(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7600351号
(P7600351)

(45)発行日　令和6年12月16日(2024.12.16)

(24)登録日　令和6年12月6日(2024.12.6)

(51)国際特許分類		FI	
C08B 13/00 (2006.01)		C08B	13/00
C08B 3/12 (2006.01)		C08B	3/12
A61K 47/38 (2006.01)		A61K	47/38

請求項の数　3　（全19頁）

(21)出願番号　特願2023-205108(P2023-205108)
(22)出願日　令和5年12月5日(2023.12.5)
(62)分割の表示　特願2020-166788(P2020-166788)の分割
原出願日　令和2年10月1日(2020.10.1)
(65)公開番号　特開2024-15192(P2024-15192A)
(43)公開日　令和6年2月1日(2024.2.1)
審査請求日　令和5年12月8日(2023.12.8)

(73)特許権者　000002060
信越化学工業株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目４番１号
(74)代理人　100118599
弁理士　村上 博司
(74)代理人　100160738
弁理士　加藤 由加里
(74)代理人　100114591
弁理士　河村 英文
(72)発明者　三木 晃子
東京都千代田区丸の内一丁目４番１号
信越化学工業株式会社内
(72)発明者　北口 太志
新潟県上越市頸城区西福島２８番地１
信越化学工業株式会社 合成技術研究所内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及び加熱溶融押出用組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

動的画像解析法により全粒子を微粒子と、球状粒子と、繊維状粒子とに分類した場合、前記全粒子に対する前記球状粒子の体積分率が７０．０％以上であるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートであって、

前記微粒子が、繊維長が４０μｍ未満の粒子であり、

前記球状粒子は繊維長が４０μｍ以上であり、かつ繊維径と繊維長の比率である伸長比が０．５以上の第１球状粒子と、伸長比が０．５未満であり、最小フェレー径と最大フェレー径の比率であるアスペクト比が０．５以上であり、粒子の投影面積と同じ面積を有する円の周囲長（P_{EQPC}）と実際の粒子の周囲長（P_{real}）の比率である円形度が０．７以上である第２球状粒子とからなり、

前記繊維状粒子は長繊維状粒子及び短繊維状粒子からなり、

前記長繊維状粒子は繊維長が２００μｍ以上、伸長比が０．５未満であり、かつアスペクト比が０．５未満である第１長繊維状粒子と、アスペクト比が０．５以上であり、円形度が０．７未満である第２長繊維状粒子とからなり、

前記短繊維状粒子は繊維長が４０μｍ以上２００μｍ未満、伸長比が０．５未満であり、かつアスペクト比が０．５未満である第１短繊維状粒子と、アスペクト比が０．５以上であり、円形度が０．７未満である第２短繊維状粒子とからなるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート。

【請求項２】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの粒度分布において、累積５０％の粒子径Ｄ$_{50}$が５０～７００μｍであり、累積９０％の粒子径Ｄ$_{90}$と累積１０％の粒子径Ｄ$_{10}$との粒子径比（Ｄ$_{90}$／Ｄ$_{10}$）が、４０．０以下である請求項１に記載のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート。

【請求項３】

請求項１又は請求項２に記載のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートと、薬物とを少なくとも含む加熱溶融押出用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びその製造方法並びに加熱溶融押出用組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（以下「ＨＰＭＣＰ」とも記載する。）はメトキシ基（－ＯＣＨ$_3$）、ヒドロキシプロポキシ基（－ＯＣ$_3$Ｈ$_6$ＯＨ）及びカルボキシベンゾイル基（－ＣＯＣ$_6$Ｈ$_4$ＣＯＯＨ）を有するセルロース誘導体であり、セルロースを化学修飾することにより製造される。

【０００３】

ＨＰＭＣＰは、腸溶性の高分子基材としてコーティング用途に使用されたり、水難溶性薬物と共に用いて固体分散体に使用されたりと、特に医薬の分野において幅広く使用されている。

【０００４】

ＨＰＭＣＰの製造方法としては、例えば、カルボン酸アルカリ金属塩を触媒として酢酸溶媒中でセルロース類と多価カルボン酸無水物とをエステル反応させるに当り、酢酸溶媒の使用量を該セルロース類に対して１～２倍重量とし、双軸撹拌機で撹拌することを特徴とするカルボン酸エステル系セルロース誘導体の製造方法等が挙げられる(特許文献１)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【文献】特開平５－３３９３０１号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

特許文献１等のＨＰＭＣＰの従来の製造方法においては、反応溶液に対し水を加えることでＨＰＭＣＰを析出させた懸濁液を得て、前記懸濁液中のＨＰＭＣＰを水により洗浄して不純物を除去する。懸濁液中には、エステル化反応工程において溶媒として使用した酢酸が多量に含まれている。洗浄に用いた水に含まれる酢酸は、回収が困難であるため水と共に廃棄されるが、排水の化学的酸素要求量（ＣＯＤ）増加の要因となる。また、酢酸は排水のｐＨを低下させる要因となり、さらには、酢酸は臭気の要因ともなる。

したがって、酢酸を多く含む懸濁液を洗浄回収工程に供すると、洗浄に用いた水は生物処理等の排水処理を行う必要があり、排水処理の負荷低減のためにも、洗浄回収工程に供される混合物中の酢酸は少ないことが望ましい。

【０００７】

洗浄回収工程に供される混合物中の酢酸を低減するため、エステル化反応工程における酢酸の使用量を減らすことが想起できるが、特許文献１に記載されるように、酢酸の使用量を減らした場合、セルロース類を酢酸溶媒中に高濃度で均一に溶解させることは難しくなる場合がある。

以上のように、従来のＨＰＭＣＰの製造方法においては、改善の余地があった。加えて、従来のＨＰＭＣＰについては、ホッパーの閉塞等の取扱い上の課題や、ホッパーや配管

内部にＨＰＭＣＰが残留することによる衛生上の課題に関し、流動性に改善の余地があった。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、ＨＰＭＣＰを含有する反応溶液から酢酸を除去することにより、洗浄回収工程に供される混合物中の酢酸を低減でき、更には流動性に優れるＨＰＭＣＰを効率良く製造できることを見出し、本発明を為すに至った。

本発明の一つの態様では、動的画像解析法により全粒子を微粒子と、球状粒子と、繊維状粒子とに分類した場合、前記全粒子に対する前記球状粒子の体積分率が７０．０％以上であるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートであって、

前記微粒子が、繊維長が４０μｍ未満の粒子であり、前記球状粒子は繊維長が４０μｍ以上であり、かつ繊維径と繊維長の比率である伸長比が０．５以上の第１球状粒子と、伸長比が０．５未満であり、最小フェレー径と最大フェレー径の比率であるアスペクト比が０．５以上であり、粒子の投影面積と同じ面積を有する円の周囲長（P_{EQPC}）と実際の粒子の周囲長（P_{real}）の比率である円形度が０．７以上である第２球状粒子とからなり、前記繊維状粒子は長繊維状粒子及び短繊維状粒子からなり、前記長繊維状粒子は繊維長が２００μｍ以上、伸長比が０．５未満であり、かつアスペクト比が０．５未満である第１長繊維状粒子と、アスペクト比が０．５以上であり、円形度が０．７未満である第２長繊維状粒子とからなり、前記短繊維状粒子は繊維長が４０μｍ以上２００μｍ未満、伸長比が０．５未満であり、かつアスペクト比が０．５未満である第１短繊維状粒子と、アスペクト比が０．５以上であり、円形度が０．７未満である第２短繊維状粒子とからなるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが提供される。

【発明の効果】

【０００９】

本発明によれば、ＨＰＭＣＰを含有する反応溶液から酢酸の少なくとも一部を除去するため、洗浄回収工程に供される混合物中の酢酸の量を低減することができる。これにより、排水処理における負担軽減が期待でき、除去した酢酸を再利用することにより、コストの削減も可能である。

また、流動性に優れたＨＰＭＣＰを製造することができる。これにより、加熱溶融押出用組成物におけるＨＰＭＣＰと薬物との混合均一性や、ＨＰＭＣＰと、薬物の混合粉体のホッパー内でのブリッジの形成を改善することができ、薬物の含量の均一性、薬物に対するＨＰＭＣＰの質量比の改善や、定量供給及び連続運転が期待できる。

【図面の簡単な説明】

【００１０】

【図１】ＨＰＭＣＰの「全粒子」を、「微粒子」、「長繊維状粒子（ＬＦ１及びＬＦ２）」、「短繊維状粒子（ＳＦ１及びＳＦ２）」及び「球状粒子（Ｓ１及びＳ２）」の４種類の粒子に分類するフローチャートを示す。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

まず、ＨＰＭＣＰの製造方法における溶媒として酢酸を用い、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、無水フタル酸とのエステル化反応により、ＨＰＭＣＰを含有する反応溶液を得るエステル化反応工程について説明する。

【００１２】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下「ＨＰＭＣ」とも記載する。）は、非イオン性の水溶性セルロースエーテルである。ＨＰＭＣは、公知の方法により合成したものを用いてもよいし、市販のものを用いてもよい。

ＨＰＭＣにおけるメトキシ基のＤＳは、低い未溶解繊維数のＨＰＭＣを得る観点から、好ましくは１．１０～２．２０、より好ましくは１．３０～２．１０、更に好ましくは１．６０～２．００、特に好ましくは１．８０～２．００である。ＨＰＭＣにおけるヒドロ

キシプロポキシ基のＭＳは、低い未溶解繊維数のＨＰＭＣを得る観点から、好ましくは０．１０～１．００、より好ましくは０．１０～０．８０、更に好ましくは０．１５～０．６０、特に好ましくは０．２０～０．５０である。

ＨＰＭＣにおけるメトキシ基のＤＳは、置換度（ｄｅｇｒｅｅ ｏｆ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ）を表し、無水グルコース１単位当たりのメトキシ基の平均個数をいう。また、ＨＰＭＣにおけるヒドロキシプロポキシ基のＭＳは、置換モル数（ｍｏｌａｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ）を表し、無水グルコース1モル当たりのヒドロキシプロポキシ基の平均モル数をいう。ＨＰＭＣにおけるメトキシ基のＤＳ及びヒドロキシプロポキシ基のＭＳは、第１７改正日本薬局方に基づき測定して得られた値を換算することによって求めることができる。

【００１３】

ＨＰＭＣの２質量％水溶液の２０℃における粘度は、エステル化反応工程における混練性の観点から、好ましくは１．０～３０．０ｍＰａ・ｓ、より好ましくは２．０～２０．０ｍＰａ・ｓである。ＨＰＭＣの２質量％水溶液の２０℃における粘度は、ウベローデ粘度計を用いて、第十七改正日本薬局方の医薬品各条「ヒプロメロース」に記載の方法により測定することができる。

【００１４】

酢酸の使用量は、ＨＰＭＣを溶解させ反応速度を高める観点から、ＨＰＭＣ１ｍｏｌに対して、好ましくは３．５～１０．０ｍｏｌ、より好ましくは４．５～７．０ｍｏｌ、更に好ましくは５．０～６．５ｍｏｌである。

【００１５】

無水フタル酸の使用量は、所望の置換度のＨＰＭＣＰが得られれば特に制限されないが、反応効率の観点から、ＨＰＭＣ１ｍｏｌに対して、好ましくは０．２～３．０ｍｏｌ、より好ましくは０．４～１．８ｍｏｌである。

【００１６】

エステル化反応は、触媒存在下で行ってもよい。触媒としては、経済的な観点から、酢酸ナトリウム等のアルカリ金属カルボン酸塩が好ましい。触媒は、必要に応じて、単独で使用してもよく、２種以上を組み合わせて使用してもよい。また、触媒は、市販のものを用いることができる。

触媒の使用量は、ＨＰＭＣＰの置換度を考慮して任意に選択すればよいが、反応効率の観点から、ＨＰＭＣ１ｍｏｌに対して、好ましくは０．１～３．０ｍｏｌ、より好ましくは０．３～２．０ｍｏｌである。

【００１７】

また、エステル化反応は、解重合剤存在下で行ってもよい。解重合剤としては、経済的な観点から、塩素酸ナトリウム等のアルカリ金属塩素酸塩が好ましい。解重合剤は、必要に応じて、単独で使用してもよく、２種以上を組み合わせて使用してもよい。また、解重合剤は、市販のものを用いることができる。

解重合剤の使用量は、目的のＨＰＭＣＰの重合度を考慮して任意に選択すればよいが、大幅な粘度低下を防ぐ観点から、ＨＰＭＣ１ｍｏｌに対して、好ましくは０．０１～０．２０ｍｏｌ、より好ましくは０．０２～０．１０ｍｏｌである。

【００１８】

エステル化反応は、反応の効率性の観点から、ニーダー反応機等を用いて行うことが好ましい。エステル化反応工程における反応温度は、反応速度の観点から、好ましくは６０～１２０℃、より好ましくは６０～１００℃である。エステル化反応工程における反応時間は、所望の置換度のＨＰＭＣＰを得る観点から、好ましくは２～８時間、より好ましくは３～６時間である。

【００１９】

次に、前記ＨＰＭＣＰを含有する反応溶液に、水を加えることにより、水添加反応溶液を得る水添加工程について説明する。

水添加工程を行うことによって、未反応の無水フタル酸を処理することができる。

水の添加量は、ＨＰＭＣＰが析出することによる移送性の低下を防ぐ観点から、前記ＨＰＭＣＰを析出しない量が好ましく、具体的には、エステル化反応に用いた出発原料ＨＰＭＣ１００質量部に対して、好ましくは２５０質量部以下、より好ましくは１～２００質量部、更に好ましくは３～１９０質量部である。水が添加されるＨＰＭＣＰを含有する反応溶液の温度は、水を添加した後、続けて酢酸除去工程を実施する観点から、好ましくは６０～１００℃である。

【００２０】

次に、前記水添加反応溶液から酢酸の少なくとも一部を除去することにより、酢酸の含有量が低減された混合物を得る酢酸除去工程について説明する。なお、触媒として酢酸ナトリウムを用いる場合、次に示す平衡にあり、酢酸ナトリウム由来の酢酸は考慮しないこととする。

$$CH_3COONa + CH_3COOH = CH_3COOH + CH_3COONa$$

【００２１】

前記水添加反応溶液から酢酸の少なくとも一部を除去する方法は特に制限されないが、効率良く酢酸を除去して回収する観点から、酢酸除去工程が、前記水添加反応溶液を撹拌しながら加熱下かつ減圧下に前記酢酸を蒸発させて回収することを含むことが好ましい。

酢酸除去工程は、例えば、高粘度の水添加反応溶液を撹拌することが可能であり、加熱かつ減圧、又は減圧を行うことができる密閉状態を確保することができる装置を用いて行うことができる。当該装置としては、自転運動する撹拌羽根を備える加熱及び減圧可能な反応器、自転運動とともに公転運動する撹拌羽根を備える加熱及び減圧可能な反応器等が挙げられ、好ましくは自転運動とともに公転運動する撹拌羽根を備える加熱及び減圧可能な反応器であり、例えば、３本の自転運動しながら公転運動する枠型形状の撹拌羽根を有する５Ｌ竪型ニーダー反応器（トリミックスＴＸ－５型、株式会社井上製作所製）等が挙げられる。一つの撹拌羽根の自転運動における周速は、酢酸除去工程における撹拌の均一性の観点から、好ましくは０．０１～２．００ｍ／ｓである。公転運動も利用する場合は、一つの撹拌羽根の公転運動における周速は、好ましくは０．００１～２．００ｍ／ｓである。本明細書において、「自転運動における周速」とは、使用する装置において自転運動する一つの撹拌羽根の最も速い部分（即ち、一つの撹拌羽根の最外周）の速度をいう。「公転運動における周速」とは、使用する装置において公転運動する一つの撹拌羽根の最も速い部分（即ち、一つの撹拌羽根の最外周）の速度をいう。

【００２２】

酢酸除去工程における酢酸除去温度は、酢酸を蒸発させる観点から、好ましくは６０～１００℃である。酢酸除去工程における減圧度は、酢酸を蒸発させる観点から、好ましくは－０．１０～－０．０２ＭＰａＧである。酢酸除去工程における減圧は、アスピレーター等を用いて行うことができる。

酢酸除去工程における酢酸除去時間は、生産性の観点から、好ましくは０．１～５時間である。

【００２３】

蒸発させた酢酸は、装置に接続した冷却トラップ等により回収することができる。冷却トラップは、氷冷等により、冷却することが好ましい。なお、回収した酢酸に水が含まれうる。

【００２４】

酢酸除去工程において除去された酢酸の、溶媒として加えた酢酸に対する割合を酢酸の除去率と呼ぶ。酢酸の除去率は、ＨＰＭＣＰの流動性の観点から、好ましくは１０．０％以上、より好ましくは２０．０～９５．０％、更に好ましくは４０．０～９０．０％、特に好ましくは７０．０～８５．０％である。

なお、酢酸除去工程における酢酸の除去率は、除去された酢酸が水添加工程で添加された水等により希釈された混合物であることを考慮すると、以下の式で定義される。

酢酸の除去率（％）＝｛（Ｃ×Ｄ／１００）／Ａ｝×１００

式中「Ａ」は溶媒として使用した酢酸の出発原料ＨＰＭＣに対する質量比を、式中「Ｃ

」は酢酸を含有する回収物（水添加工程において添加した水も含む）の出発原料ＨＰＭＣに対する質量比、式中「Ｄ」は酢酸を含有する回収物（水添加工程において添加した水も含む）中の酢酸の濃度を表す。

【００２５】

洗浄回収工程に供される酢酸の含有量が低減された混合物は、ＨＰＭＣＰの流動性の観点から、固体状であることが好ましい。酢酸の含有量が低減された混合物が、高粘度の液体状等である場合においては、室温まで冷却することにより、固体状の混合物を得ることができる。

【００２６】

酢酸除去工程と、後述する洗浄回収工程の間においては、固体状の酢酸の含有量が低減された混合物を効率良く洗浄する観点から、同固体状の混合物を粉砕することにより、粉砕された、酢酸の含有量が低減された混合物を得る粉砕工程を行ってもよい。

粉砕は、粉砕機を用いて行うことができる。粉砕機としては、ハンマーミル、ピンミル等の高速回転式粉砕機、ホモミキサー、高せん断ミル等の高せん断装置、ローラーミル等のロール式粉砕機、振動ミル、遊星ミル等の媒体式粉砕機、ジェットミル等の流体式粉砕機等が挙げられる。

粉砕は、酢酸の含有量が低減された混合物が粘着性のない固体である場合においてはそのまま粉砕を行ってもよいし（乾式粉砕）、酢酸の含有量が低減された混合物が粘着性のある固体である場合においては前記混合物に対し水を加えてから粉砕を行ってもよい（湿式粉砕）。一般に酢酸の含有量が低減された混合物が固体状の場合、酢酸の除去率が高く、酢酸の含有量が少ないほど粘着性は弱くなる。添加する水の温度は、ＨＰＭＣＰの粉砕性の観点から、好ましくは５～４０℃である。水の添加量は、固体状の酢酸が除去された混合物１００質量部に対して、好ましくは１００～１０００質量部である。

【００２７】

次に、酢酸の含有量が低減された混合物を洗浄してヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを回収する洗浄回収工程について説明する。

【００２８】

洗浄回収の方法は、特に制限されないが、例えば、酢酸の含有量が低減された混合物と水とを混合して水含有混合物を得た後、水含有混合物に遠心分離、濾過、又はデカンテーション等を行うことにより粗ＨＰＭＣＰを得てから、得られた粗ＨＰＭＣＰを水に分散して、撹拌機を用いて撹拌し、遠心分離や濾過等により洗浄に用いた水を分離することにより行う方法や、酢酸の含有量が低減された混合物または前記粗ＨＰＭＣＰに対し水を連続的にかけ流す方法、水含有混合物中の液体の一部を水に置き換えることを繰り返すことにより行う方法等が挙げられる。

酢酸の含有量が低減された混合物と水の水含有混合物は、洗浄性の観点から、懸濁液状であることが好ましい。

【００２９】

洗浄に用いる水の温度としては、ＨＰＭＣＰ中に含まれる不純物を効率良く取り除く観点から、好ましくは５～４０℃である。洗浄に用いる水の使用量は、洗浄方法により異なるが、例えば、遠心分離や濾過により粗ＨＰＭＣＰを得てから洗浄を行う場合は、不純物の少ないＨＰＭＣＰを得る観点から、酢酸の含有量が低減された混合物１００質量部に対して、好ましくは２００～２００００質量部である。

なお、洗浄に用いる水の使用量は、水添加工程において添加された水の量と合わせて好ましくは上記範囲となるようにすればよい。

【００３０】

得られたＨＰＭＣＰは、必要に応じて乾燥しても良い。乾燥温度としては、ＨＰＭＣＰの凝集を防ぐ観点から、好ましくは４０～１００℃、より好ましくは４０～８０℃である。乾燥時間としては、ＨＰＭＣＰの凝集を防ぐ観点から、好ましくは１～２０時間、より好ましくは３～１５時間である。

また、得られたＨＰＭＣＰは、所望の平均粒子径を得るために、必要に応じて篩過して

も良い。

【００３１】

ＨＰＭＣＰを１０質量％含むメタノール／塩化メチレン混合液(質量比１：１)の２０℃における粘度は、好ましくは１０．０～３００．０ｍＰａ・ｓ、より好ましくは１５．０～２５０．０ｍＰａ・ｓ、更に好ましくは１５．０～２２０．０ｍＰａ・ｓである。ＨＰＭＣＰを１０質量％含むメタノール／塩化メチレン混合液(質量比１：１(の２０℃における粘度は、ウベローデ粘度計を用いて、第十七改正日本薬局方の医薬品各条「ヒプロメロースフタル酸エステル」に記載の方法により測定することができる。

【００３２】

ＨＰＭＣＰにおけるメトキシ基のＤＳは、好ましくは１．１０～２．２０、より好ましくは１．３０～２．１０、更に好ましくは１．６０～２．００、最も好ましくは１．８０～２．００である。

ＨＰＭＣＰにおけるヒドロキシプロポキシ基のＭＳは、好ましくは０．１０～１．００、より好ましくは０．１０～０．８０、更に好ましくは０．１５～０．６０、最も好ましくは０．２０～０．５０である。

ＨＰＭＣＰにおけるカルボキシベンゾイル基のＤＳは、好ましくは０．１０～２．５０、より好ましくは０．１０～１．００、更に好ましくは０．４０～０．８０である。

なお、ＨＰＭＣＰにおけるメトキシ基、カルボキシベンゾイル基のＤＳ及びヒドロキシプロポキシ基のＭＳは、第１７改正日本薬局方の医薬品各条「ヒプロメロース」及び「ヒプロメロースフタル酸エステル」に記載されている方法により得られた値から換算することができる。ＨＰＭＣＰにおけるメトキシ基、カルボキシベンゾイル基のＤＳは、置換度（ｄｅｇｒｅｅ　ｏｆ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ）を表し、無水グルコース１単位当たりのメトキシ基、カルボキシベンゾイル基の平均個数をいう。また、ＨＰＭＣＰにおけるヒドロキシプロポキシ基のＭＳは、置換モル数（ｍｏｌａｒ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ）を表し、無水グルコース１モル当たりのヒドロキシプロポキシ基の平均モル数をいう。

【００３３】

ＨＰＭＣＰの粒度分布における累積５０％の粒子径D_{50}は、用途に応じて適宜決定すれば良いが、ＨＰＭＣＰの流動性の観点から、好ましくは５０～７００μｍ、より好ましくは１００～６００μｍ、更に好ましくは３００～５００μｍである。

ＨＰＭＣＰの粒度分布における累積９０％の粒子径D_{90}と累積１０％の粒子径D_{10}との粒子径比（D_{90}／D_{10}）は、ＨＰＭＣＰの流動性の観点から、好ましくは４０．０以下、より好ましくは０．５～１０．０、更に好ましくは１．０～４．０、特に好ましくは１．０～３．５である。粒子径比（D_{90}／D_{10}）は、粒径分布の広さを表す。

ＨＰＭＣＰの粒度分布におけるD_{10}、D_{50}、D_{90}は、乾式のレーザー回折式粒度分布測定装置（マスターサイザー３０００、マルバーン社）を用いて分散圧２ｂａｒにて測定した。乾式のレーザー回折式粒度分布測定装置は、圧縮空気で粉体サンプルを噴出させ、それにレーザー光を照射し、その回折強度により体積相当球の直径を測定する装置であり、例えば、英国マルバーン社製のマスターサイザーやドイツＳｙｍｐａｔｅｃ社のＨＥＬＯＳ装置等が挙げられる。

【００３４】

ＨＰＭＣＰのゆるめ嵩密度は、取扱い上の観点から、好ましくは０．３０～０．６０ｇ／ｃｍ^3、より好ましくは０．３５～０．５５ｇ／ｃｍ^3、更に好ましくは０．４０～０．５３ｇ／ｃｍ^{3}である。ゆるめ嵩密度とは、疎充填の状態の嵩密度をいい、直径５．０３ｃｍ、高さ５．０３ｃｍ（容積１００ｍＬ）の円筒容器へ２３ｃｍ上方から試料を均一に供給し、上面をすり切って秤量することによって測定される。

【００３５】

第１７改正日本薬局方参考情報に記載されるオリフィスからの流出速度測定法により測定することができる、ＨＰＭＣＰにおける流出速度は、取り扱い上の観点から、好ましくは１．５０～３．５０ｇ／ｓｅｃ、より好ましくは１．６０～３．００ｇ／ｓｅｃである。第１７改正日本薬局方参考情報に記載される通り、流出速度は用いた測定法に極めて大

きく依存するため、流出速度を比較する際は同一条件で測定された流出速度同士で比較する必要がある。測定条件の詳細については、実施例にて詳述する。

【００３６】

本明細書において、ＨＰＭＣＰは、「長繊維状粒子」、「短繊維状粒子」、「球状粒子」及び「微粒子」の４種類の粒子に分類される。図１は、ＨＰＭＣＰの「全粒子」を、「微粒子」、「長繊維状粒子（ＬＦ１及びＬＦ２）」、「短繊維状粒子（ＳＦ１及びＳＦ２）」及び「球状粒子（Ｓ１及びＳ２）」の４種類の粒子に分類する方法についてまとめたフローチャートを示す。ＨＰＭＣＰ中の前記各粒子の体積分率は、動的画像解析法により、以下の繊維長（ＬＥＦＩ）、繊維径（ＤＩＦＩ）、伸長比、アスペクト比及び円形度等の形状パラメータを測定することにより算出できる。動的画像解析法とは、気体又は溶媒等の流体に分散させた粒子の画像を連続的に撮影し、二直化・解析を行うことにより粒子径や粒子形状を求める方法である。例えば、動的画像解析式粒度分布測定装置ＱＩＣＰＩＣ／Ｒ１６（シンパテック社製）を用いて測定できる。

【００３７】

全粒子Ａは、繊維長（Ｌｅｎｇｔｈ ｏｆ Ｆｉｂｅｒ：ＬＥＦＩ）が４０μｍ以上の粒子Ｃと、４０μｍ未満の微粒子Ｂに分けられる。ＬＥＦＩは、粒子の両端間の長さとして定義され、粒子輪郭の中の片側から別の片側までで最も長い経路である。なお、Ｍ７ レンズを搭載した場合のＱＩＣＰＩＣ／Ｒ１６の検出限界は４．７μｍであるため、４．７μｍ未満の粒子は検出されないが、４．７μｍ未満のＬＥＦＩを有する粒子の体積がＨＰＭＣＰ全体に占める割合は極僅かであることから、本発明の目的上無視できる。

【００３８】

ＬＥＦＩが４０μｍ以上の粒子Ｃは、繊維径（Ｄｉａｍｅｔｅｒ ｏｆ Ｆｉｂｅｒ：ＤＩＦＩ）とＬＥＦＩの比率（ＤＩＦＩ／ＬＥＦＩ）である伸長比（ｅｌｏｎｇａｔｉｏｎ）が０．５以上の第１球状粒子（Ｓ１）と、０．５未満の粒子Ｄに分けられる。ＤＩＦＩは、粒子の短径として定義され、粒子の投影面積を繊維の分枝の全ての長さの合計で割ることにより算出される。

【００３９】

ＬＥＦＩが４０μｍ以上で伸長比（ｅｌｏｎｇａｔｉｏｎ）が０．５未満の粒子Ｄは、最小フェレー径（Ｆｍｉｎ）と最大フェレー径（Ｆｍａｘ）の比率（Ｆｍｉｎ／Ｆｍａｘ）であるアスペクト比（ａｓｐｅｃｔ ｒａｔｉｏ）が０．５未満の粒子Ｅと、０．５以上の粒子Ｆに分けられる。いずれの粒子も、アスペクト比は０を超えて１以下の値となる。フェレー径は、粒子を挟む２本の平行接線間の距離のことであり、最大フェレー径（Ｆｍａｘ）は、粒子を挟む２接線間の距離で、０°から１８０°まで方向を変化させた時の最大径をいい、最小フェレー径（Ｆｍｉｎ）は、粒子を挟む２接線間の距離で、０°から１８０°まで方向を変化させた時の最小径をいう。

【００４０】

ＬＥＦＩが４０μｍ以上で伸長比（ｅｌｏｎｇａｔｉｏｎ）が０．５未満であり、かつアスペクト比（ａｓｐｅｃｔ ｒａｔｉｏ）が０．５未満の繊維状粒子Ｅは、ＬＥＦＩが２００μｍ以上の第１長繊維状粒子（ＬＦ１）と、２００μｍ未満の第１短繊維状粒子（ＳＦ１）に分けられる。

【００４１】

ＬＥＦＩが４０μｍ以上で伸長比（ｅｌｏｎｇａｔｉｏｎ）が０．５未満であり、かつアスペクト比（ａｓｐｅｃｔ ｒａｔｉｏ）が０．５以上の粒子Ｆは、円形度（ｃｉｒｃｕｌａｒｉｔｙ）が０．７以上の第２球状粒子（Ｓ２）と、０．７未満の繊維状粒子Ｇに分けられる。円形度（Ｃｉｒｃｕｌａｒｉｔｙ）は、粒子の投影面積（Ａｐ）と同じ面積を有する円における周囲長（P_{EQPC}）と、実際の粒子の周囲長（P_{real}）の比率で、下記式により定義される。いずれの粒子も、円形度は０を超えて１以下の値となる。円形度が小さいほど、粒子の形はより不規則となる。ＥＱＰＣは、面積円相当径（Ｄｉａｍｅｔｅｒ ｏｆ ａ Ｃｉｒｃｌｅ ｏｆ Ｅｑｕａｌ Ｐｒｏｊｅｃｔｉｏｎ Ａｒｅａ）、すなわち、粒子の投影面積と同等の面積を有する円の直径として定義され、Ｈｅｙｗｏ

ｏｄ径とも言う。
【００４２】
【数１】

$$円形度＝P_{EQPC}／P_{real}＝2\sqrt{\pi \cdot A_P}／P_{real}$$

【００４３】
ＬＥＦＩが４０μｍ以上、伸長比（ｅｌｏｎｇａｔｉｏｎ）が０．５未満でアスペクト比（ａｓｐｅｃｔ　ｒａｔｉｏ）が０．５以上であり、かつ円形度（ｃｉｒｃｕｌａｒｉｔｙ）が０．７未満の繊維状粒子Ｇは、ＬＥＦＩが２００μｍ以上の第２長繊維状粒子（ＬＦ２）と、２００μｍ未満の第２短繊維状粒子（ＳＦ２）に分けられる。
【００４４】
ＨＰＭＣＰ中の微粒子の体積（V_m）は、微粒子を直径がＥＱＰＣの球であると仮定することにより、下記式により算出することができる。
$V_m＝（π／6）×（ＥＱＰＣ）^3×N_m$
ここで、N_mは試料中の微粒子の数であり、ＥＱＰＣは微粒子の個数基準の累積粒度分布曲線の５０％累積値に相当するメジアンＥＱＰＣである。
【００４５】
本明細書において、全粒子からＬＥＦＩが４０μｍ未満の微粒子を除いた、４０μｍ以上のＬＥＦＩを有する粒子は、上記の粒子の形状パラメータである、ＬＥＦＩ、伸長比、アスペクト比及び円形度に基づき「長繊維状粒子」、「短繊維状粒子」及び「球状粒子」に分類され、それぞれ区別される。
【００４６】
＜長繊維状粒子＞
以下の定義ＬＦ１又はＬＦ２のいずれかを満たす粒子は、「長繊維状粒子」に分類される。
ＬＦ１：０．５未満の伸長比、０．５未満のアスペクト比、及び２００μｍ以上のＬＥＦＩ（繊維長）を有する粒子。
ＬＦ２：０．５未満の伸長比、０．５以上のアスペクト比、０．７未満の円形度及び２００μｍ以上のＬＥＦＩ（繊維長）を有する粒子。
ＨＰＭＣＰ中の長繊維状粒子の体積（V_{LF}）は、長繊維状粒子を、底面の直径をＤＩＦＩ、高さをＬＥＦＩとする円柱と仮定することにより、下記式により算出することができる。
$V_{LF}＝（π／4）×（ＤＩＦＩ）^2×（ＬＥＦＩ）×N_{LF}$
ここで、N_{LF}は試料中の長繊維状粒子の数であり、ＤＩＦＩは長繊維状粒子の個数基準の累積粒度分布曲線の５０％累積値に相当するメジアンＤＩＦＩであり、ＬＥＦＩは長繊維状粒子の個数基準の累積粒度分布曲線の５０％累積値に相当するメジアンＬＥＦＩである。
なお、上記ＬＦ１及びＬＦ２の定義を満たす粒子のそれぞれについて上記式により体積を計算し、それらを合計した値がＨＰＭＣＰ中の長繊維状粒子の体積である。
【００４７】
＜短繊維状粒子＞
以下の定義ＳＦ１又はＳＦ２のいずれかを満たす粒子は、「短繊維状粒子」に分類される。
ＳＦ１：０．５未満の伸長比、０．５未満のアスペクト比、及び４０μｍ以上２００μｍ未満のＬＥＦＩ（繊維長）を有する粒子。
ＳＦ２：０．５未満の伸長比、０．５以上のアスペクト比、０．７未満の円形度及び４０μｍ以上２００μｍ未満のＬＥＦＩ（繊維長）を有する粒子。
ＨＰＭＣＰ中の短繊維状粒子の体積（V_{SF}）は、上記の長繊維状粒子と同様に、短繊維状粒子を、底面の直径をＤＩＦＩ、高さをＬＥＦＩとする円柱と仮定することにより、

下記式により算出することができる。

$V_{SF}=(\pi/4)\times(DIFI)^2\times(LEFI)\times N_{SF}$

ここで、ＮＳＦは試料中の短繊維状粒子の数であり、ＤＩＦＩは短繊維状粒子の個数基準の累積粒度分布曲線の５０％累積値に相当するメジアンＤＩＦＩであり、ＬＥＦＩは短繊維状粒子の個数基準の累積粒度分布曲線の５０％累積値に相当するメジアンＬＥＦＩである。

なお、上記ＳＦ１及びＳＦ２の定義を満たす粒子のそれぞれについて上記式により体積を計算し、それらを合計した値がＨＰＭＣＰ中の短繊維状粒子の体積である。

【００４８】

＜球状粒子＞

以下の定義Ｓ１又はＳ２のいずれかを満たす粒子は、「球状粒子」に分類される。

Ｓ１：０．５以上の伸長比及び４０μｍ以上のＬＥＦＩ（繊維長）を有する粒子。

Ｓ２：０．５未満の伸長比、０．５以上のアスペクト比、０．７以上の円形度及び４０μｍ以上のＬＥＦＩ（繊維長）を有する粒子。

ＨＰＭＣＰ中の球状粒子の体積（V_S）は、球状粒子を直径がＥＱＰＣの球であると仮定することにより、下記式により算出することができる。

$V_S=(\pi/6)\times(EQPC)^3\times N_S$

ここで、ＮＳは試料中の球状粒子の数であり、ＥＱＰＣは球状粒子の個数基準の累積粒度分布曲線の５０％累積値に相当するメジアンＥＱＰＣである。

なお、上記Ｓ１及びＳ２の定義を満たす粒子のそれぞれについて上記式により体積を計算し、それらを合計した値がＨＰＭＣＰ中の球状粒子の体積である。

【００４９】

ＨＰＭＣＰ中の各種粒子の体積分率は、上記で定義した体積V_m、V_{LF}、V_{SF}及びV_Sからそれぞれ下記式により算出できる。

微粒子の体積分率＝$\{V_m/(V_m+V_{LF}+V_{SF}+V_S)\}\times 100$

長繊維状粒子の体積分率＝$\{V_{LF}/(V_m+V_{LF}+V_{SF}+V_S)\}\times 100$

短繊維状粒子の体積分率＝$\{V_{SF}/(V_m+V_{LF}+V_{SF}+V_S)\}\times 100$

球状粒子の体積分率＝$\{V_S/(V_m+V_{LF}+V_{SF}+V_S)\}\times 100$

【００５０】

各種粒子（長繊維状粒子、短繊維状粒子、球状粒子及び微粒子）の体積分率は、定量フィーダーＶＩＢＲＩ／Ｌ、気流式分散器　ＲＯＤＯＳ／Ｌ及びＭ７レンズを搭載した動的画像解析式粒度分布測定装置ＱＩＣＰＩＣ／Ｒ１６（シンパテック社製）を用いて、フレームレート５００Ｈｚ、インジェクタ４ｍｍ、分散圧１ｂａｒの条件で測定を行い、撮像した粒子の画像を解析ソフトＷＩＮＤＯＸ５　Ｖｅｒｓｉｏｎ：５．９．１．１により解析して各種粒子の個数基準のメジアンＥＱＰＣ、個数基準のメジアンＬＥＦＩ、個数基準のメジアンＤＩＦＩ、伸長比、アスペクト比及び円形度を求め、その値を基に前述した計算式により算出した。なお、解析時の区分はＭ７を使用した。

【００５１】

ＨＰＭＣＰにおける球状粒子の体積分率は、流動性に優れるＨＰＭＣＰを得る観点から、７０．０％以上、好ましくは７５．０～９９．０％、より好ましくは８３．０～９７．０％である。

ＨＰＭＣＰにおける長繊維状粒子の体積分率は、ＨＰＭＣＰの流動性の観点から、好ましくは３０．０％以下、より好ましくは１．０～２５．０％、更に好ましくは３．０～２０．０％である。

ＨＰＭＣＰにおける短繊維状粒子の体積分率は、ＨＰＭＣＰの流動性の観点から、好ましくは２．５％以下、より好ましくは０．０～１．５％、更に好ましくは０．０～０．５％である。

ＨＰＭＣＰにおける微粒子の体積分率は、ＨＰＭＣＰの流動性の観点から、好ましくは２．５％以下、より好ましくは０．０～１．５％、更に好ましくは０．０～０．５％である。

【００５２】
次に、上述のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートと、薬物とを少なくとも含む加熱溶融押出用組成物について説明する。
上述の流動性が良好なＨＰＭＣＰを用いることにより、加熱溶融押出用組成物におけるＨＰＭＣＰと薬物との混合均一性や、ＨＰＭＣＰと、薬物の混合粉体のホッパー内でのブリッジの形成を改善することができ、薬物の含量の均一性、薬物に対するＨＰＭＣＰの質量比の改善や、定量供給及び連続運転が期待できる。
【００５３】
薬物としては、薬物としては、経口投与可能な薬物であれば特に限定されるものではなく、中枢神経系薬物、循環器系薬物、呼吸器系薬物、消化器系薬物、抗生物質、鎮咳・去たん剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛消炎剤、利尿剤、自律神経作用薬、抗マラリア剤、止瀉剤、向精神剤、ビタミン類及びその誘導体等が挙げられる。
【００５４】
中枢神経系薬物としては、ジアゼパム、イデベノン、パラセタモール、ナプロキセン、ピロキシカムインドメタシン、スリンダック、ロラゼパム、ニトラゼパム、フェニトイン、アセトアミノフェン、エテンザミド及びクロルジアゼポキシド等が挙げられる。
循環器系薬物としては、モルシドミン、ビンポセチン、プロプラノロール、メチルドパ、ジピリダモール、フロセミド、トリアムテレン、ニフェジピン、アテノロール、スピロノラクトン、メトプロロール、ビンドロール、カプトプリル、硝酸イソソルビト、塩酸デラプリル、塩酸メクロフェノキサート、塩酸ジルチアゼム、塩酸エチレフリン、ジギトキシン及び塩酸アルプレノロール等が挙げられる。
【００５５】
呼吸器系薬物としては、アムレキサノクス、デキストロメトルファン、テオフィリン、プソイドエフェドリン、サルブタモール及びグアイフェネシン等が挙げられる。
消化器系薬物としては、例えば、２－［〔３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル〕メチルスルフィニル］ベンゾイミダゾール及び５－メトキシ－２－〔（４－メトキシ－３，５－ジメチル－２－ピリジル）メチルスルフィニル〕ベンゾイミダゾール等の抗潰瘍作用を有するベンゾイミダゾール系薬物、シメチジン、ラニチジン、塩酸ピレンゼピン、パンクレアチン、ビサコジル並びに５－アミノサリチル酸等が挙げられる。
【００５６】
抗生物質としては、塩酸タランピシリン、塩酸バカンピシリン、セファクロル及びエリスロマイシン等が挙げられる。
鎮咳・去たん剤としては、塩酸ノスカピン、クエン酸カルベタペンタン、クエン酸イソアミニル及びリン酸ジメモルファン等が挙げられる。
抗ヒスタミン剤としては、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン及び塩酸プロメタジン等が挙げられる。
解熱鎮痛消炎剤としては、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、スルピリン、アスピリン及びケトプロフェン等が挙げられる。
【００５７】
利尿剤としては、カフェイン等が挙げられる。
自律神経作用薬としては、リン酸ジヒドロコデイン及びｄｌ－塩酸メチルエフェドリン、硫酸アトロピン、塩化アセチルコリン、ネオスチグミン等が挙げられる。
抗マラリア剤としては、塩酸キニーネ等が挙げられる。
止瀉剤としては、塩酸ロペラミド等が挙げられる。
向精神剤としては、クロルプロマジン等が挙げられる。
ビタミン類及びその誘導体としては、ビタミンＡ、ビタミンＢ１、フルスルチアミン、ビタミンＢ２、ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２、ビタミンＣ、ビタミンＤ、ビタミンＥ、ビタミンＫ、パントテン酸カルシウム及びトラネキサム酸等が挙げられる。
【００５８】

特に、本発明のＨＰＭＣＰを水難溶性の薬物の固体分散体の担体として用いることにより、水難溶性薬物の溶解性を改善することができる。水難溶性薬物は、水に、第１７改正日本薬局方に記載された「溶けにくい」、「極めて溶けにくい」、「ほとんど溶けない」とされる薬物をいう。「溶けにくい」とは、固形の医薬品１ｇ又は１ｍＬをビーカーにとり、水を投入し２０±５℃で５分ごとに強く３０秒間振り混ぜるとき、１００ｍＬ以上１０００ｍＬ未満で３０分以内に溶ける度合いをいう。「極めて溶けにくい」とは、同様に１０００ｍＬ以上１００００ｍＬ未満で３０分以内に溶ける度合いをいう。「ほとんど溶けない」とは、同様に３０分以内に１００００ｍＬ以上要するものをいう。

また、上記の医薬品試験において、水難溶性薬物が溶けるということは、薬物が水に溶ける又は混和することを示し、繊維等を認めないか又は認めても極めてわずかであることをいう。

【００５９】

水難溶性薬物としては、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、メトコナゾール等のアゾール系化合物、ニフェジピン、ニトレンジピン、アムロジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、フェロジピン、エフォニジピン等のジヒドロピリジン系化合物、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン等のプロピオン酸系化合物、インドメタシン、アセメタシン等のインドール酢酸系化合物のほかに、グリセオフルビン、フェニトイン、カルバマゼピン、ジピリダモール等が挙げられる。

【００６０】

ＨＰＭＣＰと薬物の質量比は、特に限定されないが、非晶化状態の保存安定性の観点から、好ましくは１：０．１～１：１０、より好ましくは１：０．２～１：５である。

【００６１】

更に、加熱溶融押出用組成物は、加熱溶融押出の際の成形性の改善等のために、可塑剤、界面活性剤等の添加剤を含有してもよい。

可塑剤としては、セチルアルコール、ステアリルアルコール等の好ましくは炭素数１０～２０の高級アルコール、マンニトール、ソルビトール、グリセリン等の好ましくは２～６価の多価アルコール、ビーズワックス、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール又はプロピレングリコール等のアルキレングリコール、トリアセチン、ジブチルセバセート、グリセリンモノステアレート、モノグリセリンアセテート等の可塑剤が挙げられる。

加熱溶融押出用組成物における可塑剤の含有量は、保存安定性の観点から、好ましくは０．１～３０質量％である。

【００６２】

界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、ジグリセリド、ポロクサマー、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ツイン２０、６０、８０）、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤、レシチン、タウロコール酸ナトリウム等の天然界面活性剤等が挙げられる。

加熱溶融押出用組成物における界面活性剤の含有量は、保存安定性の観点から、好ましくは０．１～１０質量％である。

【００６３】

加熱溶融押出用組成物は、ＨＰＭＣＰと、薬物と、必要に応じて可塑剤、界面活性剤とを混合することにより、加熱溶融押出用組成物を得る工程により調製することができる。調製された加熱溶融押出用組成物を加熱溶融押出機のホッパーから投入し、円形や四角形等の形状の他、柱状やフィルム状の形状等、所望の形状に押出して、成型体を得ることができる。

【００６４】

加熱溶融押出機は、ＨＰＭＣＰと、薬物を系内で加熱をしながら、ピストン又はスクリューで剪断力を加えて溶融して練合後、ダイから押し出す構造の押出機であれば特に制限はないが、より均一な押出成型物を得るためには、二軸型の押出機の方が好ましい。具体的には、東洋精機社製のキャピログラフ（一軸ピストン型押出装置）やライストリッツ（Ｌｅｉｓｔｒｉｔｚ）社製のＮａｎｏ－１６（二軸スクリュー型押出装置）、サーモフィ

ッシャーサイエンティフィック（Ｔｈｅｒｍｏ　ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）社製のＭｉｎｉ　Ｌａｂ（二軸スクリュー型押出装置）及びＰｈａｒｍａ　Ｌａｂ（二軸スクリュー型押出装置）が挙げられる。

加熱溶融温度は、特に限定されないが、好ましくは、加熱溶融押出用組成物が溶融して押出が無理なくでき、熱により薬物やＨＰＭＣＰの分解をできるだけ避けることができる温度である。加熱溶融温度は、薬物、ＨＰＭＣＰの融点や加熱溶融押出用組成物の融点を考慮し、好ましくは５０～２５０℃、より好ましくは６０～２００℃、更に好ましくは９０～１９０℃である。

加熱溶融押出条件は、常法に従い、加熱溶融押出用組成物の性質に応じて適宜定めればよい。

【００６５】

押出後の加熱溶融押出成型物は、ダイ吐出口以降から室温（１～３０℃）による自然冷却又は冷送風により冷却されるが、薬物の熱分解を最少にするため及び非晶化薬物の場合は再結晶化を抑制するために、好ましくは５０℃以下、より好ましくは室温以下（３０℃以下）に冷却することが望ましい。

【００６６】

冷却後の加熱溶融押出成型物は、必要に応じて切断機によって０．１～５ｍｍのペレット化するか、更に粉砕して粒状及び粉状になるまで粒度調整を行ってもよい。粉砕には機器の構造上、品温が高くなりにくいジェットミル、ナイフミル、ピンミル等の衝撃粉砕機が好ましい。なお、切断機および粉砕機内が高温化してしまう場合は、ＨＰＭＣＰが熱により軟化し粒同士が固着してしまうため、冷送風下で粉砕することが好ましい。

【実施例】

【００６７】

以下、実施例及び比較例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

酢酸除去工程において、除去した酢酸と水とを少なくとも含む混合物における酢酸の濃度は、以下の条件にて液体クロマトグラフィーにより測定した。

装置：　島津製作所製液体クロマトグラフ　ＬＣ－２０ＡＢ

カラム：　ＯＤＳ－３（内径４．６ｍｍ、長さ１５ｃｍ、粒子径５μｍ、ＧＬ　Ｓｃｉｅｎｃｅ社製）

カラム温度：３０℃、一定

検出器：紫外可視吸光光度計（測定波長：２１５ｎｍ、ＳＰＤ－２０ＡＶ、島津製作所製）

移動相：０．０２ｍｏｌ／Ｌリン酸二水素カリウム水溶液にリン酸を加えてｐＨ２．８に調整したものを使用した。

流量：　１ｍＬ／分

【００６８】

測定試料は、酢酸除去工程において除去した酢酸と水とを少なくとも含む混合物を、水を用いて体積基準で５００倍に希釈後、更に希釈物を移動相を用いて体積基準で６．２５倍に希釈することにより調製した。

【００６９】

ＨＰＭＣＰにおける流出速度は、以下の条件にて流動性試験器ＢＥＰ２（Ｃｏｐｌｅｙ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社）により測定し、２測定の平均を算出することにより求めた。

オリフィス径：８ｍｍ

ＨＰＭＣＰの仕込み量：３０ｇ

静置時間：３０秒

容器：円筒状（直径５７ｍｍ）

【００７０】

実施例１

３本の自転運動しながら公転運動する枠型形状の撹拌羽根を有する５Ｌ竪型ニーダー反

応器（トリミックスＴＸ－５型、井上製作所製）にメトキシ基のＤＳが１．８８、ヒドロキシプロポキシ基のＭＳが０．２４、２質量％水溶液の２０℃における粘度が６．０ｍＰａ・ｓであるＨＰＭＣ６００．０ｇ、氷酢酸９６０．０ｇ、無水フタル酸４９８．０ｇ、酢酸ナトリウム２５３．０ｇ及び塩素酸ナトリウム９．５ｇを仕込み、８５℃で４．５時間撹拌することにより、ＨＰＭＣＰを含有する反応溶液２３２０．５ｇを得た。

次に、同一反応器内において、８５℃を維持したまま、ＨＰＭＣＰを含有する反応溶液に水２７．０ｇを添加して、撹拌することにより、水添加反応溶液２３４７．５ｇを得た。エステル化反応における当量関係を表１に示す。

【００７１】

【表１】

HPMC		氷酢酸		無水フタル酸		酢酸ナトリウム		塩素酸ナトリウム	
(g)	(mol)	(g)	(mol/mol HPMC)	(g)	(mol/mol HPMC)	(g)	(mol/mol HPMC)	(g)	(mol/mol HPMC)
600.0	3.0	960.0	5.4	498.0	1.1	253.0	1.0	9.5	0.03

【００７２】

続いて、同一反応器内において、アスピレーター（Ａ－１０００Ｓ、東京理化器械社製）を用いてニーダー反応器内の内圧を－０．０９ＭＰａＧに減圧し、８５℃で３０分間撹拌しながら、氷冷した冷却トラップを用いて酢酸を回収した。回収した酢酸には、水が含まれており、酢酸と水とを少なくとも含む回収物の量は、２５３．８ｇであった。そして、ニーダー反応器内温を室温まで冷却することにより、酢酸が低減され、ＨＰＭＣＰを含有する粘着性のある固体状の混合物を得た。

なお、エステル化反応工程、水添加工程及び酢酸除去工程における枠型形状の撹拌羽根の自転運動における周速は０．０５０ｍ／ｓであり、公転運動における周速は０．０１９ｍ／ｓであり、公転運動における周速に対する自転運動における周速の比は２．６であった。また、３本の自転運動しながら公転運動する枠型形状の撹拌羽根の全てにおいて、自転運動の周速を同じとした。

【００７３】

次に、粘着性のある固体状の混合物１００質量部に対し３００質量部、２０℃の水を加え、８０００ｒｐｍ、周速１２．５７ｍ／ｓｅｃで回転するホモミキサー（ホモミクサーＭＡＲＫＩＩ２．５型、プライミクス株式会社製、ローター直径３０．０ｍｍ）に供することで粉砕し、粉砕された混合物の懸濁液を得た。続いて、粉砕された混合物を濾過して粗ＨＰＭＣＰを得た。

その後、粗ＨＰＭＣＰを水に分散、撹拌、濾過を行う操作を１０回繰り返して洗浄した。洗浄に用いた水の温度は２０℃、洗浄に用いた水の使用量は、酢酸の含有量が低減された固体状の混合物１００質量部に対し一回の操作あたり５００質量部であった。さらに、温度８０℃で２時間乾燥を行った後に、目開き０．５ｍｍの篩にて篩過し、ＨＰＭＣＰを得た。

表２に溶媒として使用した氷酢酸のＨＰＭＣに対する質量比（Ａ）、エステル化反応工程終了後の水添加工程で添加された水のＨＰＭＣに対する質量比（Ｂ）、酢酸除去工程において酢酸と水とを少なくとも含む回収物のＨＰＭＣに対する質量比（Ｃ）、酢酸と水とを少なくとも含む回収物中の酢酸の濃度（Ｄ）、酢酸の除去率、及び洗浄回収工程に供した酢酸の含有量が低減された混合物の状態を示す。また、表３に得られたＨＰＭＣＰにおける各種物性について示す。

【００７４】

実施例２

酢酸除去工程における撹拌時間が６０分間である点、除去した酢酸と水とを少なくとも含む回収物の量が７７５．０ｇである点以外は実施例１と同様の方法により、酢酸の含有量が低減され、ＨＰＭＣＰを含有する粘着性のない固体状の混合物を得た。

次に、酢酸の含有量が低減された固体状の混合物をナイフ型粉砕刃と目開き０．８ｍｍのスクリーンを備えたフェザミルＦＭ－１Ｆ（ホソカワミクロン株式会社製、ローター直径２６６．４ｍｍ）を用いて４０００ｒｐｍ、周速５５．７９ｍ／ｓにて粉砕した。続いて、粉砕された酢酸の含有量が低減された混合物１００質量部に対し３００質量部、２０℃の水を加えて混合し、粉砕され酢酸の含有量が低減された混合物と水との水含有混合物を得た後に、水含有混合物を濾過することにより、粗ＨＰＭＣＰを得た。

その後、粗ＨＰＭＣＰを水に分散、撹拌、濾過を行う操作を１０回繰り返して洗浄した。洗浄に用いた水の温度は２０℃、洗浄に用いた水の使用量は、酢酸の含有量が低減された固体状の混合物１００質量部に対し一回の操作あたり５００質量部であった。その後、実施例１と同様の方法により粗ＨＰＭＣＰを洗浄、乾燥、篩過し、ＨＰＭＣＰを得た。結果を表２～３に示す。

【００７５】

実施例３

ＨＰＭＣＰを含有する反応溶液に添加する水の量が１１０４．０ｇである点、酢酸除去工程における撹拌時間が６０分間である点、酢酸と水とを少なくとも含む回収物の量が１２３０．２ｇである点以外は実施例１と同様の操作を行い、ＨＰＭＣＰを得た。なお、酢酸除去工程においては、酢酸の含有量が低減され、ＨＰＭＣＰを含有する粘着性のある固体状の混合物が得られた。結果を表２～３に示す。

【００７６】

実施例４

ＨＰＭＣＰを含有する反応溶液に添加する水の量が１１０４．０ｇである点、酢酸除去工程における撹拌時間が１２０分間である点、酢酸と水とを少なくとも含む回収物の量が１７１９．５ｇである点以外は実施例２と同様の操作を行い、ＨＰＭＣＰを得た。なお、酢酸除去工程においては、酢酸の含有量が低減され、ＨＰＭＣＰを含有する粘着性のない固体状の混合物が得られた。結果を表２～３に示す。

【００７７】

比較例１

ＨＰＭＣＰを含有する反応溶液に添加する水の量が１１０４．０ｇである点、酢酸除去工程を行うことなく水添加反応溶液をホモミキサーに供した点以外は実施例１と同様の操作を行い、ＨＰＭＣＰを得た。結果を表２～３に示す。

【００７８】

【表２】

	溶媒として使用した氷酢酸のHPMCに対する質量比(A)	水添加工程で添加された水のHPMCに対する質量比(B)	酢酸を含む回収物のHPMCに対する質量比(C)	回収物中の酢酸濃度(D)（質量%）	酢酸の除去率（%）	酢酸の含有量が低減された混合物の状態
実施例1	1.60	0.05	0.42	95.2	25.2	固体
実施例2	1.60	0.05	1.29	98.6	79.6	固体
実施例3	1.60	1.84	2.05	41.9	53.7	固体
実施例4	1.60	1.84	2.87	44.1	79.0	固体
比較例1	1.60	1.84	0.00	－	－	液体

【００７９】

【表３】

	粘度 (mPa·s)	MeO基	HPO基	Cbz基	D_{50} (μm)	粒子径比 D_{90}/D_{10}	ゆるめ嵩密度 (g/cm^3)	流出速度 (g/sec)	球状粒子 (%)	長繊維状粒子 (%)	短繊維状粒子 (%)	微粒子 (%)
実施例1	34.8	1.89	0.25	0.65	380	3.14	0.378	1.633	80.7	19.1	0.1	0.1
実施例2	34.8	1.89	0.25	0.61	373	2.73	0.489	2.770	94.0	5.9	0.1	0.0
実施例3	34.8	1.87	0.24	0.61	413	3.33	0.455	1.743	83.0	16.9	0.1	0.0
実施例4	34.8	1.87	0.24	0.55	401	2.65	0.506	2.867	88.7	11.2	0.1	0.0
比較例1	34.8	1.89	0.25	0.67	416	3.87	0.179	1.132	27.6	69.7	2.1	0.6

*1 「粘度」はHPMCPを10質量%含むメタノール/塩化メチレン混合液(質量比1:1)の20℃における粘度であり、「MeO基」はメトキシ基を、「HPO基」はヒドロキシプロポキシ基を、「Cbz基」はカルボキシベンゾイル基を表す。

【００８０】

酢酸除去工程を行うことにより、球状粒子の体積分率が７０．０％以上であるＨＰＭＣＰが得られ、良好な粒子径比（Ｄ９０／Ｄ１０）、ゆるめ嵩密度、及び流出速度を示した。また、排水処理における負担軽減や回収した酢酸を再利用することによる、コストの削減が期待できる。そして、加熱溶融押出用組成物におけるＨＰＭＣＰと薬物との混合均一性や、ＨＰＭＣＰと、薬物の混合粉体のホッパー内でのブリッジの形成を改善することができ、薬物の含量の均一性、薬物に対するＨＰＭＣＰの質量比の改善や、定量供給及び連続運転が期待できる。

なお、本願の原出願（特願２０２０－１６６７８８号）の出願当初の特許請求の範囲は、以下の通りである。

［請求項１］溶媒として酢酸を用い、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、無水フタル酸とのエステル化反応を行うことにより、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを含有する反応溶液を得るエステル化反応工程と、

前記反応溶液に、水を加えることにより、水添加反応溶液を得る水添加工程と、

前記水添加反応溶液から前記酢酸の少なくとも一部を除去することにより、前記酢酸の含有量が低減された混合物を得る酢酸除去工程と、

前記混合物を洗浄して前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを回収する洗浄回収工程と

を少なくとも含むヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの製造方法。

［請求項２］前記酢酸除去工程において除去された酢酸が、前記溶媒としての酢酸に対して１０．０％以上である請求項１に記載のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの製造方法。

［請求項３］前記酢酸除去工程が、前記水添加反応溶液を撹拌しながら加熱下かつ減圧下に前記酢酸を蒸発させることを含む請求項１又は請求項２に記載のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの製造方法。

［請求項４］動的画像解析法により全粒子を微粒子と、球状粒子と、繊維状粒子とに分類した場合、前記全粒子に対する前記球状粒子の体積分率が７０．０％以上であるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートであって、

前記微粒子が、繊維長が４０μｍ未満の粒子であり、

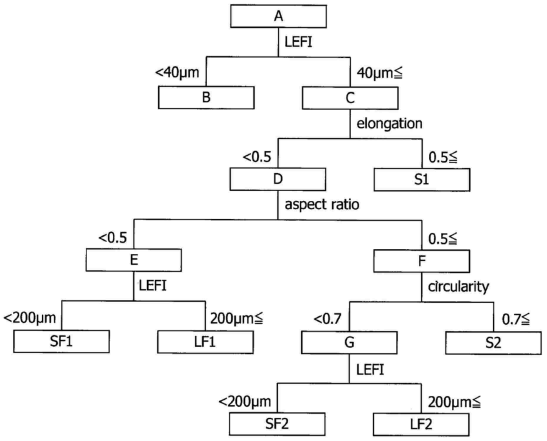
前記球状粒子は繊維長が４０μｍ以上であり、かつ繊維径と繊維長の比率である伸長比が０．５以上の第１球状粒子と、伸長比が０．５未満であり、最小フェレー径と最大フェレー径の比率であるアスペクト比が０．５以上であり、粒子の投影面積と同じ面積を有する円の周囲長（P_{EQPC}）と実際の粒子の周囲長（P_{real}）の比率である円形度が０．７以上である第２球状粒子とからなり、

前記繊維状粒子は長繊維状粒子及び短繊維状粒子からなり、

前記長繊維状粒子は繊維長が２００μｍ以上、伸長比が０．５未満であり、かつアスペ

クト比が０．５未満である第１長繊維状粒子と、アスペクト比が０．５以上であり、円形度が０．７未満である第２長繊維状粒子とからなり、
　前記短繊維状粒子は繊維長が４０μｍ以上２００μｍ未満、伸長比が０．５未満であり、かつアスペクト比が０．５未満である第１短繊維状粒子と、アスペクト比が０．５以上であり、円形度が０．７未満である第２短繊維状粒子とからなるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート。
［請求項５］前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの粒度分布において、累積５０％の粒子径D_{50}が５０～７００μｍであり、累積９０％の粒子径D_{90}と累積１０％の粒子径D_{10}との粒子径比（D_{90}／D_{10}）が、４０．０以下である請求項４に記載のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート。
［請求項６］請求項４又は請求項５に記載のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートと、薬物とを少なくとも含む加熱溶融押出用組成物。
【符号の説明】
【００８１】
Ａ：全粒子
Ｂ：微粒子
Ｃ：ＬＥＦＩ（繊維長）が４０μｍ以上の粒子
Ｄ：ＬＥＦＩが４０μｍ以上で伸長比（ｅｌｏｎｇａｔｉｏｎ）が０．５未満の粒子
Ｅ：ＬＥＦＩが４０μｍ以上で伸長比が０．５未満でアスペクト比（ａｓｐｅｃｔｒａｔｉｏ）が０．５未満の粒子
Ｆ：ＬＥＦＩが４０μｍ以上で伸長比が０．５未満でアスペクト比が０．５以上の粒子
Ｇ：ＬＥＦＩが４０μｍ以上で伸長比が０．５未満でアスペクト比が０．５以上で円形度（ｃｉｒｃｕｌａｒｉｔｙ）が０．７未満の粒子
Ｓ１：第１球状粒子
Ｓ２：第２球状粒子
ＬＦ１：第１長繊維状粒子
ＬＦ２：第２長繊維状粒子
ＳＦ１：第１短繊維状粒子
ＳＦ２：第２短繊維状粒子
ＬＥＦＩ：繊維長
ｅｌｏｎｇａｔｉｏｎ：伸長比
ａｓｐｅｃｔｒａｔｉｏ：アスペクト比
ｃｉｒｃｕｌａｒｉｔｙ：円形度

【図面】
【図１】


A
LEFI
<40μm
40μm≦
B
C
elongation
<0.5
0.5≦
D
S1
aspect ratio
<0.5
0.5≦
E
F
LEFI
circularity
<200μm
200μm≦
<0.7
0.7≦
SF1
LF1
G
S2
LEFI
<200μm
200μm≦
SF2
LF2

フロントページの続き

(72)発明者　北村 彰
新潟県上越市頸城区西福島２８番地１ 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内
(72)発明者　成田 光男
新潟県上越市頸城区西福島２８番地１ 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内

審査官　増永 淳司

(56)参考文献　特開２０１８－６２６５４（ＪＰ，Ａ）
特開２０１８－６２６５３（ＪＰ，Ａ）
特開２０１８－６２６５２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１８－５１９２７２（ＪＰ，Ａ）
特開２０２０－１５８１１（ＪＰ，Ａ）
特開２０１４－１３３７２２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０８Ｂ　１３／００
Ｃ０８Ｂ　３／１２
Ａ６１Ｋ　４７／３８