OCH_2CH(OH)CH_3) = 75.09 \text{ Da} \\ M(\text{アセチル}) = M(COCH_3) = 43.04 \text{ Da} \quad M(\text{スクシノイル}) = M(COC_2H_4COOH) = 101.08 \text{ Da} \\ M(AGU) = 162.14 \text{ Da} \quad M(OH) = 17.008 \text{ Da} \quad M(H) = 1.008 \text{ Da}$$

【0060】

慣例により、重量パーセントは、すべての置換基を含めて、セルロース繰り返し単位の総重量に基づく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（すなわち、-OCH₃）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（すなわち、-O-CH₂CH(OH)CH₃）などのヒドロキシアルコキシル基（すなわち、O-アルキレン-OH）の質量に基づいて報告される。脂肪族一価アシル基の含有量は、-C(O)-R₁の質量に基づいて報告される。ここで、R₁は、アセチル（-C(O)-CH₃）などの一価の脂肪族基である。式-C(O)-R-COOHの基の含有量は、スクシノイル基（すなわち、-C(O)-CH₂-CH₂-COOH）の質量などのこの基の質量に基づく。

30

【0061】

驚くべきことに、[s23/s26-0.2*MS(ヒドロキシアルキル)]が0.36又は0.33又は0.31又は0.30又は0.27又は0.25又は0.23又は0.21以下、更には0.19以下である（低いs23/s26-0.2*MS(ヒドロキシアルキル)が極めて好ましい）上記本発明のエステル化セルロースエーテルは、水溶液中で凝集する傾向が高く、[s23/s26-0.2*MS(ヒドロキシアルキル)]が上記値より高い、具体的には0.36を超える公知の類似のエステル化セルロースエーテルよりも水溶液中で大きいコロイドを形成することが見いだされた。理論に拘泥するものではないが、出願人らは、エステル化セルロースエーテルが水溶液中で凝集し、コロイドを形成する能力は、水溶液中の薬物の溶解性に影響を及ぼし、薬物によっては、溶解性を改善し、その生物学的利用能、すなわち、摂取後の個体によるその体内吸収を増加させると考える。パラメータ[s23/s26-0.2*MS(ヒドロキシアルキル)]の影響を図1に示す。図1は、本発明のエステル化セルロースエーテル、及び比較のための公知の類似エステル化セルロースエーテルのコロイド直径を示したものである。

40

【0062】

上記エステル化セルロースエーテルは、上記セルロースエーテルを(i)脂肪族モノカ

50

ルボン酸無水物、又は(i i)ジカルボン酸無水物、又は(i i i)脂肪族モノカルボン酸無水物とジカルボン酸無水物の組合せと反応させるステップを含むプロセスで調製される。好ましい脂肪族モノカルボン酸無水物は、無水酢酸、無水酪酸及び無水プロピオン酸からなる群から選択される。好ましいジカルボン酸無水物は、無水コハク酸、無水マレイン酸及び無水フタル酸からなる群から選択される。好ましい脂肪族モノカルボン酸無水物は、単独で使用することができ、又は好ましいジカルボン酸無水物は、単独で使用することができ、又は好ましい脂肪族モノカルボン酸無水物は、好ましいジカルボン酸無水物と併用することができる。

【0063】

セルロースエーテルのエステル化は、例えば米国特許第3,435,027号及び同4,226,981号、国際特許出願WO2005/115330、又は欧州特許出願EP0219426に記載のように公知の様式で実施することができる。 10

【0064】

エステル化セルロースエーテルを調製するプロセスの第1の実施形態によれば、セルロースエーテルのエステル化は、反応媒体として酢酸、プロピオン酸、酪酸などの(c)脂肪族カルボン酸中で実施される。反応媒体は、ジクロロメタン、ジクロロメチルエーテルなどのハロゲン化C₁ - C₃誘導体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、少量の他の溶媒又は希釈剤を含み得るが、脂肪族カルボン酸の量は、一般に、反応媒体の総重量に基づいて50パーセントを超える、好ましくは少なくとも75パーセント、より好ましくは少なくとも90パーセントとすべきである。最も好ましくは、反応媒体は、脂肪族カルボン酸からなる。エステル化反応は、一般に、反応媒体としてセルロースエーテル100重量部当たり100から2,000重量部の脂肪族カルボン酸の存在下で実施される。エステル化反応は、一般に、(d)エステル化触媒の存在下で、好ましくは酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属カルボキシラートの存在下で、実施される。アルカリ金属カルボキシラートの量は、好ましくは、セルロースエーテル100重量部当たりアルカリ金属カルボキシラート20から200重量部である。脂肪族モノカルボン酸無水物及びジカルボン酸無水物をセルロースエーテルのエステル化に使用する場合、この2種類の無水物を同時に又は別々に順次反応器に導入することができる。反応器に導入される各無水物の量は、最終生成物中で得られる所望のエステル化度に応じて決定され、通常、エステル化による無水グルコース単位の所望のモル置換度の化学量論量の1から10倍である。混合物は、一般に、60から110、好ましくは70から100で、反応を完結させるのに十分な期間、すなわち、典型的には2から25時間、より典型的には2から8時間加熱される。 20

【0065】

プロセスの第2の実施形態によれば、セルロースエーテルのエステル化は、アセトン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、ピリジン、アルファ-ピコリンなどの塩基触媒の存在下で実施される。有機溶媒の量は、好ましくは、セルロースエーテル100重量部当たり50から1,000重量部である。塩基触媒の量は、一般に、反応する酸無水物(単数又は複数)と少なくとも等量である。セルロースエーテルをエステル化するに使用される脂肪族モノカルボン酸無水物及び/又はジカルボン酸無水物の量は、最終生成物中で得られる所望のエステル化度に応じて決定され、通常、エステル化による無水グルコース単位の所望のモル置換度の化学量論量の1から10倍である。混合物は、一般に、40から120で、反応を完結させるのに十分な期間、すなわち、典型的には2から120時間加熱される。 40

【0066】

出発材料としてのセルロースエーテルは、必ずしも反応媒体に可溶ではなく、反応媒体中に分散されるにすぎない、又は反応媒体によって膨潤するにすぎないこともある。エステル化反応は、かかる分散又は膨潤したセルロースエーテルでも起こることができ、エステル化反応が進行するにつれて、反応下のセルロースエーテルは、一般に、反応媒体に溶解し、最後に均一な溶液になる。エステル化反応の完了後、エステル化セルロースエーテ 50

ルは、米国特許第4,226,981号、国際特許出願WO2005/115330、又は欧州特許出願EP0219426に記載のように、反応生成混合物を多量の水と接触させることによって沈殿させることができる。次いで、沈殿したエステル化セルロースエーテルを水で完全に洗浄して、不純物を除去し、乾燥させて、粉状又は顆粒状のエステル化を得ることができる。

【0067】

本発明の別の一態様は、有機希釈剤と、上記少なくとも1種類のエステル化セルロースエーテルと、任意で活性成分及び/又はアジュバントとを含む、液体組成物である。本明細書では「液体」という用語は、25及び大気圧における液体を意味する。本明細書では「有機希釈剤」という用語は、有機溶媒、又は2種類以上の有機溶媒の混合物を意味する。好ましい有機希釈剤は、酸素、窒素、塩素のようなハロゲンなどの1個以上のヘテロ原子を有する極性有機溶媒である。より好ましい有機希釈剤は、アルコール、最も好ましくはグリセロールなどの多官能アルコール、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブ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、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エステル、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素、アセトニトリルなどのニトリルである。より好ましくは、有機希釈剤は、1から6、最も好ましくは1から4個の炭素原子を有する。本発明の液体組成物は、さらに水を含むことができるが、液体組成物は、有機希釈剤と水の総重量に基づいて、50重量パーセントを超える、より好ましくは少なくとも65重量パーセント、最も好ましくは少なくとも75重量パーセントの有機希釈剤、及び50重量パーセント未満、より好ましくは35重量パーセント以下、最も好ましくは25重量パーセント以下の水を含むべきである。任意で少量の水と混合される、好ましい有機希釈剤の具体例は、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、メタノール80から95重量パーセントと水20から5重量パーセントのブレンド、テトラヒドロフラン80から95重量パーセントと水20から5重量パーセントのブレンド、アセトン55から85重量パーセントと水45から15重量パーセントのブレンド、アセトン15から85重量パーセントとメタノール85から15重量パーセントのブレンド、メチルエチルケトン15から85重量パーセントとメタノール85から15重量パーセントのブレンド、アセトニトリル30から50重量パーセントとメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブロパノールなどのC₁~₄モノアルコール70から50重量パーセントのブレンド、メタノール30から50重量パーセントとテトラヒドロフラン若しくは酢酸エチル70から50重量パーセントのブレンド、又はエタノール70から90重量パーセントとテトラヒドロフラン若しくは酢酸エチル10から30重量パーセントのブレンドである。

【0068】

別の一実施形態においては、本発明の組成物は、液体希釈剤として、水単体、又は上述したように少量の有機液体希釈剤と混合された水を含む。この実施形態においては、本発明の組成物は、有機液体希釈剤と水の総重量に基づいて、好ましくは少なくとも50重量パーセント、より好ましくは少なくとも65重量パーセント、最も好ましくは少なくとも75重量パーセントの水、好ましくは50重量パーセント以下、より好ましくは35重量パーセント以下、最も好ましくは25重量パーセント以下の有機液体希釈剤を含む。本発明のこの実施形態は、本発明のエステル化セルロースエーテルを含む水性組成物からコーティング又はカプセル剤を供給するのに特に有用である。水溶液を調製するときには、式-C(=O)-R-COOAの基の少なくとも一部はその塩の形であることが好ましい。

【0069】

本発明の別の一態様は、上記少なくとも1種類の本発明のエステル化セルロースエーテル中の少なくとも1種類の活性成分の固体分散物である。本明細書では「固体分散物」とは、薬物の少なくとも一部がエステル化セルロースエーテル中に分散していることを意味する。好ましくは、固体分散物は、活性成分の少なくとも主要部、より好ましくは少なくとも90wt%、最も好ましくは100%が非晶形であり、エステル化セルロースエーテ

10

20

30

40

50

ル中に分散している固体アモルファス分散物である。本明細書では「アモルファス」という用語は、活性成分が、長距離の3次元並進秩序を持たないことを意味する。

【0070】

本発明の液体組成物及び本発明の固体分散物に含まれるエステル化セルロースエーテルは、水溶液における難水溶性薬物などの難水溶性活性成分の濃度を過飽和レベルで維持することができる。水溶液において上記エステル化セルロースエーテルの非存在下よりもかなり高い濃度の難水溶性活性成分を維持することができる。水溶液中の難水溶性活性成分の過飽和度は、所与の活性成分の物理的安定性、溶解速度などの種々の因子に依存する。Dwayne T. Friesen et al. MOLECULAR PHARMACEUTICS VOL. 5, NO. 6, 1003-1019, 2008は、構造的に多様な範囲の物理化学的性質を用いて T_m / T_g 比と $\log P$ の物性マップ上で化合物を分類した。 10

【0071】

$\log P$ 値は、化合物の親油性の標準的尺度である。 $\log P$ は、二相が互いに平衡にあるときの(1)オクタノール相中の薬物濃度と(2)水相中の薬物濃度の比の常用対数として定義され、広く認められた疎水性の尺度である。 $\log P$ は、実験的に測定することができ、又は当該技術分野で公知の方法により計算することができる。 $\log P$ の計算値を使用するときには、任意の一般に認められた $\log P$ 計算方法によって計算された最高値を使用する。算出された $\log P$ 値は、計算方法によって $C\log P$ 、 $A\log P$ 、 $M\log P$ などと呼ばれる。 $\log P$ は、Crippen 細分化(fragmentation)方法(27 J. Chem. Inf. Comput. Sci. 21 (1987))、Viswanadhan 細分化方法(29 J. Chem. Inf. Comput. Sci. 163 (1989))、Brotó 細分化方法(19 Eur. J. Med. Chem. - Chim. Theor. 71 (1984))などの細分化方法を用いて推定することもできる。 20

【0072】

【数2】

$$\log P_{\text{オクタノール/水}} = \log \left(\frac{[\text{溶質}]_{\text{オクタノール}}}{[\text{溶質}]_{\text{水}}^{\text{非イオン化}}} \right)$$

30

【0073】

$\log P$ 値の高い化合物は、極めて疎水性であり、水溶性が極めて低く(その融点が約100を超えるときには $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であることが多い)、水に入れたときに濡れにくい傾向にある。

【0074】

T_m は化合物の大気圧における融解温度であり、 T_g はガラス転移温度である。Dwayne T. Friesen 等は、この T_m / T_g 比と $\log P$ の物性マップ上のその位置に基づいて化合物を4つのグループに分割した(MOLECULAR PHARMACEUTICS VOL. 5, NO. 6, 2008の1018ページの図14)。第1のグループ、グループ1は、 T_m / T_g 比が比較的低く($< 1.25 \text{K/K}$)、 $\log P$ 値が低から中程度(約6未満)の化合物からなり、グループ2の化合物は、 T_m / T_g 比がやや高く($1.25 \sim 1.4$)、 $\log P$ 値が低から中程度(約6未満)である。グループ3の化合物は、 T_m / T_g 値が一層高く(1.4 を超える)、 $\log P$ 値が低から中程度(約6未満)である。最後に、グループ4化合物は、 $\log P$ 値が高い(少なくとも約6)。 40

【0075】

驚くべきことに、[s23/s26-0.2*MS(ヒドロキシアルキル)]が0.36又は0.33又は0.31又は0.30又は0.27又は0.25又は0.23又は0.21以下、更には0.19以下である(低いs23/s26-0.2*MS(ヒドロキ

50

シアルキル)が極めて好ましい)上記本発明のエステル化セルロースエーテルの一部は、[s 23 / s 26 - 0.2 * MS(ヒドロキシアルキル)]が上記値より高い、具体的には0.36を超える公知の類似のエステル化セルロースエーテルよりも、水溶液においてある種の活性成分を過飽和レベルで維持する能力が高いことが見いだされた。

【0076】

例えば、薬物グリセオフルビンは、8.54mg/1の極めて低い水溶性を有し、Tm/Tg比と10gPのマップ上でグループ2に属し(MOLECULAR PHARMACEUTICALS VOL. 5, NO. 6, 2008の1018ページの図14)、公知の類似のエステル化セルロースエーテルの存在下よりも本発明のエステル化セルロースエーテルの一部の存在下の方が濃度が高い。

10

【0077】

したがって、本発明の好ましい一態様は、少なくとも1種類の上記本発明のエステル化セルロースエーテルと、さらにTm/Tg比が1.0を超える1.8以下、好ましくは1.1を超える1.6以下、より好ましくは1.15から1.5、最も好ましくは1.25から1.40である少なくとも1種類の活性成分とを含む、本発明の液体組成物又は固体分散物である。融解温度Tm及びガラス転移温度Tgは各々ケルビン単位である。活性成分は、好ましくは、10gPが1を超える11以下、好ましくは2を超える10以下、最も好ましくは2.5から8である。

【0078】

活性成分は、本発明の恩恵を受けるために、低溶解性活性成分である必要はないが、低溶解性活性成分は、本発明と一緒に使用される好ましいクラスである。所望の使用環境においてかなりの水溶解度を示す活性成分は、水溶解度が最高1から2mg/mL、更には20から40mg/mLもの高さとすることができます。有用である低溶解性薬物は、国際特許出願WO2005/115330、17~22ページに列挙されている。

20

【0079】

本発明の液体組成物は、液体組成物の総重量に基づいて、好ましくは0.2から40重量パーセント、より好ましくは0.5から30重量パーセント、最も好ましくは3から25重量パーセント、特に5から20パーセントの上記少なくとも1種類のエステル化セルロースエーテルと、40から99.8重量パーセント、より好ましくは54.9から99.4重量パーセント、最も好ましくは65から96.5重量パーセント、特に70から94パーセントの有機又は水性希釈剤と、0から40パーセント、好ましくは0.1から40パーセント、最も好ましくは0.5から25パーセント、特に1から15パーセントの活性成分とを含む。

30

【0080】

本発明の一態様においては、少なくとも1種類の上記エステル化セルロースエーテルと、1種類以上の活性成分と、任意で1種類以上のアジュバントとを含む本発明の液体組成物は、液体の形で、例えば懸濁液、噴霧組成物又はシロップの形で使用することができます。液体組成物は、例えば、経口、眼球、局所、直腸又は経鼻の適用に有用である。上述したように任意で少量の水と混合された、エタノール、グリセロールなどの液体希釈剤は、一般に、薬学的に許容されるべきである。

40

【0081】

本発明の別の一態様においては、本発明のエステル化セルロースエーテルは、少なくとも1種類の上記エステル化セルロースエーテル及び任意で1種類以上のアジュバント中の、更に上で記述した薬物などの少なくとも1種類の活性成分の固体分散物の製造に使用される。固体分散物は、上記液体組成物から液体希釈剤を除去することによって製造することができる。液体組成物から液体希釈剤を除去する一方法は、液体組成物をフィルム若しくはカプセルに成型すること、又は活性成分を含み得る固体担体上に液体組成物を塗布することによる。固体分散物を製造する好ましい方法は、噴霧乾燥による。「噴霧乾燥」という用語は、液体混合物を小滴に分解し(微粒化)、液滴から溶媒を蒸発させる強い駆動力が存在する噴霧乾燥装置中で混合物から溶媒を急速に除去することを含むプロセスを指

50

す。噴霧乾燥プロセス及び噴霧乾燥装置は、Perry's Chemical Engineers' Handbook、20~54から20~57ページ(第6版1984)に概説されている。噴霧乾燥プロセス及び装置のより詳細については、Marshall, "Atomization and Spray-Drying," 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954) 及びMasters, Spray Drying Handbook(第4版1985)によって概説されている。有用である噴霧乾燥プロセスは、国際特許出願WO 2005/115330、34ページ7行~35ページ25行に記載されている。本発明の固体分散物は、エステル化セルロースエーテルa)と活性成分b)の総重量に基づいて、好ましくは20から99.9パーセント、より好ましくは30から98パーセント、最も好ましくは50から95パーセントの上記本発明のエステル化セルロースエーテルa)と、好ましくは0.1から80パーセント、より好ましくは2から70パーセント、最も好ましくは5から50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)と活性成分b)の混合量は、固体分散物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、最も好ましくは少なくとも90パーセントである。少なくとも1種類のエステル化セルロースエーテル中の少なくとも1種類の活性成分の固体分散物が形成されると、幾つかの処理操作を使用して、剤形への分散物の取り込みを容易にすることができる。これらの処理操作としては、乾燥、顆粒化及び粉碎が挙げられる。任意に選択できるアジュバントを固体分散物に封入することは、錠剤、丸剤、顆粒剤、ペレット剤、カプレット剤、微粒子剤、カプセル剤充填物などの剤形に、又はペースト剤、クリーム剤、懸濁液剤若しくはスラリー剤に組成物を配合するために有用である。
10
20

【0082】

本発明の別の一態様においては、本発明の液体組成物は、被覆組成物を形成するために、錠剤、顆粒剤、ペレット剤、カプレット剤、ロゼンジ剤、坐剤、腔坐剤、移植可能な剤形などの剤形をコーティングするのに使用することができる。本発明の液体組成物が薬物などの活性成分を含む場合、薬物積層(drug layering)を実現することができる。すなわち、剤形及びコーティングは、異なる最終用途のための、及び/又は異なる放出動力学を有する、異なる活性成分を含むことができる。

【0083】

本発明の更に別の一態様においては、本発明の液体組成物は、液体組成物を浸漬ピンと接觸させるステップを含むプロセスにおいてカプセル剤の製造に使用することができる。
30

【0084】

本発明の液体組成物及び固体分散物は、さらに、着色剤、顔料、乳白剤、香味及び食味改善剤、抗酸化剤、その任意の組合せなどの任意に選択できる添加剤を含むことができる。1種類以上の任意に選択できるアジュバントの有用な量及びタイプは、当該技術分野で一般に知られており、本発明の液体組成物又は固体分散物の意図された最終用途に依存する。

【0085】

以下の実施例は、単なる説明のためのものであって、本発明の範囲を限定するものではない。別段の記載がない限り、割合はすべて重量単位である。
40

【実施例】

【0086】

アセチルコハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCA S)の粘度を、0.43 wt% NaOH水溶液中の2.0重量パーセントHPMCA S溶液として20で「Hypromellose Acetate Succinate, United States Pharmacopedia and National Formulary, NF 29, 1548~1550ページ」に従って測定する。HPMCA Sを製造するための出発材料として使用されるヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)の粘度を、2重量%水溶液として20でASTM D 2363-79(再承認2006)に従って測定する。
50

【0087】

HPMCA Sを製造するための出発材料として使用されるH P M C 中のメトキシル%及びヒドロキシプロポキシル%の測定を、米国薬局方(U S P 3 5)に従って実施する。H P M C A Sのメトキシル%及びヒドロキシプロポキシル%を、United States Pharmacopeia and National Formulary, U S P 3 5 , 3 4 6 7 ~ 3 4 6 9 ページ「ヒプロメロース」の記述と同様に測定する。続いて、メトキシル%及びヒドロキシプロポキシル%として得られた値を、メチル置換基の置換度(D S)及びヒドロキシプロピル置換基のモル置換(M S)に変換する。変換では塩の残量を考慮する。

【0088】

10

HPMCA Sのスクシノイル%及びアセチル%の測定を「Hypromellose Acetate Succinate, United States Pharmacopeia and National Formulary, N F 3 0 , 1 8 2 4 ~ 1 8 2 6 ページ」に従って実施する。(上記HPMCA Sモノグラフの「乾燥ロス」の項に記載のように測定される)揮発性物質に対して報告値を補正する。

【0089】

H P M C の s 2 3 / s 2 6 の測定

エルロースエーテル(e l l u l o s e e t h e r s)中のエーテル置換基の測定は、一般に知られており、例えば、Bengt Lindberg、Ulf Lindquist及びOlle StenbergによってCarbohydrate Research, 176 (1988) 137-144, Elsevier Science Publishers B. V. , Amsterdam, DISTRIBUTION OF SUBSTITUENTS IN O - E T H Y L - O - (2 - H Y D R O X Y E T H Y L) C E L L U L O S E に記載されている。

20

【0090】

具体的には、s 2 3 / s 2 6 の測定を以下のように実施する。

セルロースエーテル10~12mgを分析等級の無水ジメチルスルホキシド(D M S O) (Merck、Darmstadt、Germany、0.3nmモレキュラーシーブビーズ貯蔵)4.0mLに約90で攪拌下溶解させ、次いで室温に再度冷却する。溶液を完全に可溶化するために室温で終夜攪拌する。セルロースエーテルの可溶化を含めた反応全体を4mLねじ口バイアル中で乾燥窒素雰囲気を使用して実施する。可溶化後、溶解セルロースエーテルを22mLねじ口バイアルに移す。無水グルコース単位のヒドロキシル基1個当たり30倍モル過剰の試薬(新たにすりつぶした)粉末水酸化ナトリウム(分析等級、Merck、Darmstadt、Germany)及び(銀で安定化された、合成用)ヨウ化工チル(Merck - Schuchardt、Hohenbrunn、Germany)を添加し、溶液を窒素下で暗所で3日間周囲温度で激しく攪拌する。第1の試薬添加に比べて3倍量の試薬水酸化ナトリウム及びヨウ化工チルを添加して完全エチル化(p e r e t h y l a t i o n)を繰り返し、室温で更に2日間攪拌する。任意で、反応の過程において良好な混合を確実にするために、反応混合物をD M S O 1.5mL以下で希釀することができる。5%チオ硫酸ナトリウム水溶液5mLを反応混合物に注ぎ、次いで、得られた溶液をジクロロメタン4mLで3回抽出する。混合抽出物を水2mLで3回洗浄する。有機相を無水硫酸ナトリウム(約1g)を用いて脱水する。ろ過後、溶媒を穏やかな窒素気流中で除去し、試料を更なる試料調製まで4で貯蔵する。

30

【0091】

完全エチル化試料約5mgの加水分解を2mLねじ口バイアル中で窒素下で90%ギ酸水溶液1mLを用いて攪拌下100で1時間実施する。酸を窒素気流中35~40で除去し、2Mトリフルオロ酢酸水溶液1mLを用いて加水分解を3時間120で不活性窒素雰囲気中で攪拌下繰り返す。完了後、窒素気流中で周囲温度で共蒸留用トルエン約1mLを使用して酸を除去して脱水する。

【0092】

40

50

加水分解残留物を(新たに調製した)2Nアンモニア水溶液中の0.5M重水素化ほう素ナトリウム0.5mLを用いて室温で攪拌下3時間還元する。濃酢酸約200μLを滴下して過剰の試薬を破壊する。生成した溶液を窒素気流中約35~40で蒸発乾固させ、続いて15分間室温で減圧乾燥させる。粘ちゅう性残留物をメタノール中の15%酢酸0.5mLに溶解させ、室温で蒸発乾固させる。これを5回実施し、純粋なメタノールを用いて4回繰り返す。最終蒸発後、試料を終夜室温で減圧乾燥させる。

【0093】

還元残留物を無水酢酸600μL及びピリジン150μLを用いて3時間90でアセチル化する。冷却後、試料バイアルにトルエンを満たし、窒素気流中室温で蒸発乾固させる。残留物をジクロロメタン4mLに溶解させ、水2mLに注ぎ、ジクロロメタン2mLで抽出する。抽出を3回繰り返す。混合抽出物を水4mLで3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水する。続いて、脱水したジクロロメタン抽出物をGC分析に供する。GCシステムの感度に応じて、抽出物の更なる希釈が必要になり得る。

【0094】

気液(GLC)クロマトグラフィー分析を、1.5バールヘリウムキャリアガスを用いて操作されたJ&WキャピラリーカラムDB5、30m、0.25mmID、0.25μm相層厚さを備えたガスクロマトグラフのHewlett Packard 5890A及び5890A Series IIタイプを用いて実施する。60で1分間一定に保持し、20/minの速度で200に加熱し、さらに4/minの速度で250に加熱し、さらに20/minの速度で310に加熱し、その温度でさらに10分間一定に保持する温度プロファイルをガスクロマトグラフにプログラムする。注入器温度を280に設定し、水素炎イオン化検出器(FID)温度を300に設定する。試料1μLをスプリットレスモードでバルブ時間0.5分間で注入する。データを取得し、Lab Systems Atlasワークステーションで処理する。

【0095】

FID検出GLCによって測定したピーク面積から定量モノマー組成データを得る。モノマーのモル応答を、有効炭素数(ECN)概念に沿って計算するが、下表に記載のように修正する。有効炭素数(ECN)概念は、Ackman(R.G.Ackman, J. Gas Chromatogr., 2(1964)173-179及びR.F.Addison, R.G.Ackman, J.Gas Chromatogr., 6(1968)135-138)によって記述され、Sweet等(D.P.Sweet, R.H.Shapiro, P.Albersheim, Carbohydr. Res., 40(1975)217-225)によって部分アルキル化アルジトールアセタートの定量分析に適用された。

【0096】

ECNの計算に使用されるECN増分:

[表]

炭素原子のタイプ	ECN増分
炭化水素	100
第一級アルコール	55
第二級アルコール	45

【0097】

モノマーの異なるモル応答を補正するために、2,3,6-Meモノマーと比較した応答として定義されたモル応答係数MRFモノマーをピーク面積に掛ける。2,3,6-Meモノマーはs23/s26の測定において分析するすべての試料中に存在するので、2,3,6-Meモノマーを基準として選択する。

MRFモノマー=ECN2,3,6-Me/ECNモノマー

10

20

30

40

50

【0098】

以下の式に従って、補正ピーク面積を全補正ピーク面積で割って、モノマーのモル分率を計算する。

$s_{23} = [(23 - Me + 23 - Me - 6 - H A M e + 23 - Me - 6 - H A + 23 - Me - 6 - H A H A M e + 23 - Me - 6 - H A H A)]$ 、及び

$s_{26} = [(26 - Me + 26 - Me - 3 - H A M e + 26 - Me - 3 - H A + 26 - Me - 3 - H A H A M e + 26 - Me - 3 - H A H A)]$

ここで、 s_{23} は、以下の条件を満たす無水グルコース単位のモル分率の合計である。

a) 無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシ基がメチル基で置換され、6位が置換されていない(=23-Me)、

b) 無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシ基がメチル基で置換され、6位がメチル化ヒドロキシアルキルで(=23-Me-6-HA M e)、又は2ヒドロキシアルキル基を含むメチル化側鎖で(=23-Me-6-HA H A M e)置換されている、及び

c) 無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシ基がメチル基で置換され、6位がヒドロキシアルキルで(=23-Me-6-HA)、又は2ヒドロキシアルキル基を含む側鎖で(=23-Me-6-HA H A)置換されている。

【0099】

s_{26} は、以下の条件を満たす無水グルコース単位のモル分率の合計である。

a) 無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシ基がメチル基で置換され、3位が置換されていない(=26-Me)、

b) 無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシ基がメチル基で置換され、3位がメチル化ヒドロキシアルキルで(=26-Me-3-HA M e)、又は2ヒドロキシアルキル基を含むメチル化側鎖で(=26-Me-3-HA H A M e)置換されている、及び

c) 無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシ基がメチル基で置換され、3位がヒドロキシアルキルで(=26-Me-3-HA)、又は2ヒドロキシアルキル基を含む側鎖で(=26-Me-3-HA H A)置換されている。

【0100】

H A M Cにおける置換基の測定結果を下表1及び2に示す。H P M Cの場合、ヒドロキシアルキル(HA)はヒドロキシプロピル(HP)であり、メチル化ヒドロキシアルキル(HA M e)はメチル化ヒドロキシプロピル(H P M e)である。

【0101】

H P M C A S の s_{23} / s_{26} の測定

第1のステップにおいては、H P M C A Sを脱アシルに供し、特にアセチル及びスクシノイル基を定量的に除去する。エステル化セルロースエーテルの脱アシルは、当該技術分野で一般に知られている。

【0102】

本明細書で使用する手順においては、エステル化セルロースエーテル10~12mgを分析等級の無水ジメチルスルホキシド(D M S O)(Merck、Darmstadt、Germany、0.3nmモレキュラーシーブビーズ貯蔵)4.0mLに約90で攪拌下約2時間溶解させ、次いで室温に再度冷却する。エステル化セルロースエーテルの可溶化を含めた手順全体を4mLねじ口バイアル中で乾燥窒素雰囲気を使用して実施する。可溶化後、溶解エステル化セルロースエーテルを22mLねじ口バイアルに移す。(新たにすりつぶした)粉末水酸化ナトリウム(分析等級、Merck、Darmstadt、Germany)200mgを添加し、混合物を窒素下で45分間攪拌する。次いで、水500μLを混合物に添加し、混合物を1時間60で攪拌する。さらに、水2.5mLを添加し、混合物を終夜60で攪拌する。溶液の形の混合物を周囲温度に冷却した後、それを透析チューブ(Spectra/Por Dialysis Membrane、分子量カットオフ3,500、Spectrum Laboratories, Inc.,

Rancho Dominguez, CA 90220, USA) に移して、浄化する。2日間透析中に水を一定間隔で交換した。透析チューブの内容物を凍結乾燥して固体 HPMCを得た。HPMCを上述したように分析する。

【0103】

実施例1

1A) ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)の調製

微粉碎木材セルロースパルプをジャケット付き攪拌反応器に入れた。反応器を真空にし、窒素バージして酸素を除去し、次いで再度真空にした。反応を2段階で実施した。第1の段階においては、50重量パーセント水酸化ナトリウム水溶液を、セルロース中の無水グルコース単位1モル当たり水酸化ナトリウム2.0モルの量でセルロース上に噴霧し、温度を40に調節した。水酸化ナトリウム水溶液とセルロースの混合物を約20分間40で攪拌後、無水グルコース単位1モル当たりジメチルエーテル1.5モル、塩化メチル2.5モル及びプロピレンオキシド0.44モルを反応器に添加した。次いで、反応器の内容物を60分で80に加熱した。80に達した後、第1の段階の反応を5分間進行させた。

10

【0104】

次いで、反応物を20分以内に50に冷却した。無水グルコース単位1モル当たり塩化メチル2.5モル当量の量の塩化メチルを添加して、反応の第2の段階を開始した。塩化メチルの添加時間は10分間であった。次いで、無水グルコース単位1モル当たり水酸化ナトリウム2.0モルの量で50重量パーセント水酸化ナトリウム水溶液を45分間添加した。添加速度は、水酸化ナトリウム0.044モル/無水グルコース単位モル/分であった。第2の段階の添加終了後、反応器の内容物を80に30分以内に加熱し、次いで80の温度で120分間維持する。

20

【0105】

反応後、反応器を通気させ、約50に冷却した。反応器の内容物を取り出し、熱水を含む槽に移した。次いで、粗製HPMCをギ酸で中和し、熱水で洗浄して塩化物を除き(AgNO₃凝集試験で評価)、室温に冷却し、気流乾燥機中で55で乾燥させた。次いで、材料を0.5mmスクリーンを用いたAlpine UPZミルによって粉碎した。

【0106】

所望の粘度が得られるまで、粉体1kg当たり3.0g以下のガス状塩化水素で粉体試料を85以下の温度で加熱することによって公知の様式で、得られた粉体を部分的に解重合させた。部分解重合したヒドロキシプロピルメチルセルロースを炭酸水素ナトリウムで中和した。生成した低粘度HPMCのDS(メチル)は2.00、MS(ヒドロキシプロピル)は0.18、s23/s26は0.32、粘度は2重量%水溶液として20で測定して4.7MPa·s、[s23/s26 - 0.2 * MS(ヒドロキシプロピル)]は0.28であった。

30

【0107】

1B) 酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCAS)の調製

氷酢酸680.0g、無水酢酸243.8g、上記1A)で生成した低粘度HPMC190.7g(乾燥含有量98.3%)、無水コハク酸52.5g及び酢酸ナトリウム(無水)187.5gを、サーモスタッフ及びMIG(商標)攪拌機(二枚羽根軸流回転翼、EKATO社、Schopfheim, Germany)を備えたジャケット付き反応器に導入した。混合物を85に40分間加熱し、反応混合物を攪拌しながらこの温度で3時間保持してエステル化した。続いて、温度22の蒸留水を沈殿したHPMCASに添加した。上清液を除去した。Ulttra-Turrax攪拌機を用いて攪拌しながら固体材料を水に再懸濁させた。懸濁液をろ過した。微粒子を水で洗浄した。HPMCASを50~55で終夜乾燥させ、続いて粉碎した。

40

【0108】

実施例2

HPMCを実施例1Aに記載のように製造した。ただし、80で5分間進行した第1

50

の段階の反応終了後、反応物を 50 に 20 分以内に冷却した。無水グルコース単位 1 モル当たり塩化メチル 2.5 モル当量の量の塩化メチルを添加して、反応の第 2 の段階を開始した。塩化メチルの添加時間は 10 分間であった。次いで、無水グルコース単位 1 モル当たり水酸化ナトリウム 2.0 モルの量で 50 重量パーセント水酸化ナトリウム水溶液を 90 分間添加した。添加速度は、水酸化ナトリウム 0.022 モル / 無水グルコース単位 モル / 分であった。

【0109】

生成した HPMC を実施例 1A に記載のように部分的に解重合させた。低粘度 HPMC の DS (メチル) は 1.97、MS (ヒドロキシプロピル) は 0.17、s23 / s26 は 0.29、粘度は 2 重量 % 水溶液として 20 で測定して 4.9 mPa · s、[s23 / s26 - 0.2 * MS (ヒドロキシプロピル)] は 0.26 であった。

10

【0110】

氷酢酸 700.0 g、無水酢酸 243.8 g、低粘度 HPMC 190.9 g (乾燥含有量 98.2 %)、無水コハク酸 52.5 g 及び酢酸ナトリウム (無水) 187.5 g を使用して、HPMCAS を実施例 1B と同様に製造する。

【0111】

実施例 3

微粉碎木材セルロースパルプをジャケット付き攪拌反応器に入れた。反応器を真空にし、窒素バージして酸素を除去し、次いで再度真空にした。反応を 2 段階で実施した。第 1 の段階においては、50 重量パーセント水酸化ナトリウム水溶液を、セルロース中の無水グルコース単位 1 モル当たり水酸化ナトリウム 2.0 モルの量でセルロース上に噴霧し、温度を 40 に調節した。水酸化ナトリウム水溶液とセルロースの混合物を約 20 分間 40 で攪拌後、無水グルコース単位 1 モル当たりジメチルエーテル 1.5 モル、塩化メチル 2.5 モル及びプロピレンオキシド 0.8 モルを反応器に添加した。次いで、反応器の内容物を 60 分で 80 に加熱した。80 に達した後、第 1 の段階の反応を 30 分間進行させた。

20

【0112】

無水グルコース単位 1 モル当たり塩化メチル 2.8 モル当量の量の塩化メチルを添加して、反応の第 2 の段階を開始した。塩化メチルの添加時間は 10 分間であった。次いで、無水グルコース単位 1 モル当たり水酸化ナトリウム 2.3 モルの量で 50 重量パーセント水酸化ナトリウム水溶液を 90 分間添加した。添加速度は、水酸化ナトリウム 0.026 モル / 無水グルコース単位 モル / 分であった。第 2 の段階の添加終了後、反応器の内容物を次いで温度 80 で 120 分間保持した。

30

【0113】

反応後、反応器を通気させ、約 50 に冷却した。反応器の内容物を取り出し、実施例 1A に記載のように更に処理し、次いで部分的に解重合させた。生成した低粘度 HPMC の DS (メチル) は 1.83、MS (ヒドロキシプロピル) は 0.28、s23 / s26 は 0.22、粘度は 2 重量 % 水溶液として 20 で測定して 4.9 mPa · s、[s23 / s26 - 0.2 * MS (ヒドロキシプロピル)] は 0.16 であった。

40

【0114】

氷酢酸 143.3 g、無水酢酸 65.0 g、低粘度 HPMC 52.03 g (乾燥含有量 96.1 %)、無水コハク酸 14.0 g 及び酢酸ナトリウム (無水) 50.0 g を使用して、HPMCAS を実施例 1 と同様に製造した。3.5 時間反応後、水を添加し、混合物を室温に冷却した。Ultra-Turrax攪拌機を用いて攪拌しながら固体生成物を水に再懸濁させた。懸濁液をろ過し、水に 2 回再懸濁させ、ろ過して、生成物を洗浄した。HPMCAS を 50 ~ 55 で終夜乾燥させ、続いて粉碎した。

40

【0115】

比較例 A

メトキシル含有量 30.1 %、ヒドロキシプロポキシル含有量 9.9 %、及び 2 w t % 水溶液として 20 で測定して粘度約 4000 mPa · s の市販 HPMC を、実施例 1A

50

に記載のように部分的に解重合させた。低粘度H P M Cは、粘度が2重量%水溶液として20で測定して4.5mPa・s、[s 23/s 26-0.2*MS(ヒドロキシアルキル)]が0.39であった。

【0116】

冰酢酸500.0g、無水酢酸243.8g、低粘度H P M C 192.3g(乾燥含有量97.53%)、無水コハク酸52.5g及び酢酸ナトリウム(無水)187.5gを、サーモスタッフ及びM I G(商標)攪拌機(二枚羽根軸流回転翼、E K A T O社、S c h o p f h e i m、Germany)を備えた3Lジャケット付き反応器に導入した。混合物を85に40分間加熱し、反応混合物を攪拌しながらこの温度で3時間保持してエステル化した。続いて、温度22の蒸留水を沈殿したH P M C A Sに添加した。上清液を除去した。U l t r a - T u r r a x攪拌機を用いて攪拌しながら固体材料を水に再懸濁させた。懸濁液をろ過した。微粒子を水で洗浄した。H P M C A Sを50~55で終夜乾燥させ、続いて粉碎した。

【0117】

比較例B及びC

比較例B及びCは、信越化学からA q o a t Lグレード及びMグレードとして市販されている2グレードのH P M C A Sであった。比較例Bは、Lグレードであり、酢酸/コハク酸置換比が実施例1~3よりも低かった。比較例Cは、Mグレードであり、酢酸/コハク酸置換比が実施例1~3よりもわずかに高かった。

【0118】

H P M C A Sのコロイド特性

実施例1~3及び比較例A~CのH P M C A Sのコロイド特性を評価した。H P M C A S試料をpH 6.5リン酸緩衝溶液(82mM塩化ナトリウム、20mM二塩基性リン酸ナトリウム、47mM一塩基性リン酸カリウム)に16時間室温で攪拌して1wt%で溶解させた。M a l v e r n Z e t a s i z e r N a n oにより37で分析する前に試料をシリジフィルター(2.7μm孔径G F D w / G M F、W h a t m a n)によってろ過した。フィルターを通過したコロイドのサイズを測定し、図1に示す。単峰性及び多峰性分布が認められた。多峰性分布の場合には、主ピークは、全H P M C A S数分布の99.4~99.0%であった。主ピークのろ液のコロイド種の平均直径のみ下表2に示す。実施例3のH P M C A Sは、図1によれば最大コロイドを有するようには見えないが、ろ過試験によれば、実施例3のH P M C A Sは最大コロイドを形成した。それは、他のH P M C A S試料よりもろ過がはるかに困難であり、フィルターが完全に詰まる前に、シリジフィルターを通過させることができた液体ははるかに少ない。フィルター上に残った大きいコロイドは図1に示されていない。実施例3をろ過しないと、コロイドが大きすぎて、動的光散乱によって正確なサイズを測定することができなかった。

【0119】

難溶性薬物の水溶解度に対するH P M C A Sの影響

水溶液中の薬物濃度を過飽和レベルで維持する実施例1から3及び比較例AからCのH P M C A Sの能力を、難水溶性薬物グリセオフルビン及びフェニトインを用いて試験した。

【0120】

グリセオフルビンは、水溶解度8.54mg/1、log P 2.2、Tm 220、Tg 85、したがってTm/Tg = 493K/358K = 1.39である。[Feng, Tao et. al.; J. Pharm. Sci.; Vol. 97, No. 8, 2008, 3207-3221ページ及びW. C u r a t o l o , P h a r m a c e u t i c a l R e s e a r c h , V o l . 2 6 , N o . 6 , J u n e 2 0 0 9 , 1 4 2 2 ページ]。グリセオフルビンはTm/Tg比とlog Pのマップ上でグループ2に属する(M O L E C U L A R P H A R M A C E U T I C S V O L . 5 , N O . 6 の1018ページの図14)。

【0121】

10

20

30

40

50

フェニトイインは、水溶解度32mg/l、 $\log P$ 2.47、 T_m 295、 T_g 71、したがって $T_m/T_g = 568K/344K = 1.65$ である[Friesen et al., MOLECULAR PHARMACEUTICS VOL. 5, NO. 6, 1003-1019及びW. Curatolo, Pharmaceutical Research, Vol. 26, No. 6, June 2009, 1422ページ]。フェニトイインは T_m/T_g 比と $\log P$ のマップ上でグループ3に属する(MOLECULAR PHARMACEUTICS VOL. 5, NO. 6の1018ページの図14)。

【0122】

37のリン酸緩衝食塩水(82mM塩化ナトリウム、20mM二塩基性リン酸ナトリウム、47mM一塩基性リン酸カリウム、0.5wt%疑似腸液粉体、pH6.5)中の下表1に示したHPMCAS溶液(950μl、3.16mg/L)を、37に加熱したアルミニウム96(8×12)ウェルブロック中に配列された指定1mLバイアルに、Tecan 150液体処理装置を用いてロボット制御で送達した。37の有機薬液を、下表1に示したHPMCASを含むリン酸緩衝食塩水溶液に分注した。有機薬液は、a)20g/Lグリセオフルビンのジメチルホルムアミド溶液、50μL、最終最大薬物濃度1000mg/L、又はb)20g/Lフェニトイインのジメチルホルムアミド溶液、50μL、最終最大薬物濃度1000mg/Lであった。ロボットは、バイアルごとに約30秒間セット配列中の液体を吸引し、分配して、混合した。180分後、バイアルを約3200×g(g=地球の重力)で1分間遠心分離した。一定分量(30μl)を96ウェルプレート中のメタノール(150μl)に移し、密封し、短時間静かに攪拌して混合し、次いで薬物濃度をHPLCによって分析した。

【0123】

対照試験においては、エステル化セルロースエーテルを含まないリン酸緩衝食塩水溶液を用いて実験を繰り返した。

【0124】

下表2には、遠心分離から180分後に沈殿せず、リン酸緩衝食塩水溶液中に溶解したままのグリセオフルビン及びフェニトイインの濃度が示されている。

【0125】

下表1の結果によれば、本発明の液体組成物及び固体分散物に含まれるエステル化セルロースエーテルは、水溶液中の難水溶性薬物の濃度を過飽和レベルで維持することができる。水溶液においてエステル化セルロースエーテルの存在しない対照試験よりもかなり高い薬物濃度を維持することができる。さらに、下表2の結果によれば、本発明のエステル化セルロースエーテルは、水溶液中で凝集する傾向が高く、個々のエステル置換基のタイプ及び程度と類似した公知又は本発明の範囲外のエステル化セルロースエーテルよりも水溶液中で大きいコロイドを形成する。理論に拘泥するものではないが、出願人らは、エステル化セルロースエーテルが水溶液中で凝集し、コロイドを形成する能力は、水溶液中の薬物の溶解性に影響を及ぼし、薬物によっては、溶解性を改善し、その生物学的利用能、すなわち、摂取後の個体によるその体内吸収を増加させると考える。

【0126】

さらに、実施例3のHPMCASは、水溶液において比較例Cより高い薬物グリセオフルビン濃度を維持することができるが、実施例3のHPMCASは、比較例CのHPMCASと極めて類似したDOS_{Ac}、DOS_S及びアセチル/スクシノイル置換比を有する。実施例3のアセチル/スクシノイル置換の中間の比は、溶解pHが6.8である信越化学製Aqoat Hグレードなどの高いアセチル/スクシノイル置換のHPMCASよりも低いpHにおいて水性媒体における溶解性をもたらす(信越製品情報に言及しているMOLECULAR PHARMACEUTICS VOL. 5, NO. 6, 1005ページ, 2008)。例えば、実施例3のHPMCASは、人体の腸上部において可溶である。

【0127】

10

20

20

30

40

50

【表1】

実施例 (比較例) の HPMCAS	メトキシル (%)	ヒドロキシ -プロピル シル (%)	アセチル イル (%)	スクシノ イル (%)	DS _M	MS _{HP}	DS _{Ac}	DOS _s	DOS _{Ac} / DOS _s ¹⁾	S23/s26 - 0.2*MS (ヒド ロキシープロ ピル) ²⁾	S23/s26 - 0.2*MS (ヒド ロキシープロ ピル) ³⁾
1	24.7	4.9	9.0	12.2	2.01	0.16	0.53	0.30	1.77	0.28	0.29
2	25.0	5.2	8.4	11.9	2.02	0.17	0.49	0.30	1.63	0.26	0.28
3	22.0	8.5	9.3	11.0	1.81	0.29	0.55	0.28	1.96	0.16	0.19
A	24.1	7.9	9.4	12.2	2.04	0.28	0.57	0.32	1.78	0.38	0.39
B	22.5	7.0	8.1	14.7	1.90	0.24	0.49	0.38	1.29	n.a.	0.38
C	23.1	7.3	9.3	10.6	1.88	0.25	0.54	0.26	2.08	n.a.	0.38

1) アセチル基置換度/スクシノイル基置換度の比

2) HPMCASの出発材料として使用されるHPMCのs23/s26-0.2*MS(ヒドロキシープロピル)

3) HPMCASに基づく分析

DS_M=DS(メチル):メトキシル基置換度;MS_{HP}=MS(ヒドロキシープロピル):ヒドロキシープロポキシル基によるモル置換DOS_{Ac}:アセチル基置換度;DOS_s:スクシノイル基置換度

【表2】

実施例 (比較例)の HPMCAS	20°Cにおける粘度 [mPa·s] ⁴⁾	直径[nm]、 ピーク1	DOS _{Ae} / DOS _s ¹⁾ 0.2*MS (ヒドロキシ -プロピル) ²⁾	s'23/s'26 -		180分における グリセオフルビン 濃度[mg/L]	180分における フェニトイン濃度 [mg/L]
				0.2*MS (ヒドロキシ -プロピル) ³⁾	-プロピル ³⁾		
1	4.1	56	1.77	0.28	0.29	460	220
2	4.4	21	1.63	0.26	0.28	490	215
3	4.4	42	1.96	0.16	0.19	990	260
A	5.5	8.6	1.78	0.38	0.39	560	210
B	3.0	5.0	1.29	n.a.	0.38	450	220
C	2.9	4.6	2.08	n.a.	0.38	720	270
対照試験	—	—	—	—	—	150	65

¹⁾アセチル基置換度/スクシノイル基置換度の比²⁾HPMCASの出発材料として使用されるHPMCのs23/s26-0.2*MS(ヒドロキシプロピル)³⁾HPMCASに基づく分析⁴⁾0.43wt%NaOH水溶液中で2.0wt%HPMCAS溶液として20°Cで測定

本開示は以下も包含する。

[1] (i) 脂肪族一価アシル基、又は(iii)式-C(=O)-R-COOAの基(ここで、Rは二価脂肪族又は芳香族炭化水素基であり、Aは水素又は陽イオンである)、又は(iii)脂肪族一価アシル基と式-C(=O)-R-COOAの基の組合せを含む、Hステル化セルロースエーテルであって、前記エステル化セルロースエーテルが、1~4個の結合で連結された無水グルコース単位を有し、メチル基、ヒドロキシアルキル基、及び

10

20

30

40

50

任意で、メチルとは異なるアルキル基を置換基として有し、

前記エステル化セルロースエーテルは、MS(ヒドロキシアルキル)が0.05から1.00であり、

無水グルコース単位のヒドロキシル基は、

[s23/s26-0.2*MS(ヒドロキシアルキル)]が0.36以下であるよう
にメチル基で置換され、

ここで、s23は、前記無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシル基のみ
がメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率であり、

s26は、前記無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシル基のみがメチル
基で置換された無水グルコース単位のモル分率である、

エステル化セルロースエーテル。

[2] (i) 脂肪族一価アシル基、又は(ii)式-C(O)-R-COOHの基(こ
こで、Rは二価脂肪族又は芳香族炭化水素基である)、又は(iii)脂肪族一価アシル
基と式-C(O)-R-COOHの基との組合せを含む、上記態様1に記載のエステル化
セルロースエーテル。

[3] 前記脂肪族一価アシル基(i)がアセチル、プロピオニル又はブチリル基であり
、前記式-C(O)-R-COOHの基(ii)が-C(O)-CH₂-CH₂-COOH
、-C(O)-CH=CH-COOH又は-C(O)-C₆H₄-COOHである、上記態
様2に記載のエステル化セルロースエーテル。

[4] 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、上記態様1から3のい
ずれかに記載のエステル化セルロースエーテル。

[5] エステル化ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、[s23/s26-0
.2*MS(ヒドロキシアルキル)]が0.37以下である、上記態様4に記載のエステ
ル化セルロースエーテル。

[6] DS(メチル)が1.2から2.2である、上記態様1から5のいずれかに記載
のエステル化セルロースエーテル。

[7] 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、上記態様1から6の
いずれかに記載のエステル化セルロースエーテル。

[8] 上記態様1から7のいずれかに記載の前記エステル化セルロースエーテルを調製
するプロセスであって、

セルロースエーテルを(i)脂肪族モノカルボン酸無水物、又は(ii)ジカルボン酸
無水物、又は(iii)脂肪族モノカルボン酸無水物とジカルボン酸無水物の組合せ、と
反応させるステップを含み、前記セルロースエーテルが、1~4個の結合で連結された無
水グルコース単位を有し、メチル基、ヒドロキシアルキル基、及び任意で、メチルとは異
なるアルキル基を置換基として有し、

前記セルロースエーテルは、MS(ヒドロキシアルキル)が0.05から1.00であ
り、

無水グルコース単位のヒドロキシル基は、

[s23/s26-0.2*MS(ヒドロキシアルキル)]が0.31以下であるよう
にメチル基で置換され、

ここで、s23は、前記無水グルコース単位の2及び3位の2個のヒドロキシル基のみ
がメチル基で置換された無水グルコース単位のモル分率であり、

s26は、前記無水グルコース単位の2及び6位の2個のヒドロキシル基のみがメチル
基で置換された無水グルコース単位のモル分率である、
プロセス。

[9] 有機希釈剤と、上記態様1から7のいずれかに記載の少なくとも1種類のエステ
ル化セルロースエーテルとを含む、液体組成物。

[10] 水性希釈剤と、上記態様1から7のいずれかに記載の少なくとも1種類のエス
テル化セルロースエーテルとを含む、液体組成物。

[11] 少なくとも1種類の活性成分と、任意で1種類以上のアジュバントとをさらに

含む、上記態様 9 又は 10 に記載の液体組成物。

[12] 上記態様 9 から 11 のいずれかに記載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プロセス。

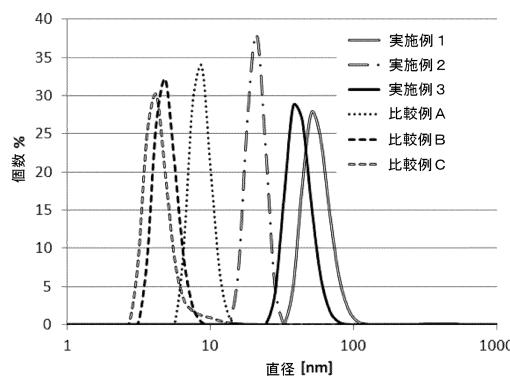
[13] 上記態様 9 から 11 のいずれかに記載の液体組成物を浸漬ピンと接触させるステップを含む、カプセル剤の製造プロセス。

[14] 上記態様 1 から 7 のいずれかに記載の少なくとも 1 種類のエステル化セルロースエーテル中の少なくとも 1 種類の活性成分の固体分散物。

[15] 前記固体分散物が、錠剤、丸剤、顆粒剤、ペレット剤、カプレット剤、微粒子剤、カプセル剤充填物中に、又はペースト剤、クリーム剤、懸濁液剤若しくはスラリー剤中に配合された、上記態様 14 に記載の固体分散物。

10

【図 1】



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 100142387
弁理士 斎藤 都子
(72)発明者 ロバート・エル・シュミット
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08801 アナンデール リージョナル・ロード 40
(72)発明者 ロバート・エル・ザムラー
アメリカ合衆国 ミシガン州 ミッドランド ウッドベリー・コート 5715
(72)発明者 マインオルフ・ブラックハーゲン
ドイツ連邦共和国 29664 バルスローデ パッペルヴェーク 6
(72)発明者 オリヴァー・ペーターマン
ドイツ連邦共和国 22529 ハンブルグ ベールカンプスヴェーク 32
(72)発明者 ローラント・アデン
ドイツ連邦共和国 29664 バルスローデ モンブルーメンヴェーク 18
(72)発明者 ニコラス・エス・グラスマン
アメリカ合衆国 ミシガン州 48640 ミッドランド イースト・ロリ・コート 311
(72)発明者 スティーブン・ジェイ・ギラード
アメリカ合衆国 ミシガン州 48640 ミッドランド レッサ・ストリート 2409

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 国際公開第2011/159626 (WO, A1)
国際公開第2005/115330 (WO, A1)
特開2011-074113 (JP, A)
特開平09-202801 (JP, A)
特開平08-208701 (JP, A)
特開平05-117301 (JP, A)
特開平04-153201 (JP, A)
FRIESEN D.T. et al., Molecular Pharmaceutics, 2008年, Vol.5, No.6, p.1003-19

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08B 13/00
A61K 47/38
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)