



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0094987
 (43) 공개일자 2016년08월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08L 1/08 (2006.01) *A61J 3/07* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *B01J 13/04* (2006.01)
C08L 1/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C08L 1/08 (2013.01)
A61J 3/077 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7016219
- (22) 출원일자(국제) 2014년12월01일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년06월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/067851
- (87) 국제공개번호 WO 2015/084696
 국제공개일자 2015년06월11일
- (30) 우선권주장
 61/911,607 2013년12월04일 미국(US)
- (71) 출원인
 다우 글로벌 테크놀로지스 엘엘씨
 미국 48674 미시건주 미들랜드 다우 센터 2040
- (72) 발명자
 호울저, 베티나
 독일 왈스로드 29664 비토벤스트라쎄. 23에이
 헬드, 알렉산드라
 독일 솔타우 29614 드루엘로 7
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장준

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법

(57) 요약

셀룰로오스 유도체 및 액체 희석제의 총 중량을 기준으로 적어도 5 중량 퍼센트의 상기 셀룰로오스 유도체를 포함하는, 상기 셀룰로오스 유도체와 상기 액체 희석제의 혼합물이 제조된다. 상기 혼합 작업에 의해 공기가 상기 혼합물 중에 간하게 된다. 상기 혼합물을 제조하기 위해 BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 셀룰로오스 유도체를 제공함으로써, 갇힌 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간이 감소된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/4816 (2013.01)

A61K 9/4891 (2013.01)

B01J 13/04 (2013.01)

C08L 1/284 (2013.01)

(72) 발명자

토이어카우프, 요르크

미합중국 77566 텍사스주 레이크 잭슨 플럼 씨클

203

헤르만, 유르겐

독일 노텐스도르프 21640 오프 데 러스트 14

명세서

청구범위

청구항 1

셀룰로오스 유도체 및 액체 희석제의 총 중량을 기준으로 적어도 5 중량 퍼센트의 상기 셀룰로오스 유도체를 포함하는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법으로서,

BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 셀룰로오스 유도체를 제공하고,

상기 비표면적을 갖는 상기 셀룰로오스 유도체를 상기 액체 희석제와 혼합시키는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 0.04 내지 $0.16 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 비표면적을 갖는 셀룰로오스 유도체를 제공하는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 셀룰로오스 유도체가 ASTM D2363-79(2006 재승인됨)에 따라 20°C 에서 2.0 중량% 수용액으로서 측정하여 1.2 내지 $200 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 의 점도를 갖는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 셀룰로오스 유도체 및 상기 액체 희석제의 총 중량을 기준으로 7 내지 30 중량%의 상기 셀룰로오스 유도체를 포함하는 혼합물을 제조하는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 셀룰로오스 유도체를 수성 희석제와 혼합시키는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 셀룰로오스 유도체가 셀룰로오스 에테르 또는 셀룰로오스 에스테르인, 제조 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 셀룰로오스 에테르가 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 또는 하이드록시에틸 셀룰로오스인, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물이 상당량의 소포제의 부재 하에서 제조되는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물은, 상기 혼합물이 제조된 후에 대기압에서 또는 대기압 미만에서 유지되도록 허용되는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 혼합물은, 상기 혼합물이 제조된 후에 대기압에서 유지되도록 허용되는, 셀룰로오스 유도

체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 방법에 따라 혼합물을 제조하는 단계; 및

상기 혼합물을 딥핑용 핀(dipping pin)과 접촉시키는 단계를 포함하는, 캡슐의 제조 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 방법에 따라 혼합물을 제조하는 단계; 및

상기 혼합물을 제형(dosage form)과 접촉시키는 단계를 포함하는, 제형의 코팅 방법.

청구항 13

i) 셀룰로오스 유도체 및 액체 희석제의 총 중량을 기준으로 적어도 5 중량 퍼센트의 상기 셀룰로오스 유도체를 포함하는 혼합물이 제공되도록 상기 셀룰로오스 유도체와 상기 액체 희석제를 혼합시키는 단계로서, 상기 혼합작업에 의해 공기가 상기 혼합물 중에 갈하게 되는, 상기 혼합시키는 단계; 및

ii) 상기 혼합물을 대기압에서 또는 대기압 미만에서 유지되게 함으로써 상기 혼합물 중에 간한 공기의 용적을 감소시키는 단계를 포함하는 방법에서, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물로부터 간한 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간을 감소시키는 방법으로서,

상기 간한 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간은, 상기 혼합물을 제조하기 위해 BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 셀룰로오스 유도체를 제공함으로써 저감되는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물로부터 간한 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간을 감소시키는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 0.04 내지 $0.16 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 비표면적을 갖는 셀룰로오스 유도체를 제공하는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물로부터 간한 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간을 감소시키는 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 셀룰로오스 유도체가 셀룰로오스 에테르 또는 셀룰로오스 에스테르인, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물로부터 간한 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간을 감소시키는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 셀룰로오스 유도체 혼합물의 향상된 제조 방법, 캡슐 제조 방법, 및 투여형(dosage form)을 상기 혼합물로 코팅시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 셀룰로오스 유도체, 예컨대 셀룰로오스 에테르 및 에스테르는 산업적으로 중요하며, 매우 다양한 기술 영역에서 및 다수의 다양한 최종 용도 응용예에서, 예를 들면 개인 위생 또는 약제 산업에서, 농업적 응용예에서, 또는 빌딩 또는 오일 산업에서 사용된다. 이들의 제법, 특성 및 응용예는 예를 들면, 문헌 (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Edition, (1986), Volume A5, pages 461-488, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 또는 "Methoden der organischen Chemie" (methods of organic chemistry), 4th Edition (1987), Volume E20, Makromolekulare Stoffe, Part Volume 3, pages 2048-2076, Georg Thieme Verlag, Stuttgart)에 기재되어 있다. 수용성 셀룰로오스 에테르는, 이후에 원하는 최종 용도를 위해 물에 용해되는 미립자 견조 물질로 편리하게 공급된다.

[0003] 수용성 셀룰로오스 에테르는 물에서 "덩어리"를 형성하는 경향이 있는 것으로 잘 공지되어 있다. 따라서, 수용

성 셀룰로오스 에테르와 물의 배합물을 용해 공정 동안 충분히 교반시킨다. 그러나, 충분히 교반된 셀룰로오스 에테르 용액은 가스, 구체적으로는 교반으로 인해 셀룰로오스 에테르 용액 내로 도입되는 공기에 의해 초래된 포말형성하는 경향이 있다. 산업적 응용예에서는 포말형성을 감소시키거나 회피하기 위해 소포제를 사용하는 것이 공지되어 있다. 미국 특허 번호 7,371,279는 특정 셀룰로오스 에테르, 수퍼가소제 및 소포제를 포함하는 셀룰로오스 에테르 조성물을 개시한다. 그러나, 소포제의 사용은 약제 또는 식품 조성물에서 사용되는 셀룰로오스 에테르에 대해서는 바람직하지 않다. 소포제를 사용할 수 없다는 점은, 셀룰로오스 에테르가 예컨대, 코팅 또는 캡슐에서 막-형성 물질로 사용되는 응용예에서는 특히 불리하다. 그와 같은 응용예에서, 셀룰로오스 에테르 용액은 본질적으로 가스 버블을 함유하지 않아야 하는데, 만약 함유한다면 이러한 용액으로부터 제조된 막은 결함을 갖는다.

[0004] 다른 셀룰로오스 유도체, 예컨대 셀룰로오스 에스테르 또는 에스테르화된 셀룰로오스 에테르를 사용하는 경우에도 유사한 문제가 발생할 수 있다.

[0005] 따라서, 산업에서는 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물을 탈기시키기 위해 상기 혼합물을 장시간 동안, 예를 들면 24시간 동안 또는 더욱 오랫동안 유지하는 것이 지속적으로 실시되고 있다. 이것은 제조 공정을 유의미하게 자연시키고 그 비용을 증가시킨다. 진공 적용은 탈기 공정을 어느 정도는 촉진시키지만, 심지어 감압에서 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물, 특히 셀룰로오스 에테르 수용액을 탈기시키는 것은 장시간이 소요된다. 게다가, 진공 적용은 고가 장비가 필요하다.

[0006] 따라서, 탈기를 위해 과도하게 긴 시간 및/또는 소포제의 사용이 필요하지 않은, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 향상된 제조 방법이 강력히 요구된다.

요약

[0008] 본 발명의 한 측면은, 셀룰로오스 유도체 및 액체 희석제의 총 중량을 기준으로 적어도 5 중량 퍼센트의 셀룰로오스 유도체를 포함하는, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 제조 방법으로서, BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 셀룰로오스 유도체를 제공하고, 상기 비표면적을 갖는 셀룰로오스 유도체를 액체 희석제와 혼합시키는, 제조 방법이다.

[0009] 본 발명의 또 하나의 측면은, 상기 언급된 방법에 따라 혼합물을 제조하는 단계, 및 상기 혼합물을 딥핑 핀(dipping pin)과 접촉시키는 단계를 포함하는, 캡슐 제조 방법이다.

[0010] 본 발명의 더욱 또 하나의 측면은, 상기 언급된 방법에 따라 혼합물을 제조하는 단계 및 상기 혼합물을 투여형과 접촉시키는 단계를 포함하는, 투여형 코팅 방법이다.

[0011] 본 발명의 더욱 또 하나의 측면은,

[0012] i) 셀룰로오스 유도체 및 액체 희석제의 총 중량을 기준으로 적어도 5 중량 퍼센트의 셀룰로오스 유도체를 포함하는 혼합물이 제공되도록 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제를 혼합시키는 단계로서, 상기 혼합 작업에 의해 공기가 상기 혼합물 중에 간히게 되는 단계; 및

[0013] ii) 상기 혼합물을 대기압에서 또는 그 미만에서 유지되게 함으로써 상기 혼합물 중에 간힌 공기의 용적을 감소시키는 단계를 포함하는 방법에서, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물로부터 간힌 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간을 감소시키는 방법으로서,

[0014] 상기 혼합물을 제조하기 위해 BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 셀룰로오스 유도체를 제공함으로써 간힌 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간을 감소시키는, 방법이다.

[0015] 놀랍게도, 셀룰로오스 유도체와 액체 희석제의 혼합물의 탈기 시간은, 상기 혼합물을 제조하기 위해 더 큰 비표면적을 갖는 셀룰로오스 유도체가 선택되는 경우보다 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 셀룰로오스 유도체를 사용하여 상기 혼합물이 제조되는 경우에 유의미하게 더 짧음이 발견되었다.

구현예의 설명

[0017] 본 발명의 방법에 사용된 셀룰로오스 유도체는 BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만, 바람직하게는 0.02 내지 $0.18 \text{ m}^2/\text{g}$, 더 바람직하게는 0.04 내지 $0.16 \text{ m}^2/\text{g}$, 더욱 더 바람직하게는 0.06 내지 $0.14 \text{ m}^2/\text{g}$, 및 가장 바람직하게는 0.07 내지 $0.14 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 비표면적을 갖는다. "BET"는, 고체 표면 상에서 가스 분자의 물리적 흡착을 설명

하기 위한 것이며 물질의 비표면적을 측정하기 위한 중요한 분석 기술에 대한 토대를 제공하는 브루나우어-에메트-텔러(Brunauer-Emmett-Teller) (BET) 이론을 지칭한다. 본 발명의 목적상, BET 방법은 DIN ISO 9277:2003-05에 따라 수행된다.

[0018] 놀랍게도, 셀룰로오스 유도체의 크기 및 형상이 단축된 탈기 시간을 얻기 위한 중요한 파라미터가 아님이 발견되었다. 반대로, 본 발명의 방법에 사용된 셀룰로오스 유도체가 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 경우에, 광범위한 입자 크기 및 형상을 갖는 셀룰로오스 유도체에 대해 단축된 탈기 시간이 얻어진다. 미립자 셀룰로오스 유도체의 입자 크기 및 형상은 샘플 이미지의 입자 크기 및 형상 분석을 조합시키는 고속 이미지 분석 방법에 의해 측정될 수 있다. 복합 분말에 대한 이미지 분석 방법은 하기 문헌에 기재되어 있다: W. Witt, U. Koehler, J. List, Current Limits of Particle Size and Shape Analysis with High Speed Image Analysis, PARTEC 2007. 고속 이미지 분석 시스템은 독일 클라우스탈-겔러펠드에 소재한 심페텍 게엠베하(Sympatec GmbH)로부터 동적 이미지 분석 (DIA) 시스템 QICPICTM으로서 상업적으로 입수가능하다. 상기 고속 이미지 분석 시스템은 특히 입자의 하기 치수 파라미터를 측정하는데 유용하다:

[0019] EQPC: 입자의 EQPC는 입자의 투영(projection) 면적과 동일한 면적을 갖는 원의 직경으로 정의된다. 중위(median) EQPC는 본원에서 미립자 셀룰로오스 유도체의 소정 샘플 내 모든 입자의 용적 분포 평균으로 정의된다. 중위 EQPC는, 입자 분포의 EQPC의 50%는 μm 로 표시된 소정 값보다 더 작고 50%는 더 큼을 의미한다; 이것은 본원에서 EQPC 50.3으로 명명된다. 미립자 셀룰로오스 유도체는 일반적으로 30 내지 600 마이크로미터, 전형적으로 100 내지 500 마이크로미터, 더욱 전형적으로 150 내지 450 마이크로미터의 중위 EQPC를 갖는다.

[0020] LEFI: 입자 길이 LEFI는 입자의 외형 내에서 입자의 말단을 연결시키는 가장 긴 직행(direct) 경로로 정의된다. "직행"은 만곡이나 분지없음을 의미한다. 중위 LEFI는 본원에서 미립자 셀룰로오스 유도체의 소정 샘플 내 모든 입자의 용적 분포 평균으로 정의된다. 중위 LEFI는, 입자 분포의 LEFI의 50%는 μm 로 표시된 소정 값보다 더 작고 50%는 더 큼을 의미한다; 이것은 본원에서 LEFI 50.3으로 명명된다. 미립자 셀룰로오스 유도체는 일반적으로 50 내지 1000 마이크로미터, 전형적으로는 100 내지 850 마이크로미터, 및 더욱 전형적으로 200 내지 700 마이크로미터의 중위 LEFI를 갖는다.

[0021] 본 방법에 사용된 셀룰로오스 유도체는 일반적으로 용매, 바람직하게는 물에 용해될 수 있거나 적어도 담궈질 수 있다. 상기 유도체는 바람직하게는 하기 유형의 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다: 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시부틸, 메틸, 에틸, 프로필, 디하이드록시프로필, 카복시메틸, 살포에틸, 소수성의 장쇄 분지형 및 비분지형 알킬 그룹, 소수성의 장쇄 분지형 및 비분지형 알킬 아릴 그룹 또는 아릴 알킬 그룹, 양이온성 그룹, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 락테이트, 니트레이트 또는 살레이트. 상기 치환기 중 일부 그룹, 예컨대, 예를 들면, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시부틸, 디하이드록시프로필 및 락테이트는 그라프트를 형성할 수 있다.

[0022] 바람직한 셀룰로오스 유도체는 셀룰로오스 에스테르 또는 셀룰로오스 에테르이다. 유용한 셀룰로오스 에테르는 예를 들면, 카복시-C₁-C₃-알킬 셀룰로오스, 예컨대 카복시메틸 셀룰로오스; 카복시-C₁-C₃-알킬 하이드록시-C₁-C₃-알킬 셀룰로오스, 예컨대 카복시메틸 하이드록시에틸 셀룰로오스이다.

[0023] 셀룰로오스 에테르는 바람직하게는 알킬 셀룰로오스, 하이드록시알킬 셀룰로오스 또는 하이드록시알킬 알킬 셀룰로오스이다. 그와 같은 셀룰로오스 에테르에서, 언하이드로글루코오스 단위체의 하이드록실 그룹의 적어도 일부는 알콕실 그룹 또는 하이드록시알콕실 그룹, 또는 알콕실 및 하이드록시알콕실 그룹의 조합체에 의해 치환된다. 전형적으로 1 또는 2 종류의 하이드록시알콕실 그룹이 셀룰로오스 에테르 중에 존재한다. 바람직하게는 단일 종류의 하이드록시알콕실 그룹, 더 바람직하게는 하이드록시프로록실이 존재한다.

[0024] 바람직한 알킬 셀룰로오스는 메틸셀룰로오스 또는 에틸셀룰로오스, 더 바람직하게는 메틸셀룰로오스이다.

[0025] 바람직한 하이드록시알킬 셀룰로오스는 하이드록시-C₂₋₄-알킬 셀룰로오스, 예컨대 하이드록시부틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스 또는, 바람직하게는, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 또는 혼합된 하이드록시알킬 셀룰로오스, 예컨대 하이드록시에틸 하이드록시프로필 셀룰로오스이다.

[0026] 혼합된 알킬 하이드록시알킬 셀룰로오스를 포함하는 바람직한 알킬 하이드록시알킬 셀룰로오스는 하이드록시알킬 메틸셀룰로오스, 예컨대 하이드록시에틸 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 하이드록시부틸 메틸셀룰로오스; 또는 하이드록시알킬 에틸 셀룰로오스, 예컨대 하이드록시프로필 에틸셀룰로오스, 에틸 하이드록시에틸 셀룰로오스, 에틸 하이드록시프로필 셀룰로오스 또는 에틸 하이드록시부틸 셀룰로오스; 또는 에

틸 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸 하이드록시에틸 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 알콕시 하이드록시에틸 하이드록시프로필 셀룰로오스이며, 상기 알콕시 그룹은 직쇄형 또는 분지형이며 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다.

- [0027] 하기 MS(하이드록시알콕실) 및 DS(알콕실)을 갖는, 하이드록시알킬 알킬셀룰로오스가 바람직하고 하이드록시알킬 메틸셀룰로오스가 바람직하며 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스가 가장 바람직하다.
- [0028] 셀룰로오스 유도체는 바람직하게는 수용성인데, 즉, 이들은 25°C 및 1기압에서 100 그램의 중류수 중에 적어도 1 그램, 더 바람직하게는 적어도 2 그램, 및 가장 바람직하게는 적어도 5 그램의, 수 용해도를 갖는다.
- [0029] 하이드록시알콕실 그룹에 의한 언하이드로글루코오스 단위체의 하이드록실 그룹의 치환 정도는, 하이드록시알콕실 그룹의 몰 치환, MS(하이드록시알콕실)로 표시된다. MS(하이드록시알콕실)은, 셀룰로오스 에테르 내 언하이드로글루코오스 단위체 당 하이드록시알콕실 그룹의 평균 몰 수이다. 하이드록시알킬화 반응 동안, 셀룰로오스 골격에 결합된 하이드록시알콕실 그룹의 하이드록실 그룹은 알킬화제, 예를 들면 메틸화제, 및/또는 하이드록시알킬화제에 의해 추가로 에테르화될 수 있다. 언하이드로글루코오스 단위체의 동일한 탄소 원자 위치에 대한 차후의 다중 하이드록시알킬화 에테르화 반응에 의해 측쇄가 생성되는데, 여기서 다중 하이드록시알콕실 그룹은 에테르 결합에 의해 서로에 공유 결합되고, 각각의 측쇄는 전체로 셀룰로오스 골격에 대한 하이드록시알콕실 치환기를 형성한다. 따라서 용어 "하이드록시알콕실 그룹"은 MS(하이드록시알콕실)의 맥락에서 상기 개괄된 바와 같이 단일 하이드록시알콕실 그룹 또는 측쇄를 포함하는, 하이드록시알콕실 치환기의 구성 단위로서의 하이드록시알콕실 그룹을 지칭하는 것으로 해석되어야 하는데, 여기서 2개 이상의 하이드록시알콕실 단위체는 에테르 결합에 의해 서로에 공유 결합된다. 이러한 정의 내에서, 하이드록시알콕실 치환기의 말단 하이드록실 그룹이 추가로 알킬화, 예를 들면 메틸화되는지 또는 그렇지 않은지는 중요하지 않다; MS(하이드록시알콕실)을 측정하기 위해 알킬화된 및 비-알킬화된 하이드록시알콕실 치환기 둘 모두가 포함된다.
- [0030] 하이드록시알킬 알킬셀룰로오스는 일반적으로 0.05 내지 1.00, 바람직하게는 0.08 내지 0.90, 더 바람직하게는 0.12 내지 0.70, 가장 바람직하게는 0.15 내지 0.60, 및 특히 0.20 내지 0.50 범위의 하이드록시알콕실 그룹의 몰 치환율을 갖는다.
- [0031] 언하이드로글루코오스 단위체 당, 알콕실 그룹, 예컨대 메톡실 그룹에 의해 치환된 하이드록실 그룹의 평균 수가 알콕실 그룹의 치환 정도, 즉 DS(알콕실)로 명명된다. DS의 상기 정의에서, 용어 "알콕실 그룹에 의해 치환된 하이드록실 그룹"은 본 발명 내에서는 셀룰로오스 골격의 탄소 원자에 직접 결합된 알킬화된 하이드록실 그룹 뿐만 아니라, 셀룰로오스 골격에 결합된 하이드록시알콕실 치환기의 알킬화된 하이드록실 그룹을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본 발명에 따른 하이드록시알킬 알킬셀룰로오스는 바람직하게는 1.0 내지 2.5, 더 바람직하게는 1.1 내지 2.4, 가장 바람직하게는 1.2 내지 2.2 및 특히 1.6 내지 2.05 범위의 DS(알콕실)을 갖는다. 가장 바람직하게는, 셀룰로오스 에테르는 DS(알콕실)에 대해 상기 명시된 범위 내 DS(메톡실), 및 MS(하이드록시알콕실)에 대해 상기 명시된 범위 내 MS(하이드록시프로포록실) 또는 MS(하이드록시에톡실)을 갖는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 하이드록시에틸 메틸셀룰로오스이다. 알콕실 그룹의 치환 정도 및 하이드록시알콕실 그룹의 몰 치환은, 아이오딘화수소를 사용한 셀룰로오스 에테르의 지셀 제거(Zeisel cleavage) 및 차후의 정량적 가스 크로마토그래피 분석 (G. Bartelmeus 및 R. Ketterer, Z. Anal. Chem., 286 (1977) 161-190)에 의해 측정할 수 있다.
- [0032] 바람직한 알킬 셀룰로오스는 메틸셀룰로오스이다. 언하이드로글루코오스 단위체 당 메톡실 그룹에 의해 치환된 하이드록실 그룹의 평균 수는 메톡실 그룹의 치환 정도 (DS)로 명명된다. 메틸셀룰로오스는 바람직하게는 1.20 내지 2.25, 더 바람직하게는 1.25 내지 2.20, 및 가장 바람직하게는 1.40 내지 2.10의 DS를 갖는다. 메틸셀룰로오스 내 % 메톡실의 측정은 미국 약전 (USP 34)에 따라 수행된다. 얻어진 값은 % 메톡실이다. 이들은 차후에 메톡실 치환기에 대한 치환 정도 (DS)로 전환된다.
- [0033] 셀룰로오스 유도체의 점도는 20°C에서 2.0 중량% 수용액으로 측정하여 일반적으로 1.2 내지 200 mPa · s, 바람직하게는 2 내지 100 mPa · s, 더 바람직하게는 2.5 내지 50 mPa · s, 및 특히 3 내지 30 mPa · s이다. 수 중 2.0 중량% HPMC 용액은 미국 약전 (USP 35, "하이프로멜로오스", 페이지 3467-3469)에 따라 제조한 다음, DIN 51562-1:1999-01 (January 1999)에 따라 우베로드(Ubbelohde) 점도 측정을 수행한다.
- [0034] 본 발명에 따르면, 셀룰로오스 유도체 및 액체 희석제의 총 중량을 기준으로 적어도 5 중량 퍼센트, 바람직하게는 적어도 7 중량 퍼센트, 및 더 바람직하게는 적어도 10 중량 퍼센트의 셀룰로오스 유도체를 포함하는 혼합물이 제조되도록 상기 셀룰로오스 유도체를 액체 희석제와 혼합시킨다. 전형적으로 셀룰로오스 유도체 및 액체 희

석제의 총 중량을 기준으로 40 중량 퍼센트 이하, 전형적으로 30 중량 퍼센트 이하, 및 더욱 전형적으로 25 중량 퍼센트 이하의 셀룰로오스 유도체를 포함하는 혼합물이 제조되도록 상기 셀룰로오스 유도체를 액체 희석제와 혼합시킨다. 1 초과 유형의 상기 셀룰로오스 유도체를 액체 희석제와 혼합시킬 수 있지만, 셀룰로오스 유도체의 총량은 상기 중량 퍼센트 이내에 있어야 한다. 본원에서 사용된 "액체 희석제"는 20°C 및 대기압에서 액체인 희석제를 의미한다.

[0035]

셀룰로오스 유도체(들)가 수용성인 경우에, 바람직하게는 수성 액체 희석제, 즉 50 중량 퍼센트 초과 및 100 중량 퍼센트 이하의 물 함량을 갖는 희석제가 사용된다. 상기 수성 액체는 소량의 유기 액체 희석제를 추가로 포함할 수 있다; 그러나, 상기 수성 액체는 이 수성 액체의 총 중량을 기준으로 일반적으로 50 중량 퍼센트 초과, 바람직하게는 적어도 65 중량 퍼센트, 더 바람직하게는 적어도 75 중량 퍼센트, 가장 바람직하게는 적어도 90 중량 퍼센트, 및 특히 적어도 95 중량 퍼센트의 물을 포함한다.

[0036]

다른 한편, 셀룰로오스 유도체(들)가 수 불용성인 경우에, 즉, 상기 유도체가 25°C 및 1 기압에서 100 그램의 증류수 중에서 1 그램 미만의 수 용해도를 갖는 경우에, 바람직하게는 유기 액체 희석제가 상기 혼합물을 제조하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "유기 액체 희석제"는 유기 용매, 2 이상의 유기 용매의 혼합물을 의미한다. 바람직한 유기 액체 희석제는 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대 산소, 질소 또는 할로겐, 예컨대 염소를 갖는 극성 유기 용매이다. 더 바람직한 유기 액체 희석제는 알코올, 예를 들면 다작용성 알코올, 예컨대 글리세롤, 또는 바람직하게는 일작용성 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 n-프로판올; 에테르, 예컨대 테트라하이드로푸란, 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 또는 메틸 이소부틸 케톤; 아세테이트, 예컨대 에틸 아세테이트; 할로겐화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드; 또는 니트릴, 예컨대 아세토니트릴이다. 더 바람직하게 유기 액체 희석제는 1 내지 6개, 가장 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 유기 희석제는 단독으로 사용될 수 있거나, 소량의 물과 혼합될 수 있다. 본 발명의 이러한 구현예에서, 액체 희석제는 유기 액체 희석제 및 물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 50 중량 퍼센트 초과, 더 바람직하게는 적어도 65 중량 퍼센트, 및 가장 바람직하게는 적어도 75 중량 퍼센트의 유기 액체 희석제, 및 바람직하게는 50 중량 퍼센트 미만, 더 바람직하게는 35 중량 퍼센트 이하, 및 가장 바람직하게는 25 중량 퍼센트 이하의 물을 포함한다.

[0037]

혼합 작업에서, 액체 희석제 중 셀룰로오스 유도체의 분산액 또는 바람직하게는 용액이 제조된다. 상기 혼합물은 덩어리 형성을 최소화하거나 회피시키기 위해 공지된 진탕기, 예컨대 공지된 교반기를 사용하여 완전히 교반시키면서 셀룰로오스 유도체 및 임의의 첨가제를 액체 희석제와 접촉시킴으로써 전형적으로 제조된다. 임의의 첨가제, 예컨대 착색제, 풍미제 및 맛 개량제, 항산화제, 가소제 또는 이들의 조합물을 상기 혼합물 내로 혼입시킬 수 있다. 예를 들면, 상기 혼합물이 캡슐을 제조하기 위한 것인 경우에, 수용성 식용 색소, 예컨대 레드 옥사이드, 또는 천연 염료가 착색제로 사용될 수 있다; TiO₂는 마스킹제로 사용될 수 있다; 소르비톨 또는 글리세린이 캡슐 막의 가요성을 개선시키기 위한 가소제로 사용될 수 있다. 고체 투여형의 코팅에 특히 유용한 첨가제는 단일 층 막 가소제, 고체-로딩 인핸서, 제2 셀룰로오스 유도체, 바람직하게는 제2 셀룰로오스 에테르, 윤활제, 광택제, 안료, 접착방지제, 활제, 불투명제, 착색제 및 이들의 임의의 조합물이다.

[0038]

상기 혼합물은 상당량의 소포제의 부재 하에서 바람직하게 제조된다. 전형적으로 상기 혼합물은 셀룰로오스 유도체의 중량을 기준으로 0.15 wt% 미만, 더욱 전형적으로 0.1 wt% 미만, 더욱 더 전형적으로 0.05 wt% 미만, 및 가장 전형적으로 0.02 wt% 미만의 소포제를 포함된다. 공지된 소포제, 예를 들면 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드 기반의, 예를 들면, 알킬렌 글리콜 단독중합체, 공중합체, 삼원중합체 및 블록 공중합체, 알킬렌 옥사이드의 부가생성물, 고급 알코올의 알킬렌 글라이콜 에테르, 알킬렌 글리콜 지방산 에스테르, 소르비톨 지방산 에스테르, 폴리옥시알킬렌 소르비톨 지방산 에스테르, 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드 및 아세틸렌의 부가생성물, 포스페이트 에스테르, 예컨대 트리부틸 포스페이트 또는 나트륨 옥틸 포스페이트, 및 소포제 작용을 갖는 폴리에테르-함유 화합물 및 폴리에테르-함유 혼합물이 미국 특허 번호 7,371,279에 열거되어 있다.

[0039]

혼합 작업, 특히 혼합기의 높은 팁(tip) 속도에서의 혼합에 의해 공기가 혼합물 중에 갇히게 된다. 따라서, 상기 혼합물이 제조된 후에, 혼합물 중에 갇힌 공기의 용적을 감소시키기 위해 이 혼합물을 대기압에서 또는 그 미만에서, 바람직하게는 대기압에서 유지하도록 허용된다. 상기 혼합물이 대기압 미만에서 유지되도록 남겨지는 경우에, 압력은 전형적으로 5 내지 500 밀리바, 더욱 전형적으로 10 내지 100 밀리바이다. 전형적으로 상기 혼합물은 5-35°C, 더욱 전형적으로 15-25°C의 온도에서 유지되도록 남겨진다. 상기 혼합물이 얼마나 오랫동안 유지되도록 허용되는 지는 다양한 인자, 예컨대 상기 혼합물이 유지되도록 허용되는 압력, 온도, 상기 혼합물 중에 갇힌 공기의 용적, 및 갇힌 공기가 제거되어야 하는 정도에 따른다. 그러나, 상기 혼합물은 전형적으로 0.5 내지 24시간 동안, 더욱 전형적으로 1 내지 18시간 동안, 및 가장 전형적으로 2 내지 12 시간 동안 유지되도록

허용된다.

[0040] 놀랍게도, BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 세룰로오스 유도체가 상기 혼합물을 제조하기 위해 선택되는 경우에, 세룰로오스 유도체 및 액체 화석제의 제조된 혼합물로부터 간한 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간이 유의미하게 감소됨이 발견되었다. 상기 세룰로오스 유도체가 BET 방법으로 측정된 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 초과의 비표면적을 갖는 세룰로오스 유도체와 실질적으로 동일한 치환기, 치환 정도, 점도, 평균 입자 길이 및 평균 입자 직경을 갖는다 하더라도, 상기 혼합물로부터 간한 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간은 감소된다. 예를 들면, 상기 혼합물로부터 간한 공기를 적어도 부분적으로 제거하기 위한 시간의 감소는, $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 초과의 비표면적을 갖는 상용하는 세룰로오스 유도체를 사용하는 경우보다 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 세룰로오스 유도체가 혼합물을 제조하는데 사용된 경우에, 소정 기간 동안, 예를 들면 4, 6 또는 8시간 동안 상기 혼합물을 저장한 후에 상기 혼합물의 더욱 큰 용적 퍼센트가 투명해지는 사실에 의해 보여지는데, 상기 현상은 간한 공기의 본질적인 부재를 나타낸다.

[0041] 상기 방법에 따라 제조된 혼합물은 투여형, 예컨대 정제, 과립, 펠렛, 타원형 당의정, 로젠지, 좌약, 폐서리 또는 이식가능한 투여형을 코팅시켜서 코팅된 투여형을 형성시키는데 사용될 수 있다. 바람직한 투여형은 약제 투여형, 영양 보충제 또는 농업용 투여형이다.

[0042] 본 발명의 또 하나의 측면에서, 상기 방법에 따라 제조된 혼합물은 캡슐의 제조를 위해 사용될 수 있다. 공지된 캡슐 제조 방법은, 예컨대 국제 특허 공개 No. WO 2008/050209에 상세히 기재된 "핫-핀(hot-pin) 방법"이다. 또 하나의 공지된 캡슐 제조 방법은, 예컨대 유럽 특허 출원 번호 EP 0 714 656에 및 US 특허 번호 6,410,050에 상세히 기재된 "콜드-핀(cold-pin) 방법"이다. .

[0043] 지금부터 본 발명의 일부 구현예를 하기 실시예에서 상세히 설명할 것이다.

[0044] 실시예

[0045] 다르게 언급되지 않으면, 모든 부 및 퍼센트는 중량에 의한 것이다. 실시예에서, 하기 시험 절차가 사용된다.

하이드록시프로필 메틸세룰로오스 (HPMC)의 BET 방법

[0047] 세룰로오스 유도체 입자, 구체적으로 HPMC의 비표면적을 BET 방법으로 측정하였다. BET 방법은 DIN ISO 9277:2003-05에 따라 수행하였다. 완전한 건조 (105°C 에서 7h) 후에 마이크로메리틱스(Micromeritics) ASAP 2020 기기를 사용하여 크립톤 BET를 측정하였다.

HPMC의 점도

[0049] HPMC 샘플의 점도를 20°C 에서 수 중 2.0 중량% 용액으로 측정하였다. 상기 수 중 2.0 중량% HPMC 용액을 미국 약전 (USP 35, "하이프로멜로스", 페이지 3467-3469)에 따라 제조한 다음, DIN 51562-1:1999-01 (January 1999)에 따라 우베로드 점도 측정을 수행하였다.

HPMC의 LEFI 및 EQPC

[0051] 세룰로오스 유도체 입자의 입자 크기 및 형상을, 샘플 이미지의 입자 크기 및 형상 분석을 조합시키는 고속 이미지 분석 방법에 의해 측정하였다. 복합 분말에 대한 이미지 분석 방법은 하기 문현에 기재되어 있다: W. Witt, U. Kohler, J. List, Current Limits of Particle Size and Shape Analysis with High Speed Image Analysis, PARTEC 2007. 독일 클라우스탈-젤러펠드에 소재한 심퍼텍 게엠베하로부터 동적 이미지 분석 (DIA) 시스템 QICPIC™으로 상업적으로 입수가능한 고속 이미지 분석 시스템을 입자 크기 및 형상 분석을 위해 사용하였다. 독일 심퍼텍 고속 이미지 분석기 센서 QICPIC을, 내경이 4 mm인 견식 분산기 RODOS/L 및 견식 공급장치 VIBRI/L 및 소프트웨어 WINDOX5, Vers. 5.3.0 및 M7 렌즈와 함께 사용하였다.

[0052] 입자의 하기 치수 파라미터를 측정하고 하기 표 1에 열거한다.

[0053] EQPC: 입자의 EQPC는 입자의 투영 면적과 동일한 면적을 갖는 원의 직경으로 정의된다. 중위 EQPC는 본원에서 미립자 세룰로오스 유도체의 소정 샘플 내 모든 입자의 용적 분포 평균으로 정의된다. 중위 EQPC는, 입자 분포의 EQPC의 50%가 μm 로 표시된 소정 값보다 더 작고 50%는 더 큼을 의미한다; 이것은 본원에서 EQPC 50.3으로 명명된다.

[0054] LEFI: 입자 길이 LEFI는 입자의 외형 내에서 입자의 말단을 연결시키는 가장 긴 직행 경로로 정의된다. "직행"

은 만곡이나 분지없음을 의미한다. 중위 LEFI는 본원에서 미립자 셀룰로오스 유도체의 소정 샘플 내 모든 입자의 용적 분포 평균으로 정의된다. 중위 LEFI는, 입자 분포의 LEFI의 50%가 μm 로 표시된 소정 값보다 더 작고 50%는 더 큼을 의미한다; 이것은 본원에서 LEFI 50.3으로 명명된다.

[0055] HPMC 제조

[0056] 비교예 A

더 다우 케미컬 컴퍼니(The Dow Chemical Company)로부터 METHOCEL™ F4M으로 상업적으로 입수가능하고 29.2% 메톡실 그룹, 6.2% 하이드록시프로포실 그룹, 및 20°C에서 수 중 2.0% 용액으로 측정된 5200 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 의 점도를 갖는 HPMC를, 비교예 A의 HPMC를 제조하기 위한 출발 물질로 사용하였다. 55-65분 동안 80-85°C의 온도에서 HPMC의 중량을 기준으로 약 0.2%의 가스상 염화수소와 함께 분말상 샘플을 가열시킴으로써 HPMC를 부분적으로 탈중합시켜서 4-6 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 의 HPMC를 제조하였다. 제조된 부분적으로 탈중합된 HPMC는 29.2% 메톡실 그룹, 6.2% 하이드록시프로포실 그룹, 및 20°C에서 수 중 2.0 중량% 용액으로 측정된 5.2 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 의 점도를 지녔다.

[0058] 비교예 B 및 실시예 1

실험실 과립기 (보쉬(Bosch) 제품, 도우 흑(dough hook)을 갖는 프로페믹스(ProfiMixx) 44) 중에서 교반시키면서 실온에서 15분 이내에 비교예 A의 250 g HPMC에 293 g 타이온수를 부가하여, 55% 수분을 함유하는 생성물을 얻었다. 실온에서 30분 동안 추가로 과립화한 후에, 생성물을 공기 재순환형 건조 오븐 중의 55°C에서 밤새 건조시켰다. 생성물을 알파인(Alpine) 분쇄기 ($0.5 \mu\text{m}$ 의 분쇄용 체를 구비한 알파인 실험실 분쇄기 100 UPZ II, 사전분쇄는 에르웨카(Erweka) AR401/TG2000을 사용하여 수행함)를 사용하여 분쇄시키고, 500, 250 및 63 μm 체를 사용하여 차후 체 분리하였다. 체 분리된 분획의 비표면적을 측정하였다.

[0060] 500 μm 체는 통과하지만 250 μm 체는 통과하지 않는 체 분리 분획은 BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 지녔고, 이것은 하기 표 1에서 실시예 1로 명명되어 있다.

[0061] 250 μm 체는 통과하지만 63 μm 체는 통과하지 않는 체 분리 분획은 BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 초과의 비표면적을 지녔고, 이것은 하기 표 1에서 비교예 B로 명명되어 있다.

[0062] 실시예 2

29.2% 메톡실 그룹, 6.3% 하이드록시프로포실 그룹, 및 20°C에서 수 중 2.0% 용액으로 측정된 약 4000 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 의 점도를 갖는 HPMC를, 실시예 2의 HPMC 입자를 제조하기 위한 출발 물질로 사용하였다. HPMC 입자의 제조는, 하기와 같이 물과 HPMC의 혼합, 분쇄, 및 충격식 분쇄기에서 상기 혼합물의 건조 및 생성되는 HPMC 입자의 부분적 탈중합을 포함하였다.

[0064] 20°C의 온도를 갖는 HPMC를, 가열 및 냉각 재킷을 구비한 상업적으로 입수가능한 연속식 혼합자(compounder) 내로 20 kg/h의 공급율에서 연속적으로 공급하였다. 온도 5°C의 물을, 습윤상태(wet) HPMC의 총 중량을 기준으로 73%의 수분이 얻어지도록 상기 혼합자에 연속적으로 부가하였다. 상기 습윤상태 HPMC 생성물을, 수송 벨트를 경유하여 분쇄기 공급 유닛 (독일 함에 소재한 알텐부르거 마쉬넨 재커링 게엠베하(Altenburger Maschinen Jaeckering GmbH) 제품) 내로 연속적으로 수송하였다. 상기 분쇄기 공급 유닛은 블레이드를 갖는 용기형 진탕기(vessel agitator) 및 단일 오거 스크류(auger screw)가 구비된 용기였다. 상기 용기형 진탕기의 하부 블레이드는, 상기 용기 바닥에 장착된 단일 오거 스크류 내로 페이스트를 압착시켰다.

[0065] 습윤상태 생성물을 천공된 판을 통하여 제1 분쇄 단(stage)과 제2 분쇄 단 사이의 울트라로터 II "S" 충격식 분쇄기 (독일 함에 소재한 알텐부르거 마쉬넨 재커링 게엠베하 제품)의 측부 내로 밀어 넣었다. 상기 충격식 분쇄 기에는 7개의 분쇄 단이 구비되어 있었다. 바닥의 5개 연쇄 단에는 표준 분쇄 막대가 구비되어 있었다. 맨 위 2 개의 분쇄 단 내에는 분쇄 막대가 설치되어 있지 않았다. 분쇄기 재킷의 내부에는 표준 알텐부르거 제품인 주름 형 정지상 분쇄 판이 구비되어 있었다. 충격식 분쇄기의 로터는 87 m/s 의 원주 속도에서 작동하였다. 가스로 질소를 적용하는 특정의 폐쇄된 루프 가스 유동 시스템을 캐리어 및 건조 가스로 사용하였다. 상기 가스 유동 시스템은 3개의 개별적으로 제어가능한 가스 스트림으로 구성되었다. 하나의 가스 스트림은 충격식 분쇄기를 통하여 유동하도록 설계되었다. 제2 가스 스트림은 측관(by-pass)을 통하여 유동하도록 설계되었다. 충격식 분쇄기를 떠나는 HPMC는 건조를 목적으로 이 제2 가스 스트림과 접촉하였다. 제3 가스 스트림을 냉각시키고 온도 제어를 위해 사용하였다. 상기 제어 작업은 각각의 가스 스트림의 양을 제어할 수 있는 슬라이드 밸브에 의해서 수행되었다. 동시에 상기 가스 스트림의 온도는 천연 가스 연소기, 및 냉각제로 냉수를 사용하는 가스 냉각 시스

템을 통하여 제어할 수 있었다. 상기 가스 유동 시스템은 국제 특허 출원 WO 2012/138533에, 구체적으로는 도 1 및 이것의 설명에 상세히 기재되어 있다. 가스 유동 시스템의 설계는 WO 2012/138533의 표 1에 기재된 바와 같 은데, 단, BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 HPMC 입자가 얻어지도록 상이한 조건을 공 정에 적용하였다.

[0066] 본 실시예 2에서의 조건이 하기 표 1에 열거되어 있다.

[0067] 생성된 HPMC 입자를 체 분리하지 않았다. 55-65분 동안 80-85°C의 온도에서 HPMC의 중량을 기준으로 약 0.2%의 가스상 염화수소와 함께 분말상 샘플을 가열시킴으로써 HPMC 입자를 부분적으로 탈중합시켜서 4-6 mPa · s의 HPMC를 제조하였다. 제조된 부분적으로 탈중합된 HPMC는 29.2% 메톡실 그룹, 6.3% 하이드록시프로록실 그룹, 및 20°C에서 수 중 2.0 중량% 용액으로 측정하여 4.6 mPa · s의 점도를 지녔다.

[0068] 표 1

| | |
|--|------|
| 분쇄 전 HPMC 수분량 [%] | 73 |
| 분쇄 전 HPMC 온도 [°C] | 24 |
| 물 온도 [°C] | 5 |
| 총 가스 스트림 [m^3/h] | 1028 |
| 측관을 통한 가스 스트림 [m^3/h] | 752 |
| 분쇄기를 통한 가스 스트림 [m^3/h] | 275 |
| 냉각된 가스 흐름 [m^3/h] | 463 |
| 건조 중량을 기준으로 한 처리량 HPMC [kg/h] | 20 |
| 분쇄기를 통한 가스/분쇄기 내 HPMC [m^3/kg] | 14 |
| 측관을 통한 가스/분쇄기 내 HPMC [m^3/kg] | 38 |
| 분쇄기의 원주 속도 [m/s] | 87 |
| 연소기 이후 및 측관 내 가열된 가스 스트림의 온도 [°C] | 137 |
| 분쇄기 전 가스 스트림의 온도 [°C] | 25 |
| 분쇄기 전 가스 스트림 내 온도와 측관 내 온도에서의 차 | 112 |
| 분쇄기 후의 가스 스트림 온도 [°C] | 54 |
| 조합된 가스 스트림의 온도 [°C] | 106 |
| 분쇄기 후 가스 스트림 내 온도와 조합된 가스 스트림 내 온도에서의 차 [°C] | 49 |
| 필터 전 가스 스트림 온도 [°C] | 91 |
| 송풍기 전 가스 스트림 온도 [°C] | 34 |
| 측관 내 가스 온도와 분쇄기 후 가스 온도에서의 차 [°C] | 112 |
| 최종 수분량 [%] | 4.0 |

[0069]

[0070] 털기 시간 측정:

[0071] 모든 실시예 및 비교예에서, 20% 용액은 하기 절차에 따라서 제조하였다:

[0072] 20°C에서 1L 비이커 중의 200 g 텁이온수에 50 g HPMC (완전 건조)를 30초 이내에 부가하고, 차후 20°C에서 1.5h 동안 프로펠러 교반기를 사용하여 750 rpm에서 교반하였다. 상기 용액을 20시간 동안 20 mbar에서 22°C의 진공 오븐에 저장하였다. 10분마다, 비커 바닥에 얼마나 많은 양의 투명한 용액이 얻어졌는지를 자를 사용하여 mm 단위로 기록하였는데, 이것은 완전한 이용가능한 용액의 양과 관련되었다. 투명 용액은 가스 버블의 본질적인 부재를 나타냈다. 상당 수의 가스 버블이 존재하는 경우에 상기 용액은 불투명하였다.

[0073]

표 2

| | 비교예 A | 실시예 1 | 비교예 B | 실시예 2 |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 비 표면적, BET [m^2/g] | 0.29 | 0.12 | 0.22 | 0.09 |
| 4h 후 탈기, [%] | 31 | 52 | 34 | 56 |
| 6h 후 탈기, [%] | 43 | 67 | 50 | 71 |
| 8h 후 탈기, [%] | 59 | 83 | 63 | 89 |
| LEFI 50.3 [μm] | 248 | 612 | 283 | 302 |
| EQPC 50.3 [μm] | 84 | 402 | 184 | 193 |
| 2% 점도 [$\text{mPa} \cdot \text{s}$] | 5 | 5 | 5 | 5 |

[0074]

표 2에서의 상기 결과는, 둘 모두 BET 방법으로 측정하여 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 실시예 1 및 2의 셀룰로오스 유도체를 포함하는 수용액이, 둘 모두 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 초과의 비표면적을 갖는 비교예 A 및 B의 셀룰로오스 유도체를 포함하는 수용액보다 상당히 더 빠른 탈기 시간을 나타냄을 실증한다. 20 mbar에서 22°C의 진공 오븐 중에서 4시간 동안 저장한 후에, 실시예 1 및 2의 용액 용적의 50% 초과가 투명한 반면, 비교예 A 및 B의 용액 용적의 35% 미만이 투명하였다. 비교예 A 및 B의 용액에 대해, 상기 용액 용적의 50% 초과가 투명함을 성취하기 위해서는 20 mbar에서 22°C의 진공 오븐 중에서 8시간 저장이 필요하였다.

[0075]

실시예 1 및 2의 HPMC는 이들이 상이한 방식으로 제조되었고 실시예 1 및 2의 HPMC의 입자 형태가 매우 상이하다 하더라도, 매우 유사한 비표면적 및 유사한 탈기 거동을 갖는다. 실시예 1의 HPMC에서의 중위 LEFI 및 EQPC는, 실시예 2의 중위 LEFI 및 EQPC보다 약 2배 더 높다.

[0076]

비교예 A 및 B의 HPMC는 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 초과의 비표면적을 갖는다. 비교예 B의 과립화된 HPMC 입자가 훨씬 높은 중위 EQPC에 의해 입증되었듯이 비교예 A의 HPMC 입자보다 훨씬 더 두껍다 하더라도, 이 비교예 A 및 B의 HPMC 둘 모두는 유사한 탈기 거동을 갖는다.

[0077]

실시예 2의 HPMC 수용액은 비교예 B의 HPMC 수용액보다 상당히 더 빠른 탈기를 보인다. 실시예 2의 HPMC는 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 미만의 비표면적을 갖는 반면, 비교예 B의 HPMC는 $0.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 초과의 비표면적을 갖는다. 실시예 2 및 비교예 B의 HPMC는 유사한 중위 LEFI 및 EQPC를 갖는다. 이것은, 셀룰로오스 유도체의 비표면적이 이 셀룰로오스 유도체를 액체 희석제와 혼합시킨 후의 셀룰로오스 유도체의 탈기 거동에 결정적임을 실증한다.