



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I731151 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：106129097

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 28 日

(51)Int. Cl. : C08B13/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/08/29 日本

2016-166957

(71)申請人：日商信越化學工業股份有限公司 (日本) SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：吉田光弘 YOSHIDA, MITSUHIRO (JP) ; 松原純一 MATSUBARA, JUNICHI (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 546305

CN 105829352A

審查人員：陳澄安

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：1 共 27 頁

(54)名稱

羥丙基甲基纖維素酞酸酯及羥丙基甲基纖維素酞酸酯之製造方法

(57)摘要

本發明課題為提供一種不經過粉碎步驟，即可使 HPMCP 粒子的平均粒徑縮小至所希望的範圍之 HPMCP 之製造方法。課題解決手段為提供一種羥丙基甲基纖維素酞酸酯之製造方法，其係至少包含：在觸媒存在下，使羥丙基甲基纖維素與酯化劑反應，得到含有粗羥丙基甲基纖維素酞酸酯的反應溶液之酯化步驟；將前述反應溶液與水混合，藉由前述粗羥丙基甲基纖維素酞酸酯的析出，得到羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液之析出步驟；使用傾析離心機將前述羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液脫液，得到脫液羥丙基甲基纖維素酞酸酯之脫液步驟；及將前述脫液羥丙基甲基纖維素酞酸酯乾燥之乾燥步驟。

Provided is a method for producing HPMCP capable of reducing the average particle size of HPMCP particles to an intended range without a pulverization step. Specifically provided is a method for producing hypromellose phthalate, comprising an esterification step of reacting hypromellose with an esterification agent in the presence of a catalyst to obtain a reaction solution containing crude hypromellose phthalate, a depostion step of mixing the reaction solution with water to precipitate the crude hypromellose phthalate, thereby obtaining a hypromellose phthalate suspension, a liquid removal step of removing a liquid from the hypromellose phthalate suspension with a centrifugal decanter to obtain liquid-removed hypromellose phthalate, and a drying step of drying the liquid-removed hypromellose phthalate.



I731151

【發明摘要】

【中文發明名稱】

羥丙基甲基纖維素酞酸酯及羥丙基甲基纖維素酞酸酯
之製造方法

【英文發明名稱】

Hypromellose phthalate and method for producing hypromellose
phthalate

【中文】

本發明課題為提供一種不經過粉碎步驟，即可使
HPMCP粒子的平均粒徑縮小至所希望的範圍之HPMCP之
製造方法。

課題解決手段為提供一種羥丙基甲基纖維素酞酸酯之
製造方法，其係至少包含：在觸媒存在下，使羥丙基甲基
纖維素與酯化劑反應，得到含有粗羥丙基甲基纖維素酞酸
酯的反應溶液之酯化步驟；將前述反應溶液與水混合，藉
由前述粗羥丙基甲基纖維素酞酸酯的析出，得到羥丙基甲
基纖維素酞酸酯懸浮液之析出步驟；使用傾析離心機將前
述羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液脫液，得到脫液羥丙基
甲基纖維素酞酸酯之脫液步驟；及將前述脫液羥丙基甲基
纖維素酞酸酯乾燥之乾燥步驟。

【 英文 】

Provided is a method for producing HPMCP capable of reducing the average particle size of HPMCP particles to an intended range without a pulverization step. Specifically provided is a method for producing hypromellose phthalate, comprising an esterification step of reacting hypromellose with an esterification agent in the presence of a catalyst to obtain a reaction solution containing crude hypromellose phthalate, a depostion step of mixing the reaction solution with water to precipitate the crude hypromellose phthalate, thereby obtaining a hypromellose phthalate suspension, a liquid removal step of removing a liquid from the hypromellose phthalate suspension with a centrifugal decanter to obtain liquid-removed hypromellose phthalate, and a drying step of drying the liquid-removed hypromellose phthalate.

【 指 定 代 表 圖 】 無
【 代 表 圖 之 符 號 簡 單 說 明 】 無

【 特 徵 化 學 式 】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

羥丙基甲基纖維素酞酸酯及羥丙基甲基纖維素酞酸酯之製造方法

【英文發明名稱】

Hypromellose phthalate and method for producing hypromellose phthalate

【技術領域】

[0001] 本發明關於一種羥丙基甲基纖維素酞酸酯及羥丙基甲基纖維素酞酸酯之製造方法。

【先前技術】

[0002] 腸溶性聚合物，除了在纖維素骨架的羥基導入甲基(-CH₃)與羥丙基(-C₃H₆OH)這兩種取代基而產生醚構造之外，還有導入羧苯甲醯基(-COC₆H₄COOH)產生酯構造，合計導入三種取代基的高分子的羥丙基甲基纖維素酞酸酯(以下亦稱為「HPMCP」)已廣為人知。

[0003] HPMCP被廣泛使用在包覆用途或藥物釋放控制的用途，或者，與水難溶性藥物一起使用，藉由熱熔擠出法(Hot Melt Extrusion)或噴霧乾燥法調製固體分散體的用途等。其中，熱熔擠出法可避免溶劑的使用，因此可適用於對於水不安定的藥物，在不需溶劑回收而得到安全性

以及減輕對環境的顧慮或節約溶劑回收步驟所需的能量、作業員安全層面的改善等方面正受到矚目。

[0004] 以往的HPMCP的製造方法，可列舉在如專利文獻1所記載般的反應液中加入大量的水，加以攪拌，將沉澱的反應物過濾、水洗的方法。藉由此方法所得到的HMCP的粒徑高達 $400\sim 1000\mu\text{m}$ ，藥物混合性不良。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[0005]

[專利文獻1]日本特公昭46-43104號公報

【發明內容】

[發明所欲解決的課題]

[0006] 在利用熱熔擠出法調製固體分散體時，為了安定地得到載體(HPMCP)與藥物的混合均勻性優異的加熱熔融擠出成型物，HPMCP粉體的流動性及藥物的混合性是很重要的，必須將HPMCP的乾燥物以粉碎機粉碎，使粒徑成為 $70\sim 300\mu\text{m}$ 。

但是，在以粉碎機粉碎的情況，會有微粉變多的傾向，最終所得到的HPMCP的粒度容易變細。

本發明鑑於這樣的背景而完成，目的為提供一種不經過粉碎步驟即可使HPMCP的平均粒徑縮小至所希望的範圍的HPMCP的製造方法。

[用於解決課題的手段]

[0007] 本發明人等為了達成前述目的而鑽研檢討，結果令人驚訝地發現，藉由羥丙基甲基纖維素與酯化劑的反應後，將所得到的反應溶液與水混合，並使用傾析離心機(亦被稱為「傾析器型離心分離機」)將含有析出的粗羥丙基甲基纖維素酞酸酯的懸浮液脫液(固液分離)，不經過粉碎步驟即可使前述懸浮液中的懸浮粒子的平均粒徑縮小，而完成了本發明。

根據本發明的一個態樣，可提供一種羥丙基甲基纖維素酞酸酯之製造方法，其係至少包含：在觸媒存在下，使羥丙基甲基纖維素與酯化劑反應，得到含有粗羥丙基甲基纖維素酞酸酯的反應溶液之酯化步驟；將前述反應溶液與水混合，藉由前述粗羥丙基甲基纖維素酞酸酯的析出，得到羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液之析出步驟；使用傾析離心機將前述羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液脫液，得到脫液羥丙基甲基纖維素酞酸酯之脫液步驟；及將前述脫液羥丙基甲基纖維素酞酸酯乾燥之乾燥步驟。

根據本發明的其他態樣，可提供一種羥丙基甲基纖維素酞酸酯，其藉由乾式雷射繞射法測得的平均粒徑為70～300 μm ，且壓縮度為20%以下。

[發明之效果]

[0008] 依據本發明，不經過使用粉碎機的粉碎步驟即可使HPMCP的平均粒徑縮小至所希望的範圍。藉此，在

使弱熱性材料的 HPMCP 的縮小化時，可不受粉碎機的限制而製造出所希望的平均粒徑的 HPMCP。而且，在進行 HPMCP 懸浮液脫液的同時，即可縮小懸浮粒子的平均粒徑，因此製造程序簡化，設備成本降低。此外，脫液後的平均粒徑縮小，因此乾燥時間縮短，生產能力提升。

【圖式簡單說明】

[0009]

圖 1 為羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液之脫液所使用的傾析離心機的一例之概略圖。

【實施方式】

[0010] 作為原料的羥丙基甲基纖維素(別名羥丙基甲基纖維素，以下亦稱為「HPMC」)可使用市售品，然而亦可藉由周知的方法，例如使薄片狀、碎片狀或粉末狀漿料與氫氧化鈉、氫氧化鉀等的鹼金屬氫氧化物的溶液接觸，製成鹼纖維素之後，加入氯甲烷、環氧丙烷的醚化劑進行反應而得到。

[0011] 所使用的鹼金屬氫氧化物溶液，只要可得到鹼纖維素，則不受特別限定，從經濟的觀點看來，係以氫氧化鈉或氫氧化鉀的水溶液為佳。另外，從使鹼纖維素的組成安定，確保纖維素醚的透明性的觀點看來，其濃度宜為 23～60 質量%，較佳為 35～55 質量%。

[0012] 製造出鹼纖維素之後，依照通常的方法，加

入氯甲烷、環氧丙烷等的醚化劑，使其進行醚化反應，而得到 HPMC。

所得到的 HPMC 的甲氧基的取代度宜為 28.0～30.0 質量%，較佳為 28.8～29.2 質量%。羟丙氧基的取代度宜為 8.5～10.0 質量%，較佳為 8.8～9.2 質量%。甲氧基及羟丙氧基的取代度，可藉由例如日本藥典第 17 版的關於羟丙基甲基纖維素的分析方法作測定。

另外，在 20℃ 下 HPMC2 質量%的水溶液的黏度，可依據日本藥典第 17 版的毛細管黏度計法作測定，宜為 2.2～18.0mPa·s，較佳為 5.0～16.5mPa·s。

[0013] 使用以這樣的方式所得到的 HPMC 或市售的 HPMC，經過酯化步驟、析出步驟、因應必要進行的洗淨步驟、脫液步驟及乾燥步驟，可製造出 HPMCP。

[0014] 在酯化步驟中，在觸媒存在下使 HPMC 與酯化劑(例如酞酸酐)反應，得到反應溶液。

酯化反應所使用的溶劑係以可溶解 HPMC、酯化劑與觸媒為佳，可列舉冰醋酸等，而並非水。從反應速率的觀點看來，溶劑的使用量，以相對於該 HPMC 的質量比而計，宜定為 1.0～3.0 倍，較佳為 1.2～2.0 倍，更佳為 1.5～1.8 倍。

從安定性及經濟性等的觀點看來，酯化步驟的觸媒係以氯酸鈉等的鹼氯酸及醋酸鈉等的羧酸鹼金屬鹽為佳。從漂白及解聚合度的觀點看來，氯酸鈉的裝入量，以相對於原料 HPMC 的質量比而計，宜為 0.004～0.060 倍，較佳為

0.01～0.03倍。從組成及產率的觀點看來，醋酸鈉的裝入量，以相對於原料 HPMC 的莫耳比而計，宜為 0.1～1.6 倍，較佳為 0.6～1.1 倍。

從組成及產率的觀點看來，酞酸酐的裝入量，以相對於原料 HPMC 的莫耳比而計，宜為 0.4～1.8 倍，較佳為 0.6～1.2 倍。

[0015] 在酯化反應時，使用適合於形成高黏性的流體且均勻的混合物以進行混練的雙軸攪拌機。具體而言，可使用一般以捏合機、密煉機等的名稱在市面販售的攪拌機。

從反應速率或黏度上昇的觀點看來，酯化步驟的反應溫度宜為 50～100℃，較佳為 60～90℃。另外，酯化步驟的反應時間宜為 2～8 小時，較佳為 3～6 小時。

酯化反應後，為了處理未反應的酞酸酐，可在反應溶液中加入水。水的添加量，以相對於 HPMC 的質量比而計，宜為 1.3～2.3 倍，較佳為 1.5～2.0 倍。

[0016] 在析出步驟中，藉由將所得到的反應溶液與水混合，使粗 HPMCP 析出，而得到 HPMCP 懸浮液。從析出程度及處理時間的觀點看來，水的量，以相對於 HPMC 的質量比而計，宜為 8.0～50.0 倍，較佳為 12.0～35.0 倍。另外，所接觸的水的溫度宜為 0～40℃，較佳為 0～30℃。與水混合前的反應溶液溫度宜為 10～80℃，較佳為 10～50℃。

[0017] 在所得到的 HPMCP 懸浮液中殘留有鹽類、殘

存醋酸、游離酞酸等的雜質。傾析離心機(傾析器型離心分離機)的使用，還可期待具有洗淨效果，因此可將所得到的HPMCP懸浮液直接使用傾析離心機(傾析器型離心分離機)脫液，然而在析出步驟與脫液步驟之間，可因應必要包含將析出步驟所得到的HPMCP懸浮液中的粗HPMCP洗淨，得到使用於脫液步驟的羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液之洗淨步驟。

通常，此洗淨可使用批次攪拌型過濾器、連續旋轉加壓過濾器、連續水平真空過濾器、水平桌上型過濾器、或水平帶式過濾器等的過濾器來進行。在洗淨步驟中，例如使用水將粗HPMCP洗淨。在經過洗淨步驟的情況，傾析器的使用，主要目的為脫液。

[0018] 在析出步驟後，或析出步驟後因應必要進行的洗淨步驟後，進行使用傾析離心機(傾析器型離心分離機)脫液的脫液步驟。令人驚訝地發現，藉由在粗HPMCP或洗淨步驟所得到的HPMCP的懸浮液的脫液(固液分離)處理中使用傾析離心機(傾析器型離心分離機)，可在脫液的同時縮小懸浮液中的懸浮粒子(粗HPMCP或洗淨步驟所得到的HPMCP)。亦即，如以往般，在洗淨後組合加壓脫水機、真空脫水機、離心脫水機、壓搾式脫水機等的脫水機之任一者以進行脫水，進一步在進行乾燥之後，為了使粒子縮小化而將乾燥物以粉碎機粉碎的一般方法可作變更，而能夠提高生產效率。

[0019] 傾析離心機(傾析器型離心分離機)，是藉由離

心力對於懸浮液主要進行固體成分與液體的固液分離的裝置，並且具備：大略為圓筒狀，且前述筒的長度方向的一端內徑小且高速旋轉的外側旋轉筒、及在前述外側旋轉筒內部配置成同心狀的螺旋輸送器，前述螺旋輸送器具備：圓筒狀螺桿本體、固定在前述圓筒狀螺桿本體外周面的螺旋翼片、及將懸浮液供給至前述螺桿本體外周面與前述外側旋轉筒內周面之間的懸浮液供給管，前述螺旋輸送器與前述外側旋轉筒具有轉速差，並且高速旋轉。另外，前述外側旋轉筒具備：將分離至前述筒的長度方向的內徑小的一端的固體物排出機外的排出口、及將分離至前述筒的長度方向的另一端的分離液(澄清液)排出機外的排液口。例如傾析離心機，可列舉螺旋傾析器型離心分離機(IHI公司製)、傾析器型連續式離心分離機(Tanabe Willtec公司製)、高效率螺旋傾析器(齋藤離心機工業公司製)等。

[0020] 藉由圖1所例示的傾析離心機來說明使用傾析離心機的HPMCP懸浮液的脫液方法。首先使傾析離心機(傾析器型離心分離機)1運轉，使外側旋轉筒2旋轉。達成目標離心效果後，將懸浮液S由懸浮液供給管3供給至螺桿本體4內。供給至螺桿本體4內的懸浮液S會由懸浮液供給管排出口5排放至高速旋轉的外側旋轉筒2內，比重大的固體物(懸浮粒子)A會因為離心力而在外側旋轉筒2內壁沉降分離。沉降在外側旋轉筒2內壁的固體物A，藉由與外側旋轉筒2在同軸上且具有些微轉速差而旋轉的螺旋輸送器6，逐漸往外側旋轉筒2前端的排出口7方向前進，在通往排出

口7的斜面上接受離心力所產生的脫液作用，然後由排出口7排放至機外。懸浮液S中的固體物(懸浮粒子)A會被供給至外側旋轉筒2，在被排放至機外的過程中微粒子化，而成為平均粒徑縮小的懸浮粒子。分離液B會在離心分離的狀態下流到固體物的相反側，而由排液口8排放至機外。

[0021] 從縮小率等的觀點看來，供給至傾析離心機的HPMCP懸浮液中的懸浮粒子的平均粒徑宜為 $150\mu\text{m}$ 以上，較佳為 $150\sim 4000\mu\text{m}$ 、更佳為 $150\sim 2000\mu\text{m}$ ，特佳為 $150\sim 1000\mu\text{m}$ 。

[0022] 供給至傾析離心機的懸浮液的濃度(懸浮液每單位質量的懸浮粒子的質量的比例)並未受到特別限定，從粒子彼此的凝集性等的觀點看來，宜為20質量%以下，較佳為15質量%以下。此外，懸浮液的濃度的下限不受特別限定，從生產性等的觀點看來，為0.1質量%。

在析出步驟之中，將所得到的HPMCP懸浮液不經過洗淨步驟而供給至傾析離心機的情況，可將所得到的HPMCP懸浮液因應必要調節成合適的濃度，然後供給至傾析離心機。在析出步驟之中，將所得到的HPMCP懸浮液經過例如使用過濾器的洗淨步驟而供給至傾析離心機的情況，可將洗淨步驟所得到的HPMCP與水混合，因應必要調節成合適的濃度，然後將所得到的HPMCP懸浮液供給至傾析離心機。

[0023] 供給至傾析離心機的懸浮液的溫度並未受到

特別限定，從粒子彼此的凝集性等的觀點看來，宜為80℃以下，較佳為60℃以下，更佳為40℃以下。此外，懸浮液的溫度的下限不受特別限定，從操作性等的觀點看來，宜為0℃。

[0024] 從有效率地製造等的觀點看來，藉由傾析離心機脫液後的HPMCP的平均粒徑由供給至傾析離心機的HPMCP懸浮液中的懸浮粒子的平均粒徑縮小的比例之縮小率，宜為10～90%，較佳為20～80%。具體而言，在HPMCP懸浮液中的懸浮粒子平均粒徑為150～300μm的情況為10～30%，在300μm以上的情況為30～90%。亦即，「縮小率」是表示脫液後的懸浮粒子的平均粒徑相對於脫液前的懸浮粒子的平均粒徑的縮小的程度之值，可依照以下的算式求得。

縮小率(%) = {1-(脫液後的平均粒徑/脫液前的平均粒徑)}×100

此外，脫液前的懸浮液中的懸浮粒子的平均粒徑及脫液後的平均粒徑，是使用藉由篩法測得的累計重量粒度分布中的累計值50%粒徑。

[0025] 從操作性及乾燥效率等的觀點看來，藉由傾析離心機脫液所得到脫液後的HPMCP，其平均粒徑宜為70～400μm，較佳為80～350μm、更佳為100～300μm。

[0026] 從傾析離心機運轉時的離心效果，懸浮粒子的縮小率、脫液後的固體物的含液率及分離液中的固體物濃度(損失率)等的觀點看來，宜為500G以上，較佳為600G

以上，更佳為900G以上。此外，離心效果的上限不受特別限定，例如為5000G。此處，「離心效果」是表示表示對懸浮液造成的離心力的強度的指標，並且由下式定義。

$$\text{離心效果 } G(-) = N^2 \cdot r / 894$$

(上式中，N表示外側旋轉筒旋轉速(1/分鐘)，r表示外側旋轉筒內半徑(m))

[0027] 脫液後的懸浮粒子的含液率並未受到特別限定，從乾燥效率等的觀點看來，宜為90質量%以下，較佳為80質量%以下，更佳為70質量%以下。另外，脫液後的懸浮粒子的含液率的下限不受特別限定，例如為5質量%。懸浮粒子的含液率，可藉由日本藥典第17版的一般測試法的乾燥原料測試法作測定。

[0028] 在乾燥步驟中，使藉由脫液步驟所得到的HPMCP濾餅乾乾燥至目標水分(例如0.1～5.0質量%)。乾燥溫度並未受到特別限定，從乾燥能力及乾燥品的變色(品質)等的觀點看來，宜為常溫(20±15℃)～150℃，較佳為50℃～120℃。乾燥機不受特別限定，可列舉真空乾燥機、流動層乾燥機、氣流乾燥機等。

[0029] 從粉體的流動性及藥物的混合性的觀點看來，以這樣的方式所得到的HPMCP的乾燥品的平均粒徑宜為70～300μm，較佳為70～280μm、更佳為70～250μm。乾燥品的平均粒徑，可藉由乾式雷射繞射法(例如英國Malvern公司製的Mastersizer)作測定。

[0030] 接下來針對以這樣的方式所得到的HPMCP的

乾燥品的壓縮度、疏鬆總體密度、振實總體密度及安息角作說明。

壓縮度宜為20%以下，較佳為18%以下。若超過20%，則會有在供給機進料斗內容易形成橋接，無法安定供給等的問題發生的情形。下限並不受特別限制，從流動性的觀點看來，宜為0%。

壓縮度是表示壓縮的程度之值，可依照以下的算式求得。

壓縮度(%) = {(振實總體密度 - 疏鬆總體密度) / 振實總體密度} × 100

壓縮度可視為表示粉體的流動性的數值。

[0031] 從設備成本或使用上的觀點看來，疏鬆總體密度宜為0.1～0.6g/cm³，較佳為0.2～0.5g/cm³。

「疏鬆總體密度」，是指疏填充的狀態的總體密度，可藉由使試樣通過24mesh的篩網，由圓筒容器上方23cm均勻供給至直徑5.03cm、高度5.03cm(容積100mL)的圓筒容器中，將超出上面的部分刮除，並秤量質量來測定。

從設備成本或使用上的觀點看來，振實總體密度宜為0.1～0.7g/cm³，較佳為0.2～0.6g/cm³。

「振實總體密度」，是在「疏鬆總體密度」的測定時，實施敲擊使其緊密填充的情況下的總體密度。敲擊是指使填充了試樣的容器由一定的高度反覆落下，對底部輕輕造成衝擊，而將試樣緊密填充的操作。實際上，在測定疏鬆總體密度時，將超出上面的部分刮除，秤量質量之

後，進一步在此容器上套上蓋部，加入粉體至其上緣，以敲擊高度1.8cm進行敲擊180次。結束後，將蓋部取下，將超出容器上面的粉體刮除，秤量質量，將此狀態下的總體密度定為振實總體密度。「振實總體密度」及「疏鬆總體密度」可藉由使用Hosokawa Micron公司製的粉末測試儀作測定。

[0032] 從流動性的觀點看來，安息角宜為45°以下，較佳為40°以下。

安息角是指使試樣掉落在平面上，堆積成的圓錐的母線與水平面所夾的角度。例如可藉由使用粉末測試儀PT-D型(Hosokawa Micron公司製)，在直徑80mm的金屬製圓盤狀平台上，由75mm的高度使試樣流出直到成為一定的角度為止，測定堆積的粉體與平台的角度來計算。此角度愈小，可說是流動性愈優異的粉體。

[實施例]

[0033] 以下揭示實施例及比較例對本發明具體說明，然而本發明不受這些實施例限定。

實施例1

秤取冰醋酸11.2kg，裝入具有雙軸攪拌機的50L捏合機中，並加入每葡萄糖單元羥丙氧基的取代度9.0質量%、甲氧基的取代度28.9質量%的羥丙基甲基纖維素7.0kg，使其溶解。接下來，加入酞酸酐5.8kg及氫酸鈉109g、醋酸

鈉 3.0kg，在 85℃ 下使其反應 4.5 小時。於其中加水 12.9kg，攪拌之後，進一步將 HPMC 的 21 倍質量的水徐緩添加至反應溶液中，使粗 HPMCP 析出，將該析出物使用水平濾板型過濾器過濾，並以水洗淨，將所得到的 HPMCP 與水混合，而得到溫度 70℃、HPMCP 濃度 6 質量 % 的懸浮液。所得到的懸浮液中的 HPMCP 懸浮粒子的平均粒徑，是使用孔徑不同的 9 個篩網，測定出由懸浮粒子通過其孔徑的比例所求得的累計重量粒度分布中的累計值 50% 粒徑，結果為 507 μm 。

將該 HPMCP 懸浮液使用傾析離心機(Tanabe Willtec 公司製傾析器型連續式離心分離機 Z18 型)以離心效果 2500G 脫液(固液分離)，結果，脫液後的 HPMCP 懸浮粒子平均粒徑為 195 μm ，縮小率 62%。另外，脫液後的 HPMCP 濾餅的含液率為 59.8 質量 %。

接下來，將所得到的 HPMCP 濾餅使用流動層乾燥機在 80℃ 下乾燥。此外，使用比較例 1 的過濾式離心脫水機脫液後的脫液 HPMCP 濾餅的乾燥時間定為 1，相對於此，本實施例的 HPMCP 濾餅的乾燥時間為 0.70。將結果揭示於表 1。

然後，將所得到的乾燥 HPMCP 以 10mesh(孔徑：1700 μm)的篩網過篩，藉由乾式雷射繞射法測定平均粒徑，結果為滿足目標平均粒徑 100～200 μm 的 179 μm 。

另外，對於過篩後的 HPMCP 調查各種粉體物性，將結果揭示於表 2。

藉由使用傾析離心機，不僅HPMCP的平均粒徑縮小，乾燥時間也縮短。另外，所得到的HPMCP的壓縮度為20%以下，流動性高。

[0034]

比較例 1

對於實施例 1 所得到的 HPMCP 懸浮液，使用過濾式離心脫水機(Kokusan公司製上部排出型離心分離機 H-130A 型)來代替傾析離心機以離心效果 1200G 脫液(固液分離)，結果，脫液後的 HPMCP 粒子的平均粒徑為 $497\mu\text{m}$ ，縮小率為 2%。另外，脫液後的 HPMCP 濾餅的含液率為 61.9 質量%。將結果揭示於表 1。

將 HPMCP 濾餅在 80°C 下與實施例 1 同樣地乾燥後，以 10mesh(孔徑： $1700\mu\text{m}$)的篩網過篩，藉由乾式雷射繞射法測定平均粒徑，結果為 $408\mu\text{m}$ ，與目標平均粒徑 100～ $200\mu\text{m}$ 相比為過大。另外，對於過篩後的 HPMCP 調查各種粉體物性。將結果揭示於表 2。

[0035]

實施例 2

與實施例 1 同樣地，將所得到的溫度 7°C 、濃度 6 質量%、懸浮粒子平均粒徑為 $507\mu\text{m}$ 的 HPMCP 懸浮液使用傾析離心機(Tanabe Willtec公司製傾析器型連續式離心分離機 Z18 型)以離心效果 900G 脫液(固液分離)，結果，脫液後的 HPMCP 粒子的平均粒徑為 $330\mu\text{m}$ ，縮小率為 35%。另外，脫液後的 HPMCP 濾餅的含液率為 62.8 質量%。

將 HPMCP 濾餅在 80℃ 下與實施例 1 同樣地乾燥。將使用比較例 1 的過濾式離心脫水機脫液後的脫液 HPMCP 濾餅的乾燥時間定為 1，相對於此，本實施例的 HPMCP 濾餅的乾燥時間為 0.91。將結果揭示於表 1。

然後，將所得到的乾燥 HPMCP 以 10mesh(孔徑：1700 μm)的篩網過篩，藉由乾式雷射繞射法測定平均粒徑，結果為滿足目標平均粒徑 200～300 μm 的 290 μm 。將結果揭示於表 2。

另外，對於過篩後的 HPMCP 調查各種粉體物性，將結果揭示於表 2。

[0036]

實施例 3

省略將粗 HPMCP 洗淨的洗淨步驟，除此之外，與實施例 1 同樣地，將所得到的溫度 7℃、濃度 6 質量%、懸浮粒子平均粒徑為 971 μm 的 HPMCP 懸浮液使用傾析離心機(Tanabe Willtec 公司製傾析器型連續式離心分離機 Z18 型)以離心效果 2500G 脫液(固液分離)，結果，脫液後的 HPMCP 粒子的平均粒徑為 241 μm ，縮小率為 75%。另外，脫液後的 HPMCP 濾餅的含液率為 60.1 質量%。

將 HPMCP 濾餅在 80℃ 下與實施例 1 同樣地乾燥。將使用比較例 1 的過濾式離心脫水機脫液後的脫液 HPMCP 濾餅的乾燥時間定為 1，相對於此，本實施例的 HPMCP 濾餅的乾燥時間為 0.77。將結果揭示於表 1。

然後，將所得到的乾燥 HPMCP 以 10mesh(孔徑：

1700 μm)的篩網過篩，藉由乾式雷射繞射法測定平均粒徑，結果為滿足目標平均粒徑200～300 μm 的217 μm 。將結果揭示於表2。

另外，對於過篩後的HPMCP調查各種粉體物性，將結果揭示於表2。

[0037]

實施例4

與實施例1同樣地，將所得到的溫度7℃、濃度6質量%、懸浮粒子平均粒徑為213 μm 的HPMCP懸浮液使用傾析離心機(Tanabe Willtec公司製傾析器型連續式離心分離機Z18型)以離心效果2500G脫液(固液分離)，結果，脫液後的HPMCP粒子的平均粒徑為178 μm ，縮小率為16%。另外，脫液後的HPMCP濾餅的含液率為59.4質量%。

將HPMCP濾餅在80℃下與實施例1同樣地乾燥。將使用比較例1的過濾式離心脫水機脫液後的脫液HPMCP濾餅的乾燥時間定為1，相對於此，本實施例的HPMCP濾餅的乾燥時間為0.66。將結果揭示於表1。

然後，將所得到的乾燥HPMCP以10mesh(孔徑：1700 μm)的篩網過篩，藉由乾式雷射繞射法測定平均粒徑，結果為滿足目標平均粒徑100～200 μm 的167 μm 。將結果揭示於表2。

另外，對於過篩後的HPMCP調查各種粉體物性，將結果揭示於表2。

[0038]

實施例 5

省略將粗 HPMCP 洗淨的洗淨步驟，除此之外，與實施例 1 同樣地，將所得到的溫度 7°C 、濃度 6 質量%、懸浮粒子平均粒徑為 $277\mu\text{m}$ 的 HPMCP 懸浮液使用傾析離心機 (Tanabe Willtec 公司製傾析器型連續式離心分離機 Z18 型) 以離心效果 2500G 脫液 (固液分離)，結果，脫液後的 HPMCP 粒子的平均粒徑為 $219\mu\text{m}$ ，縮小率為 21%。另外，脫液後的 HPMCP 濾餅的含液率為 60.3 質量%。

將 HPMCP 濾餅在 80°C 下與實施例 1 同樣地乾燥。將使用比較例 1 的過濾式離心脫水機脫液後的脫液 HPMCP 濾餅的乾燥時間定為 1，相對於此，本實施例的 HPMCP 濾餅的乾燥時間為 0.74。將結果揭示於表 1。

然後，將所得到的乾燥 HPMCP 以 10mesh (孔徑： $1700\mu\text{m}$) 的篩網過篩，藉由乾式雷射繞射法測定平均粒徑，結果為滿足目標平均粒徑 $100\sim 200\mu\text{m}$ 的 $199\mu\text{m}$ 。將結果揭示於表 2。

另外，對於過篩後的 HPMCP 調查各種粉體物性，將結果揭示於表 2。

[0039]

比較例 2

將比較例 1 的 HPMCP 以衝擊型粉碎機 (Hosokawa Micron 公司製 Victory Mill VP-1 型) 粉碎，製造出平均粒徑為 $268\mu\text{m}$ 的 HPMCP。對於這些過篩後的 HPMCP 調查各種粉體物性，將結果揭示於表 2。

[0040]

比較例 3

將比較例 1 的 HPMCP 以衝擊型粉碎機 (Hosokawa Micron 公司製 ACM-10 型) 粉碎，製造出平均粒徑為 169 μ m 的 HPMCP。對於這些過篩後的 HPMCP 調查各種粉體物性，將結果揭示於表 2。

[0041]

【表 1】

	懸浮液溫度 (°C)	懸浮液濃度 (質量%)	脫液前平均粒徑 (μ m)	離心效果 G (-)	脫液後平均粒徑 (μ m)	縮小率 (%)	脫液後含液率 (質量%)	乾燥時間比 (-)
實施例 1	7	6	507	2500	195	62	59.8	0.70
實施例 2	7	6	507	900	330	35	62.8	0.91
實施例 3	7	6	971	2500	241	75	60.1	0.77
實施例 4	7	6	213	2500	178	16	59.4	0.66
實施例 5	7	6	277	2500	219	21	60.3	0.74
比較例 1	7	6	507	1200	497	2	61.9	1.00

[0042]

【表 2】

	平均粒徑	疏鬆總體密度	振實總體密度	壓縮度	安息角
	(μm)	(g/cm^3)	(g/cm^3)	(%)	($^\circ$)
實施例 1	179	0.288	0.331	13.0	38.0
實施例 2	290	0.305	0.368	17.1	36.5
實施例 3	217	0.301	0.352	14.3	36.8
實施例 4	167	0.281	0.338	16.9	37.7
實施例 5	199	0.292	0.360	18.9	37.2
比較例 1	408	0.316	0.354	10.7	36.3
比較例 2	268	0.284	0.363	21.8	37.1
比較例 3	169	0.231	0.326	29.3	38.4

[0043] 實施例的 HPMCP，任一者皆具有目標既定平均粒徑，流動性優異。相對於此，比較例 1 的 HPMCP，與目標既定平均粒徑相比為過大，將其粉碎所得到的比較例 2 及 3 的 HPMCP，流動性不良。

【符號說明】

[0044]

- 1：傾析離心機(傾析器型離心分離機)
- 2：外側旋轉筒
- 3：懸浮液供給管
- 4：螺桿本體
- 5：懸浮液供給管排出口
- 6：螺旋輸送器
- 7：排出口

8：排液口

S：HPMCP懸浮液

A：固體物

B：分離液

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】

一種羥丙基甲基纖維素酞酸酯之製造方法，其係至少包含：

在觸媒存在下，使羥丙基甲基纖維素與酯化劑反應，得到含有粗羥丙基甲基纖維素酞酸酯的反應溶液之酯化步驟；

將前述反應溶液與水混合，藉由前述粗羥丙基甲基纖維素酞酸酯的析出，得到羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液之析出步驟；

使用傾析離心機將前述羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液脫液，得到脫液羥丙基甲基纖維素酞酸酯之脫液步驟；及

將前述脫液羥丙基甲基纖維素酞酸酯乾燥之乾燥步驟；

其中，在前述脫液步驟之中，使供給至前述傾析離心機的前述羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液中的懸浮粒子藉由篩法測得的平均粒徑減少 10～90%；

前述傾析離心機具備：大略為圓筒狀且前述筒的長度方向的一端內徑小且高速旋轉的外側旋轉筒，及在前述外側旋轉筒內部配置成同心狀的螺旋輸送器；

前述外側旋轉筒具備：將分離至前述筒的長度方向的內徑小的一端的固體物排出機外的排出口，及將分離至前述筒的長度方向的另一端的分離液排出機外的排液口；

其中，沉降在外側旋轉筒內壁的固體物係藉由螺旋輸送器，逐漸往外側旋轉筒前端的排出口方向前進，在通往排出口的斜面上接受離心力所產生的脫液作用，然後由排出口排放至機外者；

並且，前述傾析離心機運轉時的離心效果為 500G 以上，前述離心效果係表示對懸浮液造成的離心力的強度的指標，並且由下式所定義者；

$$\text{離心效果 } G(-) = N^2 \cdot r / 894$$

(上式中，N 表示外側旋轉筒旋轉速(1/分鐘)，r 表示外側旋轉筒內半徑(m))。

【第 2 項】

如請求項 1 之羥丙基甲基纖維素酞酸酯之製造方法，其中在前述析出步驟與前述脫液步驟之間，進一步包含將前述析出步驟所得到的羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液中的粗羥丙基甲基纖維素酞酸酯洗淨之洗淨步驟。

【第 3 項】

如請求項 1 或 2 之羥丙基甲基纖維素酞酸酯之製造方法，其中前述脫液羥丙基甲基纖維素酞酸酯藉由篩法測得的平均粒徑為 70～400 μm 。

【第 4 項】

如請求項 1 或 2 之羥丙基甲基纖維素酞酸酯之製造方法，其中供給至前述傾析離心機的前述羥丙基甲基纖維素酞酸酯懸浮液中的懸浮粒子藉由篩法測得的平均粒徑為 150 μm 以上。

【發明圖式】

圖 1

