

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-89072

(P2019-89072A)

(43) 公開日 令和1年6月13日(2019.6.13)

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
B 0 1 J 2/00 (2006.01) B 0 1 J 2/00 B 4 G 0 0 4

審査請求 有 請求項の数 21 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2019-17983 (P2019-17983)
 (22) 出願日 平成31年2月4日(2019.2.4)
 (62) 分割の表示 特願2017-523920 (P2017-523920)
 の分割
 原出願日 平成27年10月19日(2015.10.19)
 (31) 優先権主張番号 1419308.0
 (32) 優先日 平成26年10月30日(2014.10.30)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)
 (31) 優先権主張番号 1508472.6
 (32) 優先日 平成27年5月18日(2015.5.18)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 517148545
 アストン大学
 英国 B 4 7 E T ウェストミッドラン
 ズ バーミンガム アストントライアング
 ル
 (74) 代理人 110000752
 特許業務法人朝日特許事務所
 (72) 発明者 モハメド アフザル・ウル・ラーマン
 英国 B 8 3 N P ウェストミッドラン
 ズ バーミンガム モートハウスロード5
 9
 (72) 発明者 ダーマッシュ エマン
 英国 B 1 5 2 L H ウェストミッドラ
 ンズ エッジバストン アーサーロード
 ワーウィッククレスト57

最終頁に続く

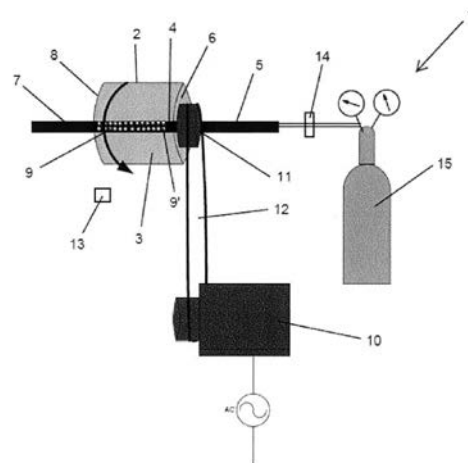
(54) 【発明の名称】 被覆装置及び方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 キャリア粒子をゲスト粒子で被覆するための装置の提供。

【解決手段】 軸線周りに回転可能で粒子を受容するためのチャンバ3を画定する固体壁を有した円筒状処理管2と、円筒状処理管の軸線に沿って少なくとも部分的にチャンバ内で延びる気体流入口5に結合された気体流経路を画定する中空シャフト4と、を備える装置。中空シャフトは、気体流経路とチャンバとの間の流体連通を可能とする、1つまたは複数の軸線方向に延びる穴、または、開口部9の列、を備える。キャリア粒子をゲスト粒子で被覆するための工程であって、円筒状処理管によって画定されたチャンバに粒子を付加することと、その軸線周りで円筒状処理管を回転させることと、中空シャフト内の気体流経路に沿って気体流入口から1つまたは複数の軸線方向に延びる穴または1つまたは複数の軸線方向に延びる開口部の列を通してチャンバへと気体を流すことと、を含む工程において使用される装置。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

キャリア粒子をゲスト粒子で被覆するための装置であって、
その軸線周りに回転可能で前記粒子を受容するためのチャンバを画定する固体壁を有した円筒状処理管と、

前記円筒状処理管の前記軸線に沿って少なくとも部分的に前記チャンバ内で延びる中空シャフトであって気体流入口に結合された気体流経路を画定する前記中空シャフトと
を備え、

前記中空シャフトが、前記気体流経路と前記チャンバとの間の流体連通を可能とする、
1つまたは複数の軸線方向に延びる穴、または、1つまたは複数の軸線方向に延びる開口部の列を備えた装置。

10

【請求項 2】

前記1つまたは複数の穴が、1つまたは複数の軸線方向または螺旋状に延びる、周方向に離間された穴である

請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

前記列またはそれぞれの列における前記開口部が、軸線方向に配列され且つ軸線方向に延びる列、または、螺旋状に延びる列において構成された

請求項2に記載の装置。

【請求項 4】

前記中空シャフトの外周の周りで等しく離間される複数の周方向に離間された穴/開口部の列を備えた

先行請求項のいずれか1項に記載の装置。

20

【請求項 5】

前記中空シャフト及び前記気体流経路が前記円筒状処理管の前記軸線の全長に沿って気体流出口へと延びる

先行請求項のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 6】

4000rpmまでの速度で前記円筒状処理管の回転を駆動するための駆動モーターをさらに備えた

先行請求項のいずれか1項に記載の装置。

30

【請求項 7】

温度センサをさらに備えた

先行請求項のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 8】

圧力モニターをさらに備えた

先行請求項のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 9】

前記気体流入口に結合され、前記気体流入口において80psiまでの圧力の気体を提供するように適合された気体源をさらに備えた

先行請求項のいずれか1項に記載の装置。

40

【請求項 10】

前記気体流入口の前に前記気体を加熱するための気体加熱器をさらに備えた

請求項9に記載の装置。

【請求項 11】

前記チャンバに電磁放射を提供するための電磁放射器を備えた

先行請求項のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 12】

キャリア粒子をゲスト粒子で被覆するための工程であって、

先行請求項のいずれか1項に記載の装置を提供するステップと、

50

前記円筒状処理管によって画定された前記チャンバに前記粒子を付加するステップと、その軸線周りで前記円筒状処理管を回転させるステップと、前記中空シャフト内の前記気体流経路に沿って前記気体流入口から前記1つまたは複数の軸線方向に延びる穴または1つまたは複数の軸線方向に延びる開口部の列を通して前記チャンバへと気体を流すステップとを含む工程。

【請求項13】

前記1つまたは複数の穴が、1つまたは複数の軸線方向または螺旋状に延びる、周方向に離間された穴であり、前記工程が、前記中空シャフト内の前記気体流経路に沿って前記気体流入口から、前記軸線方向または螺旋状に延びる、周方向に離間された穴を通して前記チャンバへと気体を流すことを含む請求項12に記載の工程。

10

【請求項14】

前記列またはそれぞれの列における前記開口部が、軸線方向に配列され且つ軸線方向に延びる列、または、螺旋状に延びる列において構成され、前記工程が、前記中空シャフト内の前記気体流経路に沿って前記気体流入口から前記軸線方向に配列され且つ軸線方向に延びる列、または、前記螺旋状に延びる列を通して前記チャンバへと気体を流すことを含む請求項12に記載の工程。

20

【請求項15】

前記中空シャフトの前記外周の周りで等しく離間される複数の周方向に離間された穴/開口部の列があり、前記工程が、前記中空シャフト内の前記気体流経路に沿って前記気体流入口から前記複数の周方向に離間された穴/開口部の列を通して前記チャンバへと気体を流すことを含む請求項12から14のいずれか1項に記載の工程。

【請求項16】

4000rpmまでの速度で前記円筒状処理管を回転させることを含む請求項12から15のいずれか1項に記載の工程。

【請求項17】

前記中空シャフト内の前記気体流経路に沿って前記気体流入口から、前記1つまたは複数の軸線方向に延びる穴または1つまたは複数の軸線方向に延びる開口部の列を通して前記チャンバへと、80psiまでの圧力で窒素を流すことをさらに含む請求項12から16のいずれか1項に記載の工程。

30

【請求項18】

前記気体流入口の前に前記窒素を加熱することを含む請求項17に記載の工程。

【請求項19】

電磁放射を用いて前記チャンバ内で前記粒子を加熱することを含む請求項12から18のいずれか1項に記載の工程。

【請求項20】

溶剤を前記チャンバに付加することを含む請求項12から19のいずれか1項に記載の工程。

40

【請求項21】

前記キャリア粒子が前記ゲスト粒子の少なくとも4倍の粒子寸法を有する請求項12から20のいずれか1項に記載の工程。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キャリア粒子をゲスト粒子で被覆 (coating) するための装置及び工程に関する。

50

【背景技術】

【0002】

キャリア及び/またはゲスト粒子の物理的または化学的特性を変更するためにキャリア(コア/ホスト)粒子をゲスト粒子で被覆することが知られている。

【0003】

粒子において高せん断の、機械的な圧縮力を生成する装置の使用によって、ゲスト粒子のキャリア粒子に対する付着力(adhesion)を、それらがキャリア粒子の表面へと組み込まれる程度まで増加させることが可能となる。これらの装置は、最初にゲスト粒子を分解(de-agglomerate)しなければならず、次いでゲスト粒子及びキャリア粒子を混合し、最後に高せん断の、機械的な圧縮力を用いてゲスト粒子をキャリア粒子に付着させる。

10

【0004】

初期の装置(メカノフュージョン高せん断ミル(Mechanofusion high shear mill)及びハイブリダイザードライ衝撃器(Hybridizer dry impactor)等)は、必要な大きな力を生成することができたが、キャリア粒子の摩耗を生じさせることが多く、または破碎さえ生じさせた。さらに、それらは熱を生じさせ、したがって熱不安定性の粒子での使用に適さなかった。

【0005】

US 6 197 369 Bは、粒子を含む内側円筒部を有し、内側円筒部の内側壁に向かって粒子に力を付与するために回転される回転流動床リアクターを開示する。内側円筒部は、空気流入口を有するケーシング内に含まれる。空気は、ケーシングからの径方向内側から内側円筒部へと、内側円筒部壁内の穴を通して流れ、空気の流れによって遠心力が等しくされたときに粒子は流動化される。この装置における機械的なせん断力は、初期の装置より低く、したがってホスト粒子のキャリア粒子に対する付着力は、低減される。さらに、内側円筒部壁内の穴を通過するように(または穴の上のメッシュを通るように)粒子寸法は十分に小さくなくてはならないため、粒子寸法は制限される。

20

【0006】

磁性的に支援されたインパクション被覆(impaction coating)は、最小限の熱生成で高せん断力の使用を可能とするが、深刻な汚染の危険を誘発する磁性粒子が付加され、次いで被覆された粒子から取り除かれなければならないという不利な点を有する。

30

【0007】

低減されたキャリア粒子の摩耗でゲスト粒子のキャリア粒子に対する強い付着力を生じさせるように高せん断の、機械的な圧縮力を付与するために使用され得るものであり、熱不安定性の粒子に適し、生成される被覆された粒子の汚染の危険性を回避する装置及び工程を提供することが本発明の目的である。

【発明の概要】

【0008】

第1の態様において、本発明は、キャリア粒子をゲスト粒子で被覆するための装置であって、その軸線周りに回転可能で該粒子を受容するためのチャンバを画定する固体壁を有した円筒状処理管と、円筒状処理管の軸線に沿って少なくとも部分的に該チャンバ内で延びる中空シャフトであって気体流入口に結合された気体流経路を画定する中空シャフトと、を備え、中空シャフトが、気体流経路とチャンバとの間の流体連通を可能とする、1つまたは複数の軸線方向に延びる穴、または、1つまたは複数の軸線方向に延びる開口部の列、を備えた、装置を提供する。

40

【0009】

第2の態様において、本発明は、キャリア粒子をゲスト粒子で被覆するための工程であって、第1の態様に係る装置を提供することと、円筒状処理管によって画定されたチャンバに粒子を付加することと、その軸線周りで円筒状処理管を回転させることと、中空シャフト内の気体流経路に沿って気体流入口から1つまたは複数の軸線方向に延びる穴または

50

1つまたは複数の軸線方向に延びる開口部の列を通してチャンバへと気体を流すことと、を含む、工程を提供する。

【0010】

使用時、粒子を含む円筒状処理管は、(遠心力の結果としての)処理管の固体(穴のない)壁の内側表面に対する粒子の衝突が任意のゲスト粒子の破損を生じさせ、次いでキャリア粒子に対するゲスト粒子の露出及び付着を可能とするように、その軸線周りで回転される。1つまたは複数の軸線方向に延びる穴/開口部の列を備えた中空の軸線方向に延びる中空シャフトの構成は、気体が径方向に外側方向へと出るのを可能とする。径方向に外側方向の気体流は、遠心力と一致し、したがって強化させる(こうして同様に分解、露出及び付着を増加させる衝突力を増加させる)。穴または開口部の列は軸線方向に延び、径方向外側の空気流は、少なくとも1つの軸線方向に延びる気体のシートまたは「ブレード」を形成し、粒子におけるせん断力を増加させる。したがって、装置は、いかなる顕著な熱生成もなく、且ついかなる汚染リスクもなく、キャリア粒子に対するゲスト粒子の強い付着力を可能とする。

10

【0011】

本発明に係る付加的な特徴がここで提示される。これらは単独でまたは本発明に係る任意の態様との任意の組み合わせにおいて適用可能である。

【0012】

いくつかの実施形態において、1つまたは複数の穴は、1つまたは複数の軸線方向または螺旋状に延びる、周方向に離間された穴であっても良く、工程は、中空シャフト内の気体流経路に沿って気体流入口から軸線方向または螺旋状に延びる、周方向に離間された穴を通してチャンバへと気体を流すことを含む。

20

【0013】

いくつかの実施形態において、列またはそれぞれの列における開口部は、軸線方向に配列され且つ軸線方向に延びる列、または、螺旋状に延びる列において構成されても良く、工程は、中空シャフト内の気体流経路に沿って気体流入口から軸線方向に配列され且つ軸線方向に延びる列、または、螺旋状に延びる列を通してチャンバへと気体を流すことを含んでも良い。

【0014】

その列または1つまたは複数の列における開口部は、選択的に遮断されても良い。これは、列の一端または両端における開口部をたとえば遮断することによって気体シート/ブレードの軸線方向の範囲を変更するため、及び/または、たとえば別の列の開口部を遮断することによってシート/ブレードにおける気体流の流れ特性を変更するために使用されても良い。

30

【0015】

その列または1つまたは複数の列における任意のまたは全ての開口部の寸法は調整可能であっても良い。たとえば、開口部は、環状であっても良く、調整可能な径を有しても良い。これは、圧力を調整してチャンバに入る気体を拡散させるためにチャンバへの気体流の集中を可能とする。たとえば、縮径された開口部は、空気流の増加及びより層の気体シート/ブレードを生じさせ、チャンバ内のせん断力を増加させる。より大きい径の開口部は、気体の圧力を低減させ、より発散した気体シート/ブレードとなり、チャンバにおけるせん断力を減少させる。チャンバにおいてせん断力を変更させる機能は、装置が異なる密着性及び異なる摩耗特性の異なる材料の幅広い範囲で使用されるのを可能とする。

40

【0016】

軸線方向の端部の一端または両端へと配置されるその列のまたは1つまたは複数の列の1つまたは複数の開口部は、気体の流体をチャンバの軸線方向の端部に向かってチャンバへと角度付けるための流れ配向器(flow director)を含んでも良い。これは、気体シート/ブレードが全チャンバを通して有効になり、軸線方向の端部においてデッドスペースがないことを確実にする。

【0017】

50

複数（たとえば4つ）の周方向に離間された穴／開口部の列があっても良い。好適には、穴／開口部の列は、中空シャフトの外周周りで等しく離間される。したがって、方法は、中空シャフト内の気体流経路に沿って気体流入口から複数の（任意に等しく離間された）周方向に離間された穴／開口部の列を通してチャンバへと気体を流すことを含んでも良い。

【0018】

複数の穴または列が存在する場合、1つまたは複数の穴または列は、選択的に遮断されても良い。これは、中空シャフトからチャンバへと流れる気体の強度の制御を可能とする。チャンバ内の最大せん断力が要求される場合、1つの開放された穴／列を通して流れる気体の圧力が最大化されるように1つの穴／列以外は遮断される。チャンバ内の最小せん断力が要求される場合、全ての穴／列がそれぞれの穴／列を通して流れる気体の圧力を最小化するために遮断解除されても良い。容易に理解されるように、中間せん断力は、たとえば、1つまたは2つの穴／列のいくつかを遮断することによって得られ得る。

10

【0019】

いくつかの実施形態において、中空シャフト、及び、したがって気体流経路は、円筒状処理管の軸線の全長に沿って延びる。

【0020】

いくつかの実施形態において、気体流経路は、気体流出口、気体流出口及びそれらの間で延びる気体流経路を備えた円筒状処理管の対向する軸線方向端部に提供される気体流入口と流体連通する。気体流出口は、チャンバ内の気体圧力を制御するように調整可能である。

20

【0021】

いくつかの実施形態において、装置は、円筒状処理管の回転を駆動するための駆動モーターをさらに備える。駆動モーターは、協働して円筒状処理管の1つの軸線方向端部に対して固定されたハブを回転させても良く、中空シャフトは、ハブの軸線方向中心を通過する。

【0022】

好適な実施形態において、駆動モーターは、100から4000rpmまでの速度で、好適には800から4000rpmまでの速度で円筒状処理管を回転させるように適合される。これらの実施形態において、工程は、800から4000rpmまでの速度で円筒状処理管を回転させることを含む。

30

【0023】

「固体壁」という語は、気体流経路からチャンバ内へと通過する気体が処理管の壁を通過し得ないような孔のない壁に関することを意図される。いくつかの実施形態において、円筒状処理管の壁は、金属またはプラスチック材料、たとえば、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）またはアクリル（あるいはカーボンめっきされたアクリルシリンダ）で形成されても良い。円筒状処理管の壁の内側表面は、好適には滑らかである。

【0024】

いくつかの実施形態において、中空シャフトは、金属、たとえば、ステンレス鋼またはアルミニウムで形成されても良い。

40

【0025】

いくつかの実施形態において、装置は、チャンバ内の温度を監視するための温度センサ、たとえば、赤外線監視センサをさらに備える。

【0026】

いくつかの実施形態において、装置は、レーザー光、赤外線エネルギーまたはマイクロ波エネルギーを放出するための電磁放射器をさらに備え、方法は、レーザー光、赤外線エネルギーまたはマイクロ波エネルギーのような電磁放射を用いてチャンバを加熱することを含む。

【0027】

いくつかの実施形態において、装置は、チャンバ内の圧力を調整するための圧力調整シ

50

システムをさらに備える。調整システムは、ゲスト及びキャリア粒子の流体化に悪影響を及ぼす気体圧力が増加しないことを確実にするようにチャンバ内の圧力を監視する圧力センサを含む。

【0028】

駆動モーターにおける温度センサ、圧力調整システム及び回転センサは、コンピュータシステム、たとえば、LabVIEWソフトウェアを実行するコンピュータシステムにフィードバックを提供するように適合されても良い。

【0029】

いくつかの実施形態において、装置は、気体流入口に結合された気体源をさらに備える。気体源は窒素源であっても良い。気体源は、気体流入口において80 psiまでの、たとえば、20 ~ 80 psiの間の圧力で気体を提供するように適合されても良い。これは、3000 ~ 12000 cm³/秒の間の気体流を付与する。いくつかの実施形態において、装置は、チャンバ内へのその流入の前に気体源からの気体を加熱するための気体加熱器をさらに備える。

10

【0030】

これらの実施形態において、工程は、選択的に80 psiまでの圧力、たとえば、20 ~ 80 psiの間の圧力で、中空シャフト内の気体流経路に沿って気体流入口から1つまたは複数の軸線方向に延びる穴または1つまたは複数の軸線方向に延びる開口部の列を通してチャンバへと気体（たとえば窒素）を流すことを含む。窒素の使用は、粒子とのいかなる相互作用または気体の酸化も回避する。気体（たとえば、窒素）は、気体流経路に沿ったその流れの前に加熱されても良い。

20

【0031】

いくつかの実施形態において、方法は、溶剤、たとえば、水、アルコールのような有機溶剤（たとえばエタノール）または無機溶剤をチャンバ内へ案内することをさらに含む。

【0032】

工程の好適な実施形態において、キャリア粒子は、（粒子容積を計測するレーザー回折粒子寸法分析器を用いて計測したときに）ゲスト粒子の少なくとも4倍の粒子寸法を有する。

【0033】

いくつかの実施形態において、ゲスト粒子またはキャリア粒子は、たとえばイブプロフェンのようなNSAIDといった薬学的な活性種、または、テオフィリンのような呼吸器用薬剤であっても良い。

30

【0034】

いくつかの実施形態において、ゲスト粒子またはキャリア粒子は、微結晶性セルロース(MCC)のような高分子のキャリア粒子であっても良い。

【0035】

いくつかの実施形態において、ゲスト及びキャリア粒子は、異なる粒子寸法を備えつつもいくつかの化学的同一性を有しても良く、たとえば、キャリア粒子が（粒子体積を計測するレーザー回折粒子寸法分析器を用いて計測されたときに）ゲスト粒子の少なくとも4倍の粒子寸法を有しても良い。これは、より微細なゲスト粒子がより大きいキャリア粒子の表面に付着されるときに材料の流動性を促進することがわかっている。

40

【0036】

本発明に係る実施形態は、添付図面を参照しつつ実例によってここで説明される。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】本発明に係る第1の態様による装置の第1の実施形態の概略図を示す。

【図2】MCC/イブプロフェン物理的混合及び合成の溶出速度を示す。

【図3】MCC/イブプロフェン合成の溶出速度の濃度依存性を示す。

【図4】MCC/イブプロフェン合成の溶出速度の濃度依存性を示す。

【図5】図5A及び図5Bは、テオフィリンキャリア粒子の表面に付着されたヒドロキシ

50

ルプロピルメチルセルロース (H P M C) ゲスト粒子の S E M 写真を示す。

【図 6】 M C C / イブプロフェン物理的混合及び合成の粒子寸法の分布を示す。

【図 7】 M C C / イブプロフェン物理的混合及び合成の F T I R スペクトルを示す。

【図 8】 様々なポリマー / イブプロフェン物理的混合及び合成の溶出速度を示す。

【図 9】 様々なポリマー / テオフィリン物理的混合及び合成の溶出速度を示す。

【図 10】 ローダミン粒子で被覆された M C C の共焦点顕微鏡写真を示す。

【発明を実施するための形態】

【0038】

図 1 は、キャリア粒子をゲスト粒子で被覆するための装置 1 の第 1 の実施形態を示す。装置は、アクリルで形成されて滑らかな内側壁を有する円筒状処理管 2 を備える。管 2 は、その軸線周りに回転可能であり、チャンバ 3 を画定し、おおよそ 500 cm^3 の体積を有した固体壁を有する。中空シャフト 4 は、管 2 の軸線に沿ってチャンバ 3 内に延びるステンレス鋼で形成される。中空シャフトは、管 2 の 1 つの軸線方向端部 6 において配置された気体流入口 5 に結合され、且つ、管 2 の対向する軸線方向端部 8 において気体流出口 7 に結合された気体流経路を画定する。

10

【0039】

中空シャフト 4 は、シャフト周りで周方向に離間された軸線方向に配列された開口部 9 の 4 つの列を備える。開口部 9 は、中空シャフト 4 内の気体流経路からチャンバ 3 へと延びる。

【0040】

開口部の列は、処理の間 1 つ、2 つまたは 3 つの列が遮断され得るように選択的に遮断可能である。

20

【0041】

開口部 9 は、チャンバ 3 へと気体流を集中させるように調整可能な径を有し、且つ、中空シャフト 4 の軸線方向端部に向かう開口部 9 ' は、それぞれの流れ配向器 (図示せず) を含み、これは気体流をチャンバ 3 の軸線方向端部へと角度付ける。

【0042】

装置 1 は、管 2 の回転を駆動するための駆動モーター 10 をさらに備える。駆動モーター 10 は、ベルト 12 を介して気体流入口 5 に隣接した管 2 の軸線方向端部 6 に固定されたハブ 11 に連結される。中空シャフト 4 は、ハブ 11 の軸線方向中心を通過する。

30

【0043】

駆動モーター 10 は、 4000 rpm までの速度でベルト 12 を介して管 2 及びハブ 11 を回転させるように適合される。駆動モーターは、中空シャフト 4 の回転速度を監視して維持するための回転センサ (図示せず) を含む。

【0044】

装置 1 は、チャンバ内の温度を監視するためにチャンバの外部に取り付けられた赤外線温度センサ 13 をさらに備える。

【0045】

装置 1 は、チャンバ 3 内の圧力が増加しない (no build-up) ことを確実にするようにチャンバ内の圧力を調整するための圧力調整システム 14 をさらに備える。

40

【0046】

回転センサ、温度センサ 13 及び圧力調整システム 14 は、L a b V I E W ソフトウェアを実行するコンピュータシステム (図示せず) にフィードバックを提供する。

【0047】

装置 1 は、気体流入口 5 に結合された窒素源 15 をさらに備える。気体源 15 は、気体流入口 5 において 80 psi までの圧力、たとえば、 $20\sim 80\text{ psi}$ の間の圧力で窒素を提供するように適合される。

【0048】

装置 1 を使用するため、キャリア粒子及びゲスト粒子は、管 2 のチャンバ 3 内に配置される。これらは、中空シャフトが (ステンレス鋼ガasket を用いて) チャンバに適合さ

50

れてシールされる前にチャンバのいずれかの端部に案内される。

【0049】

キャリア粒子は、(粒子容積を計測するレーザー回折粒子寸法分析器を用いて計測したときに)ゲスト粒子の少なくとも4倍の粒子寸法を有する。好適には、キャリア粒子の数の5倍の数のゲスト粒子がある。

【0050】

気体流入口5は、窒素気体供給源15に結合される。

【0051】

管2は、管2の軸線方向端部6に固定されたハブ11を回転させる駆動モーター10及びベルト12によって4000rpmまでの速度で回転される。

10

【0052】

管2が回転するとき、粒子は、遠心力を受け、これは、管2の壁の滑らかな内側表面へとそれらに力を付与する。

【0053】

窒素源15からの窒素は、気体流経路に沿って中空シャフト4を通して気体流入口5へと流れる。残りの気体は、開口部の列9の4つの列を通してチャンバ3へと通過する。

【0054】

開口部9を通過する気体は、径方向に外側方向へと発散し、これは、遠心力と一致し、したがって管の固体壁の内側表面に対する粒子の衝突力を増加させる。これは、同様にゲスト粒子がキャリア粒子へと組み込まれる力を増加させ、したがって2つの粒子間の付着力を増加させる。

20

【0055】

開口部9が中空シャフト4に沿って軸線方向に延びる列にあるとき、中空シャフト4に存在する空気は、粒子に付与されるせん断力を増加させる、軸線方向に延びる「空気ブレード(air blades)」を形成し、したがって粒子間の付着力をさらに増加させる。

【0056】

以下に説明するように様々なキャリア及びゲスト粒子を用いた実験が実施されてきた。

【0057】

実施例1 - MCC / イブプロフェン合成における検証

30

微結晶性セルロース(MCC)は、薬剤、特に経口薬剤において最も幅広く用いられる添加剤の1つである。

【0058】

イブプロフェンは、痛みを軽減し、熱及び炎症を低減させるために幅広く用いられる非ステロイド系抗炎症性薬である。

【0059】

溶出速度

制御サンプルとしてMCC及びイブプロフェンの物理的混合(10%w/w/イブプロフェン)が準備された。粒子は5分間激しい手動混合によって物理的に混合された。

【0060】

MCC / イブプロフェン合成は本発明に係る装置 / 工程を用いて生成された。MCCキャリア粒子(180 - 250ミクロンの粒子寸法)及びイブプロフェンゲスト粒子(微粉形式、38 ~ 53ミクロン粒子寸法)が円筒状処理管のチャンバに付加され、管は1500rpmの速度で60分間40psiの窒素圧力で回転された。

40

【0061】

イブプロフェン粉のみ、MCC / イブプロフェン物理的混合(IBU - MCC - PH Y)及びMCC / イブプロフェン合成の溶出速度は、37のpH7.2におけるリン酸緩衝液において計測される50rpmでUPSバスケット法を用いて決定された。結果は図2に示される。

【0062】

50

物理的混合がイブプロフェン粉より低速の溶出速度を有するが、30分で90%より多い溶出が実現されることが示され得る。30分で、MCC/IBU合成の溶出は、おおよそ70%のみだった。

【0063】

物理的混合と比較した合成からの遅い解放は、イブプロフェンゲスト粒子のMCCキャリア粒子に対する強い付着力に起因する。

【0064】

濃度依存性

次に、(上述の方法を用いて)溶出速度の濃度依存性が計測され、結果が図3及び図4に示される。

【0065】

イブプロフェンの溶出速度は、おそらくそれぞれのMCCキャリア粒子におけるイブプロフェンゲスト粒子の増加の結果として濃度の増加に伴い低減された。

【0066】

摩耗検証

本発明の装置及び工程を用いて、キャリア粒子の摩耗の範囲を測定するためにレーザー回折技術を用いて実験が実行された。結果は表1及び図6に示される。

【表1】

含有物/または MCC内の%IBU	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	VMD (μm)
MCC (180-250 μm)	41.75±3.88	119.69±4.52	160.28±1.76	112.1±4.38
MCC (250-355 μm)	76.59±28.51	130.88±2.18	164.66±0.77	124.57±3.53
IBU (38-53 μm)	6.54±0.66	22.88±1.07	47.78±1.89	25.4±1.24
5% IBU (HYB)	68.53±33.40	130.14±1.03	164.38±0.32	122.11±2.98
5% IBU (PHY)	51.39±32.05	130.05±1.28	164.41±0.39	120.97±3.26
10% IBU (HYB)	46.79±5.68	130.97±3.1	164.72±2.12	122.71±3.29
10% IBU (PHY)	29.38±10.11	126.32±1.29	163.09±1.29	115.11±4.47
20% IBU (250-355) (HYB)	7.4±0.97	89.66±43.94	157.90±4.59	84.66±14.13
20% IBU (250-355) (PHY)	5.38±0.14	28.86±6.31	140.67±17.56	54.26±14.18

【0067】

VMDは、体積平均径 (volume mean diameter) であり、X10、X50及びX90の値は、粒子の最小10%、50%及び90%の平均粒子寸法である。

【0068】

結果は、MCC/イブプロフェン合成粒子が対応する物理的混合より大きいX10値を有することを示し、したがってキャリア粒子の摩耗がないことを示唆する。

【0069】

図6において、物理的混合の、2つのピークがゲスト及びキャリア粒子に対応して示される。合成のため、1つのピークは、微粒子がより大きいキャリア粒子に組み込まれたことを示す。

【0070】

赤外線検証

図7は、C=O伸張から現れる1708.27cm⁻¹におけるカルボニルピークが合成MCC/イブプロフェン粒子の強度を低減されることを示す一連のFTIRスペクトルを示す。これは、イブプロフェンカルボニル群とMCCのヒドロキシル群との間の水素結合の構成の結果である。

【0071】

実施例2 - ポリマー/イブプロフェン合成における検証

実施例1は、MCCの代わりに以下のポリマーを用いて繰り返された: HPMC100K、Polyox-N-10、MCC-PH-200、Starcap1500及びEt

10

20

30

40

50

h o c e l S T 4。

【 0 0 7 2 】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) は、制御された薬剤送達システムにおいて単独でまたは H P C (ヒドロキシプロピルセルロース) のような他の親水性ポリマーとの組み合わせにおいて幅広く使用される。これらの実例において用いられたグレードは、75, 000 ~ 140, 000 m P a · s (20 における 2 % 水溶液) の間の粘度範囲を有する K 1 0 0 M プレミアム、高粘度ポリマーであった。メトキシル置換は、19 ~ 24 %、ヒドロキシプロピル置換は 7 ~ 12 %、この実験に用いられた粒子寸法範囲は、180 ~ 250 μ m であった。

【 0 0 7 3 】

P O L Y O X (登録商標) は、浸透性ポンプ技術、親水性基質、胃保持投薬形式 (g a s t r o - r e t e n t i v e d o s a g e f o r m s) 及び経皮的且つ粘膜接着的技術のような他の薬剤送達システムの拡張された解放用途において用いられる非イオンポリ - (エチレンオキサイド) ポリマーである。P O L Y O X - N - 1 0 は、低い分子量及び粘度の水溶性樹脂であり、この実験において使用された粒子寸法範囲は 180 ~ 250 μ m である。

【 0 0 7 4 】

S t a r c a p 1 5 0 0 は持続放出製剤に用いられる p r e g e l a t i n i s e d c o r n s t a r c h であり、投薬が親水性放出製剤から放出される (d u m p i n g) のを防ぐために含まれる。用いられた粒子寸法範囲は 180 ~ 250 μ m であった

【 0 0 7 5 】

E t h o c e l S T 4 は、マイクロカプセル化及びミクロスフェアにおける錠剤の結合剤、基材形成材料としての用途を有する疎水性 (エチル置換) セルロースエーテルである。置換の程度は、2 . 2 5 ~ 2 . 8 1 の範囲であり、エトキシ内容物は 44 ~ 52 . 5 % の間の範囲である。この実施例において、粒子寸法は、250 ~ 355 μ m の範囲であった。

【 0 0 7 6 】

M C C A v i c e l - P H 2 0 0 は直接圧縮及び湿式造粒法の両方のための、固形調剤形式で用いられた微晶質セルロースである。本実施例において用いられた粒子寸法範囲は 180 ~ 250 μ M であった。

【 0 0 7 7 】

結果は以下の表 2 及び図 8 に示される。

【 表 2 】

ポリマー	120 分後の % 解放 合成 / 乾燥被覆された 粒子	120 分後の % 解放 物理的に混合された 粒子	二元配置分散分析 を用いた P 値
1- HPMC 100K	42.45±3.26	58.17±4.02	P<0.0001
2- POLYOX-N-10	75.61±1.98	104.14±4.86	P<0.0001
3- MCC-PH-200	82.29±5.51	105.59±9.21	P<0.0001
4- Starcap1500	83.59±6.59	106.41±2.34	P<0.0001
5- Ethocel ST 4	96.30±9.53	103.53±8.89	P>0.05

【 0 0 7 8 】

結果は試験された全てのポリマーにおいて物理的混合と比較したときにイブプロフェンの解放が妨げられたことを示す。

【 0 0 7 9 】

実施例 3 - ポリマー / テオフィリン合成における検証

テオフィリンは、呼吸器系疾患の治療において幅広く用いられる。

【 0 0 8 0 】

以下のキャリアポリマーが用いられる：HPMC 100K、Polyox-N-10、MCC-PH-200、及びEhtocel ST4。

【 0 0 8 1 】

ポリマー及びテオフィリンの物理的混合（10% w/w テオフィリン）は、制御サンプルとして準備された。粒子は5分間激しい手動混合によって物理的に混合された。

【 0 0 8 2 】

ポリマー/テオフィリン合成は、本発明に係る装置/工程を用いて生成された。ポリマーキャリア粒子（250～355ミクロン粒子寸法）及びテオフィリンゲスト粒子（微粉形式、38～53ミクロン粒子寸法）が円筒状処理管のチャンバに付加され、管は1500rpmの速度で60から180分までの処理時間60psiの窒素圧力で回転された。

10

【 0 0 8 3 】

テオフィリン粉のみ、ポリマー/テオフィリン物理的混合及びポリマー/テオフィリン合成の溶出速度は、pH7.2及び3.7におけるリン酸緩衝液において計測された50rpmにおけるUSPバスケット法を用いて決定された。結果は、表3及び図9に示される。

【表3】

ポリマー	120分後の%解放 合成/乾燥被覆された 粒子	120分後の%解放 物理的に混合された 粒子	二元配置分散分析 を用いたP値
1- HPMC 100K	39.91±6.03	54.04±4.80	P<0.0001
2- POLYOX-N-10	72.95±4.45	83.84±0.87	P0.0001
3- MCC-PH-200	103.51±1.71	100.11±4.89	P>0.05
4-Ehtocel ST4	104.41±1.38	81.37±2.703	P=0.0001

20

【 0 0 8 4 】

実施例4 - 二酸化ケイ素/イブプロフェン合成における検証

二酸化ケイ素（Aerosil 200）/イブプロフェン合成は、本発明に係る装置/工程を用いて生成された。イブプロフェンキャリア粒子（45ミクロン粒子寸法）及び二酸化ケイ素ゲスト粒子（12nm粒子寸法）は、円筒状処理管のチャンバに付加され、管は、2分から10分までの処理時間、40psiの窒素圧力により2000rpmの速度で回転された。

30

【 0 0 8 5 】

粉体の流れ特性は体積密度及び静止角（AOR）の計測によって検証された。結果は表4に示される。

【表 4】

	体積密度	改善	A O R	カテゴリー
イブプロフェン	0.344±0.01	-	41.93±1.59	可
IBU+0.5% Aerosil 200 物理的混合	0.353±0.01	2.62%	37.80±0.30	不可
IBU+0.5% Aerosil 合成混合 -5 分	0.418±0.01	21.53%	28.87±0.74	良
IBU+0.5% Aerosil 合成混合 -10 分	0.452±0.01	31.49%	25.82±0.29	優

10

【0086】

結果は、5分後に体積密度が21.5%増加した乾燥粉被覆による体積密度の増加を実証し、31.49%増加した続く10分の処理でさらに改良された。

20

【0087】

結果は流れ特性が合成粒子において改良されたことをさらに示す（反応角の減少によって確認される）。

【0088】

実施例5 - 共焦点レーザー स्क্যান顕微鏡検証

キャリア粒子におけるゲスト粒子の被覆の範囲を観測するため、ゲスト粒子としてのローダミンB（既知の蛍光プローブ）及びキャリア粒子としてのMCCを用いた検証。

【0089】

MCC/ローダミン合成は、本発明に係る装置/工程を用いて生成された。MCCキャリア粒子（300ミクロン粒子寸法）及びローダミンBゲスト粒子（微粉18ミクロン粒子寸法の形式）が円筒状処理管のチャンバに付加され、管は20分の処理時間、45psiの窒素圧力により2000rpmの速度で回転された。

30

【0090】

粒子は次いでライカマイクロシステム共焦点顕微鏡（TCSP5II）において観測され、合成粒子の蛍光顕微鏡は、ローダミンB蛍光発光の観測に適した、調節可能な多光子レーザー-スタッキング及びレティーガ2000Rカメラ、及び励起、二色性の、エミッションフィルタを装備された共焦点顕微鏡を用いて得られた。

【0091】

図10は、合成粒子の共焦点顕微鏡写真を示す。蛍光性ゲスト粒子を備えたMCCキャリア粒子の範囲が存在することも示され得る。

40

【0092】

実施例6 - SEM検証

テオフィリンキャリア粒子の表面に付着されたHPMCゲスト粒子のSEM写真は、図5A及び図5Bに示される。

【0093】

これらの写真は、テオフィリン/HPMC合成（図5B）におけるテオフィリンキャリア粒子の表面がHPMCゲスト粒子で被覆されることを示す一方で、物理的混合（図5A）におけるテオフィリンキャリア粒子がいかなるHPMC粒子も運ばないことを示す。

【0094】

上述した例示的实施形態と共に本発明が説明されてきたが、多くの均等な変更及び変形

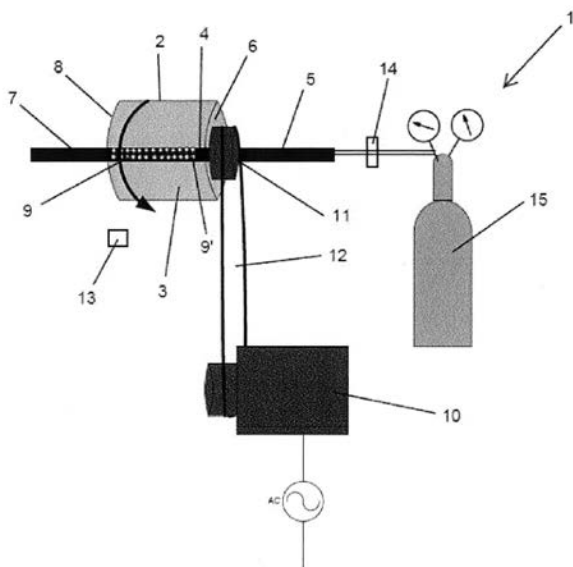
50

は本開示を提供したときに当業者にとって明らかとなる。したがって、上述された本発明に係る例示的实施形態は、例示的であり限定するものではないものとみなされる。説明された実施形態に対する様々な変化が本発明に係る精神及び範囲から逸脱することなく成される。

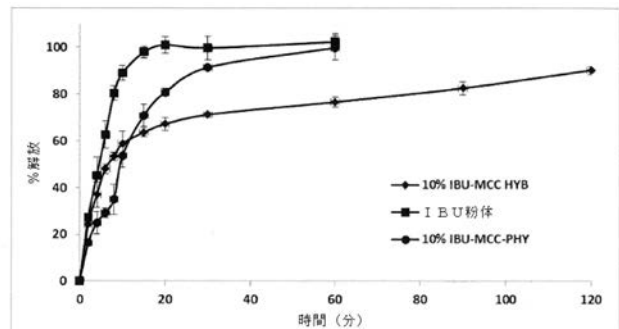
【0095】

上述の全ての参照は、参照により本発明に組み込まれる。

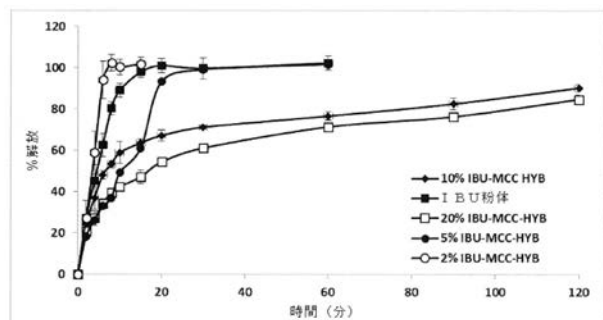
【図1】



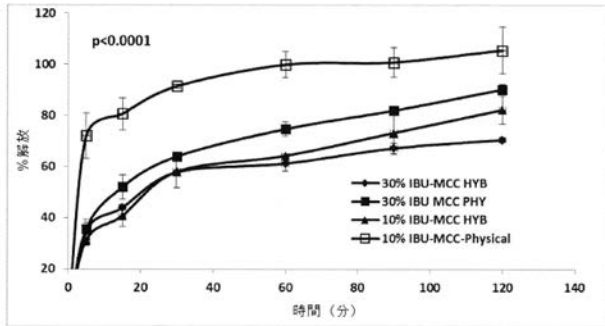
【図2】



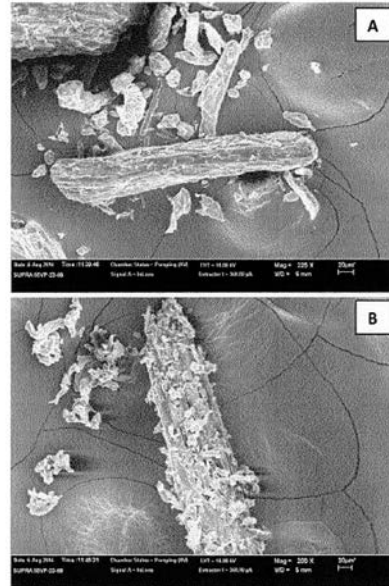
【図3】



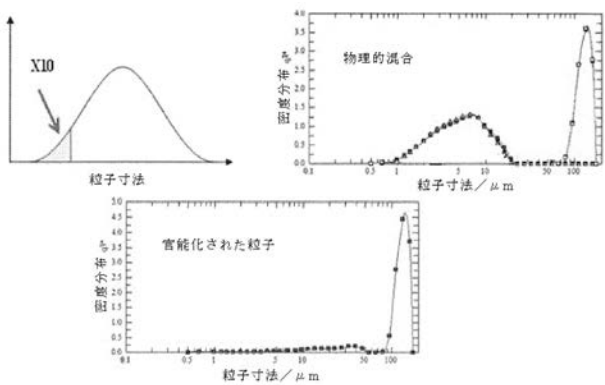
【 図 4 】



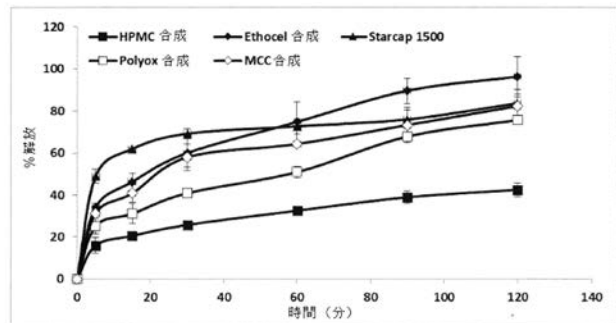
【 図 5 】



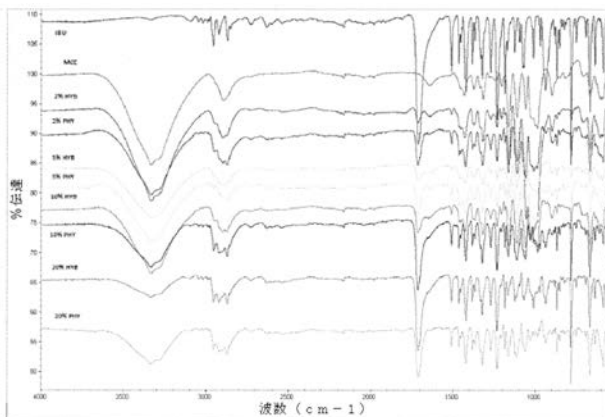
【 図 6 】



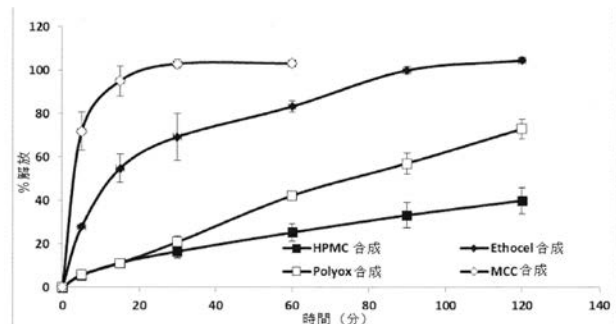
【 図 8 】



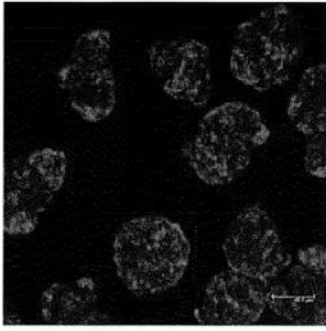
【 図 7 】



【 図 9 】



【 図 1 0 】



フロントページの続き

(72)発明者 アーメッド ジーテン

英国 B 3 6 8 J R ウェストミッドランズ バーミンガム ホッジヒル スタンドレークアベ
ニュー 2 0

(72)発明者 ドリュウ トーマス

英国 D Y 6 9 P S ウェストミッドランズ キングズウィンフォード スチュワートロード 7
F ターム(参考) 4G004 BA00