

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 7월 9일 (09.07.2015)



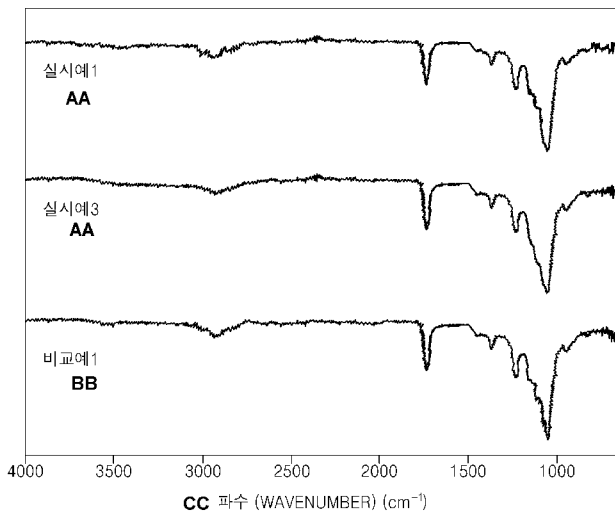
(10) 국제공개번호
WO 2015/102265 A1

- (51) 국제특허분류: C08B 15/02 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/012307
- (22) 국제출원일: 2014년 12월 15일 (15.12.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2013-0169404 2013년 12월 31일 (31.12.2013) KR
10-2014-0177826 2014년 12월 10일 (10.12.2014) KR
- (71) 출원인: 삼성정밀화학(주) (SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 680-090 울산시 남구 여천로 217번길 19, Ulsan (KR).
- (72) 발명자: 방성환 (BANG, Sung Hwan); 406-807 인천시 연수구 비류대로 519번길 22, 306호, Incheon (KR). 신주희 (SHIN, Ju Hee); 406-749 인천시 연수구 해송로 30번길 20, 401-701, Incheon (KR). 손진열 (SON, Jin Ryul); 406-735 인천시 연수구 해돋이로 84번길 29, 303-204, Incheon (KR). 박경열 (PARK, Kyung Yeol); 406-110 인천시 연수구 원인재로 212, 108-602, Incheon (KR). 전정희 (CHUN, Jeong Hee); 401-731 인천시 동구 화도진로 187, 101-1702, Incheon (KR). 정지선 (JEONG, Ji Seon); 405-835 인천시 남동구 예술로 204번길 39, Incheon (KR). 이상엽 (LEE, Sang Youb); 406-734 인천시 연수구 신송로 82번길 6, 412-102, Incheon (KR).
- (74) 대리인: 리엔목 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 135-971 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: METHOD FOR PREPARING HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE ACETATE SUCCINATE (HPMCAS) GRAINS HAVING CONTROLLED GRAIN SIZE DISTRIBUTION, AND HPMCAS POWDER

(54) 발명의 명칭 : 입도분포가 조절된 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법 및 HPMCAS 분말



AA ... Example
 BB ... Comparative example
 CC ... WAVENUMBER (WAVENUMBER) (cm⁻¹)

(57) Abstract: Disclosed are a method for preparing hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) grains and HPMCAS grains. The disclosed method for preparing HPMCAS grains comprises: a step (esterification step) of esterifying hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), acetic anhydride, and succinic anhydride in a reaction medium in the presence of a catalyst so as to obtain a reaction solution containing HPMCAS; and a step (granulating step) of putting the reaction solution into water continuously or intermittently so as to form grains.

(57) 요약서: 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자가 개시된다. 개시된 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법은 촉매의 존재하에 반응매질 내에서 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 아세트산 무수물 및 숙신산 무수물을 에스테르화 반응시켜 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함하는 반응액을 얻는 단계(에스테르 반응단계), 및 상기 반응액을 물에 연속적 또는 간헐적으로 투입하여 입자를 생성시키는 단계(입자화 단계)를 포함한다.

WO 2015/102265 A1

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

명세서

발명의 명칭: 입도분포가 조절된 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법 및 HPMCAS 분말

기술분야

- [1] 입도분포가 조절된 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법 및 HPMCAS 분말이 개시된다. 보다 상세하게는, 적합 입도 범위를 갖는 입자의 분율이 높고 용매에의 용해속도가 빠른 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법 및 HPMCAS 분말이 개시된다.

배경기술

- [2] 종래의 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)의 제조방법은 아세트산나트륨과 같은 촉매의 존재하에 아세트산과 같은 반응매질 내에서 3종의 반응원료들(즉, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 아세트산 무수물 및 숙신산 무수물)을 에스테르화 반응시켜 반응액을 제조한 후, 상기 반응액에 소정 비율의 정제수를 투입하여 HPMCAS 입자를 생성시키는 방식이었다.
- [3] 그러나, 상기 방법에 의해 제조된 HPMCAS 분말은 적합 입도 범위를 갖는 입자의 분율이 낮고 용매에의 용해속도가 느린 문제점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [4] 본 발명의 일 구현예는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함하는 용액을 물에 투입하는 단계를 포함하는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법을 제공한다.
- [5] 본 발명의 다른 구현예는 상기 HPMCAS 입자의 제조방법에 의해 제조된 HPMCAS 분말을 제공한다.

과제 해결 수단

- [6] 본 발명의 일 측면은,
- [7] 촉매의 존재하에 반응매질 내에서 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 아세트산 무수물 및 숙신산 무수물을 에스테르화 반응시켜 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함하는 반응액을 얻는 단계(에스테르 반응단계); 및
- [8] 상기 반응액을 물에 연속적 또는 간헐적으로 투입하여 입자를 생성시키는 단계(입자화 단계)를 포함하는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법을 제공한다.

- [9] 상기 촉매는 아세트산의 알칼리금속염을 포함하고, 상기 아세트산의 알칼리금속염은 아세트산나트륨 및 아세트산칼륨 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [10] 상기 반응매질은 아세트산, 프로피온산 및 부티르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 화합물을 포함할 수 있다.
- [11] 상기 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)는 1.6~2.0의 메톡실기 치환도 및 0.2~0.3의 히드록시프로폭실기 치환도를 포함할 수 있다.
- [12] 상기 에스테르화 반응단계에서 상기 아세트산 무수물의 사용량 및 상기 숙신산 무수물의 사용량은 상기 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)의 사용량 100중량부에 대하여 각각 140~240중량부 및 20~60중량부일 수 있다.
- [13] 상기 에스테르화 반응단계는 60~100°C에서 3~24시간 동안 수행될 수 있다.
- [14] 상기 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법은 상기 에스테르화 반응단계와 상기 입자화 단계 사이에, 상기 반응액의 온도를 조절하는 단계(반응액의 온도 조절단계)를 더 포함할 수 있다.
- [15] 상기 입자화 단계에서 사용되는 상기 반응액의 온도 및 상기 물의 온도는 각각 45~60°C 및 20~30°C일 수 있다.
- [16] 상기 입자화 단계에서 사용되는 상기 물의 총 함량은 상기 에스테르화 반응단계에서 사용되는 상기 반응매질의 총 함량의 12~20배일 수 있다.
- [17] 상기 입자화 단계는 상기 반응물을 상기 물에 투입함에 의해 수행될 수 있다.
- [18] 본 발명의 다른 측면은,
- [19] 상기 방법에 따라 제조된 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)로서, 841~1,190 μ m의 크기를 갖는 입자의 분율이 25중량% 이상인 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 분말을 제공한다.
- [20] 상기 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 분말은 0.3~0.75의 아세틸기 치환도, 1.6~2.0의 메톡실기 치환도, 0.2~0.3의 히드록시프로폭실기 치환도, 및 0.1~0.45의 숙시노일기 치환도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자를 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [21] 본 발명의 일 구현예에 따른 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법에 의하면, 적합 입도 범위를 갖는 입자의 분율이 높고 용매에의 용해속도가 빠른 HPMCAS 분말을 얻을 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [22] 도 1은 실시예 1, 실시예 3 및 비교예 1에서 제조된 반응 생성물의 IR 스펙트럼이다.
- [23] 도 2는 실시예 1, 실시예 3 및 비교예 1에서 제조된 반응 생성물의 XRD

- [35] 상기 HPMC는 1.6~2.0의 메톡실기 치환도 및 0.2~0.3의 히드록시프로폭실기 치환도를 포함할 수 있다.
- [36] 상기 에스테르화 반응단계에서 상기 아세트산 무수물의 사용량 및 상기 숙신산 무수물의 사용량은 상기 HPMC의 사용량 100중량부에 대하여 각각 140~240중량부 및 20~60중량부일 수 있다.
- [37] 상기 에스테르화 반응단계는 60~100°C에서 3~24시간 동안 수행될 수 있다. 상기 에스테르화 반응단계가 상기 온도범위에서 상기 시간범위 동안 수행되면, 적당한 에너지 비용으로 충분한 에스테르화 반응이 진행될 수 있다.
- [38] 상기 HPMCAS 입자의 제조방법은 상기 에스테르화 반응단계와 상기 입자화 단계 사이에, 상기 반응액의 온도를 조절하는 단계(반응액의 온도 조절단계)를 더 포함할 수 있다.
- [39] 상기 반응액의 온도 조절단계에서는 상기 에스테르화 반응단계에서 얻어진 반응액을 가열하거나 냉각할 수 있다.
- [40] 상기 입자화 단계에서 사용되는 물은 정제수일 수 있다.
- [41] 상기 입자화 단계에서 사용되는 상기 반응액의 온도는 45~60°C일 수 있다. 상기 반응액의 온도가 상기 범위이내이면, 상기 반응액의 점도가 적당하여 상기 반응액을 상기 물에 투입하는 시간이 짧아 공정 효율이 증가할 뿐만 아니라, 적당한 크기를 갖는 입자가 생성될 수 있다.
- [42] 상기 입자화 단계에서 사용되는 상기 물의 온도는 20~30°C일 수 있다. 상기 물의 온도가 상기 범위이내이면, 상기 HPMCAS 입자가 생성된 후 상기 반응매질 등의 잔류물이 상기 물에 용해되어 상기 HPMCAS 입자와 효율적으로 분리될 수 있으며, 상기 생성된 HPMCAS 입자들이 서로 응집되지 않을 수 있다.
- [43] 상기 입자화 단계에서 사용되는 상기 물의 총 함량은 상기 에스테르화 반응단계에서 사용되는 상기 반응매질의 총 함량의 12~20배일 수 있다. 상기 물의 총 사용량이 상기 범위이내이면, 생성된 HPMCAS 입자들이 서로 응집하여 거대 덩어리(lump)를 형성하는 것을 방지할 수 있으며 적당량의 물의 사용으로 인하여 공정 효율이 향상될 수 있다.
- [44] 상기 입자화 단계는 상기 반응물을 상기 물에 투입함에 의해 수행될 수 있다.
- [45] 본 발명의 다른 구현예는 상기 HPMCAS 입자의 제조방법에 의해 제조된 HPMCAS 분말을 제공한다.
- [46] 상기 HPMCAS 분말은 841~1,190 μm 의 크기를 갖는 입자의 분율이 25중량% 이상, 예를 들어, 60중량% 이상일 수 있다. 이에 따라, 상기 HPMCAS 분말이 용매에 용해될 경우, 용해속도(dissolving velocity)가 향상되어 용해시간이 단축될 수 있다. 상기 용매는 알코올 수용액일 수 있다. 예를 들어, 상기 용매는 에탄올 수용액일 수 있다.
- [47] 동일 중량의 HPMCAS 분말을 용매에 용해시킨다고 가정할 경우, 상기 HPMCAS 분말의 평균입도(mean particle size)가 증가할수록, 상기 HPMCAS 분말에 포함된 HPMCAS 입자들의 총 표면적이 감소하기 때문에, 총 용해시간이

증가할 가능성이 있다.

- [48] 한편, 상기 HPMCAS 분말의 평균입도(mean particle size)가 150 μ m 이하로 감소하게 되면, 미세 입자들의 표면이 급속히 용해되어 순식간에 끈적거리는(sticky) 성질을 띄게 되고, 이러한 성질의 표면은 주변 입자들과의 뭉침(aggregation) 현상을 유발하여 거대 덩어리를 발생시킬 가능성이 있다.
- [49] 상기 HPMCAS 분말은 0.3~0.75의 아세틸기 치환도, 1.6~2.0의 메톡실기 치환도, 0.2~0.3의 히드록시프로폭실기 치환도, 및 0.1~0.45의 숙시노일기 치환도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자를 포함할 수 있다.
- [50] 이하, 실시예들을 들어 본 발명에 관하여 더욱 상세히 설명하지만, 본 발명이 이러한 실시예들에 한정되는 것은 아니다.
- [51] 실시예
- [52] 실시예 1~4 및 비교예 1~3
- [53] (에스테르화 반응단계)
- [54] 교반기가 장착된 1 Liter 용량의 반응기에 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)(글루코오스 단위당, 1.85의 메톡실기 치환도 및 0.27의 히드록시프로폭실기 치환도를 가짐) 50g, 아세트산 250g, 아세트산나트륨 50g, 숙신산 무수물 20g 및 아세트산 무수물 120g을 투입하였다. 결과로서, 제1 혼합물을 얻었다. 이후, 상기 제1 혼합물을 교반하면서 85°C에서 3시간 동안 가열하여 에스테르화 반응을 진행시켰다. 결과로서, HPMCAS를 함유하는 제2 혼합물(이를 「반응액」 이라고도 함)을 얻었다.
- [55] (입자화 단계)
- [56] 상기 반응액의 온도를 조절한 후, 이렇게 온도 조절된 상기 반응액을 소정 온도의 정제수에 투입하여 입자화하였다. 결과로서, HPMCAS 입자를 포함하는 슬러리를 얻었다.
- [57] (후처리단계)
- [58] 상기 슬러리를 여과하고, 물로 완전히 세척한 다음, 85°C에서 5시간 동안 건조하여 고형물을 얻었다.
- [59] 실시예 5~6
- [60] 상기 에스테르화 반응단계에서, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)(글루코오스 단위당, 1.85의 메톡실기 치환도 및 0.27의 히드록시프로폭실기 치환도를 가짐) 50g, 아세트산 250g, 아세트산나트륨 50g, 숙신산 무수물 25g 및 아세트산 무수물 75g을 사용하여 반응 원료의 함량을 변경한 것을 제외하고는, 상기 실시예 1~4 및 비교예 1~3과 동일한 방법으로 고형물을 제조하였다.
- [61] 비교예 4
- [62] US 4,226,981의 실시예 1과 동일한 방법으로 고형물을 제조하였다. 즉, 입자화 단계에서, 상기 반응액을 상기 정제수에 투입하는 대신에 상기 정제수를 상기

반응액에 일시에 첨가한 것을 제외하고는, 상기 실시예 1~4 및 비교예 1~3과 동일한 방법으로 고형물을 얻었다.

[63] 상기 각 실시예 및 비교예에서 온도 조절 후 반응액의 온도, 정제수의 온도 및 정제수의 양을 하기 표 1에 각각 나타내었다.

[64] 표 1

[Table 1]

	반응액의 온도(°C)	정제수의 온도(°C)	정제수의 양(배)(아세트산 사용량 대비)
실시예 1	50	20	x 15
실시예 2	60	20	x 15
실시예 3	60	30	x 15
실시예 4	60	20	x 12
실시예 5	60	20	x 15
실시예 6	60	20	x 15
비교예 1	70	20	x 15
비교예 2	60	40	x 15
비교예 3	60	20	x 8
비교예 4	60	20	x 15

[65]

[66] 평가에

[67] 평가에 1

[68] 상기 실시예 1, 실시예 3 및 비교예 1에서 제조된 고형물의 화학적 구조를 아래와 같은 방법으로 분석하여, 그 결과를 도 1 및 도 2에 나타내었다.

[69] (IR 분석: Infrared spectroscopy analysis)

[70] 상기 각 고형물을 KBr과 중량 기준으로 100:1(KBr:고형물)의 비율로 혼합하여 혼합물을 얻었다. 이후, 상기 혼합물을 압축하여 투명한 디스크를 얻었다. 이어서, 상기 디스크를 IR 분석기(JASCO, FT-IR 4100)로 분석하여 IR 스펙트럼을 얻었다. 상기 IR 스펙트럼을 도 1에 나타내었다.

[71] (XRD 분석: X-ray diffraction analysis)

[72] 상기 각 고형물을 XRD(Bruker AXS GmbH, D8 ADVANCE)로 분석하여, XRD 스펙트럼을 얻었다. 상기 XRD 스펙트럼을 도 2에 나타내었다.

[73] 도 1 및 도 2를 참조하면, 실시예 1~2에서 제조된 고형물은 비교예 1에서 제조된 고형물과 동일한 물질임을 확인할 수 있다. 비교예 1에서 제조된 물질은 US 4,226,981의 실시예 1과 동일한 방법으로 제조된 것이므로, HPMCAS임을 알

수 있다. 이에 따라, 실시예 1~2에서 제조된 고형물 역시 HPMCAS임을 간접적으로 확인할 수 있다.

[74] 평가예 2

[75] 상기 실시예 1~6, 비교예 1 및 비교예 4에서 제조된 각 고형물의 치환도 및 점도를 아래와 같은 방법으로 측정하여, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다. 비교예 2 및 3에서 제조된 고형물은 육안 관찰 결과 입자들이 서로 완전히 응집되어 있는 것으로 나타나, 상업적 의미가 없으므로 평가예 2에서 제외하였다.

[76] (치환도 측정)

[77] 상기 각 고형물의 치환도는 상기 각 고형물을 HPLC(Agilent 1100 series, Hewlett-Packard-Strasse 8)로 분석하여 상기 고형물의 구성성분들의 종류 및 함량 데이터를 얻은 후, 상기 데이터를 이용하여 측정하였다.

[78] (점도 측정)

[79] 먼저, 수산화나트륨 4.3g을 탄소 불포함 정제수에 용해시켜 1,000mL의 수산화나트륨 용액을 제조하였다. 이후, 상기 각 고형물 2g과 상기 수산화나트륨 용액을 혼합하여 100g의 고형물 용액을 제조하였다. 이어서, 상기 고형물 용액을 30분간 흔들어서 상기 각 고형물을 완전히 용해시킨 후 상기 고형물 용액의 온도를 20±0.1°C로 조절하였다. 이후, 상기 고형물 용액의 점도를 Ubbelohde viscometer (Cannon instrument company, Glass capillary viscometer)로 측정하였다.

[80] 표 2

[Table 2]

	점도(cps)	글루코오스 단위당 치환도			
		아세틸기	숙시노일기	메톡실기	히드록시프로폭실기
실시예 1	2.92	0.37	0.23	1.79	0.23
실시예 2	2.90	0.39	0.23	1.79	0.23
실시예 3	2.89	0.40	0.23	1.81	0.23
실시예 4	2.93	0.38	0.23	1.80	0.23
실시예 5	2.92	0.36	0.36	1.64	0.21
실시예 6	2.87	0.34	0.37	1.77	0.22
비교예 1	2.89	0.38	0.23	1.81	0.23
비교예 4	2.94	0.39	0.23	1.80	0.23

[81]

[82] 평가예 3

[83] 상기 실시예 1~6, 비교예 1 및 비교예 4에서 제조된 각 고형물의 입도분포 및

용매에의 용해시간을 측정하여, 그 결과를 하기 표 3~5에 각각 나타내었다. 비교예 2 및 3에서 제조된 고형물은 육안 관찰 결과 입자들이 서로 완전히 응집되어 있는 것으로 나타나, 상업적 의미가 없으므로 평가에 3에서 제외하였다.

[84] (전체 고형물의 입도분포 측정)

[85] 상기 각 고형물을 오븐에서 건조하여 500g의 건조된 고형물(수분 함량: 1중량% 미만)을 얻었다. 이후, 상기 각 건조된 고형물을, 서로 적층되어 Sieve shaker(Retsch, AS 200)에 장착된 5종의 Sieve들(Retsch, Test Sieve No. 16~20) 중 최상단 Sieve에 부운 후, 상기 Sieve들을 완전히 밀폐시켰다. 이어서, 상기 Sieve shaker를 15분간 작동시킨 다음, 상기 Sieve들을 서로 분리한 후, 각 Sieve들에 걸러진 고형물의 분율을 측정하여, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다. 하기 표 3에서, Test Sieve No. 16 초과는 Test Sieve No. 16의 Sieve에 걸러진 고형물의 분율이고, Test Sieve No. 16-20은 Test Sieve No. 16의 Sieve를 통과하여 Test Sieve No. 17~20의 Sieve들 중 어느 하나에 걸러진 고형물의 분율이고, Test Sieve No. 20 미만은 Test Sieve No. 20의 Sieve를 통과한 고형물의 분율이다. 하기 표 3에서, Test Sieve No. 16-20을 실제 입자크기로 표시하면 841~1,190 μ m이다. 즉, Test Sieve No. 16의 메쉬 크기는 1,190 μ m이고, Test Sieve No. 20의 메쉬 크기는 841 μ m이다.

[86] 표 3

[Table 3]

	입도분포(중량%)		
	Test Sieve No.		
	16 초과	16-20	20 미만
실시예 1	27.8	62.1	10.1
실시예 2	12.3	72.4	15.3
실시예 3	28.3	60.8	10.9
실시예 4	23.6	67.0	9.4
실시예 5	9.2	58.6	32.2
실시예 6	10.5	64.8	24.7
비교예 1	71.4	24.5	4.1
비교예 2	응집됨	-	-
비교예 3	응집됨	-	-
비교예 4	82.3	15.8	1.9

[87]

[88] 상기 표 3을 참조하면, 실시예 1~6에서 제조된 각 고형물은 비교예 1 및 4에서 제조된 고형물에 비해 Test Sieve No. 16-20(즉, 841~1,190 μ m)에 해당하는 입자크기를 갖는 고형물의 분율이 높은 것으로 나타났다.

[89] (Test Sieve No. 20 미만의 입자크기를 갖는 고형물의 입도분포 측정)

[90] Test Sieve No. 20을 통과한 고형물만의 입도분포를 입도분석기(HORIBA, LA-950 Laser Particle Size Analyzer)로 분석하여, 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다. 하기 표 4에서, D10, D50(평균입자크기) 및 D90은 각각 고형물 입자의 입경을 측정하여 작은 입자부터 부피를 누적할 경우 총 부피의 10%, 50% 및 90%에 해당하는 입경을 의미한다. 또한 하기 표 4에서, 80% 스펬값은 하기 수학적 식 1에 의해 계산하였다.

[91] [수학적 식 1]

[92] $80\% \text{ 스펬값} = (D90 - D10) / D50$

[93] 또한 하기 표 4에서, 중간크기(median size)는 상기 고형물의 입도분포에서 50%의 적산 입도분포(cumulative particle size distribution) 값에 대응하는 입자의 크기를 의미한다.

[94] 표 4

[Table 4]

	D50(μ m)	중간크기(μ m)	80% 스펬값	D10(μ m)	D90(μ m)
실시예 1	357.67	318.13	1.49	138.44	612.45
실시예 2	342.15	317.06	1.38	136.91	574.45
실시예 3	357.13	320.60	1.47	137.52	608.80
실시예 4	345.23	322.90	1.48	135.89	613.97
실시예 5	330.09	259.50	1.64	120.21	545.57
실시예 6	343.00	277.86	1.55	130.72	560.18
비교예 1	380.14	349.85	1.40	153.68	642.56
비교예 4	437.18	411.52	1.21	191.79	691.32

[95]

[96] 상기 표 4를 참조하면, 실시예 1~6, 비교예 1 및 비교예 4에서 제조된 각 고형물(즉, HPMCAS)은 D50이 150 μ m 보다 큰 것으로 나타났다. 본 발명자들의 경험에 비추어 볼 때, 고형물의 D50이 150 μ m 이하인 경우에는, 상기 고형물이 용매에 용해되는 동안 상기 고형물 중의 미세입자들의 표면이 급속히 용해되어 끈적이는 성질을 띠게 되어 주변 입자들과 뭉쳐서 거대 덩어리를 형성하는 문제점이 있다.

[97] (용매에의 용해시간 측정)

[98] 상기 각 고형물 전체 및 상기 각 고형물 중 Test Sieve No. 20 미만의 입자크기를 갖는 고형물을 용매에 용해시킬 경우, 상기 각 고형물이 완전히 용해되는 시간(즉, 용해시간)을 측정하여, 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다. 구체적으로, 상기 각 고형물을 오븐에서 건조하여 30g의 건조된 고형물(수분 함량: 1중량% 미만)을 얻었다. 이후, 혼합용매(에탄올 80중량% 및 물 20중량%)를 준비하였다. 이어서, 상기 혼합용매를 200rpm의 교반속도로 교반하면서, 상기 각 건조된 고형물을 상기 혼합용매에 천천히 투입하였다. 이 과정에서 상기 각 고형물이 상기 혼합용매에 용해되는 과정을 면밀히 관찰하여, 상기 용해시간을 측정하였다.

[99] 표 5

[Table 5]

	용해시간(min)	
	고형물 전체	Test Sieve No. 20 미만의 입자크기를 갖는 고형물
실시예 1	27.3	15.4
실시예 2	25.3	14.6
실시예 3	33.5	15.4
실시예 4	27.5	15.3
실시예 5	23.7	14.2
실시예 6	24.3	14.4
비교예 1	89.9	15.5
비교예 4	107.5	15.6

[100]

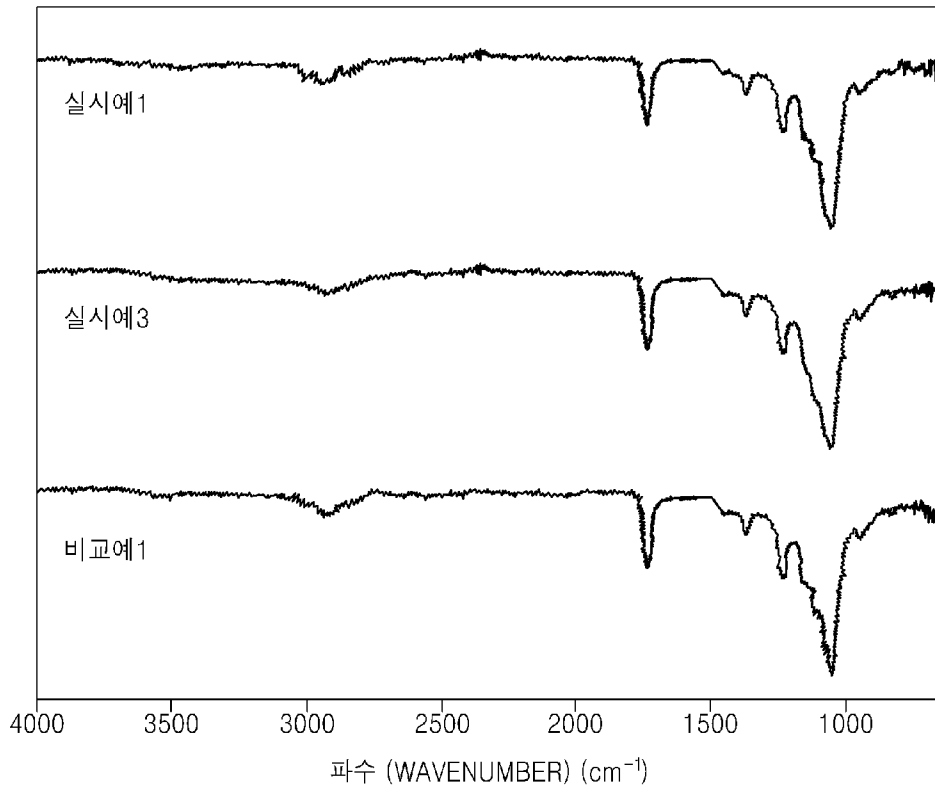
[101] 상기 표 5를 참조하면, 실시예 1~6에서 제조된 각 고형물(즉, HPMCAS)은 비교예 1 및 비교예 4에서 제조된 각 고형물(즉, HPMCAS)에 비해 고형물 전체의 용해시간은 짧은 반면에, Test Sieve No. 20 미만의 입자크기를 갖는 고형물의 용해시간은 비슷하거나 짧은 것으로 나타났다.

[102] 이상에서 도면 및 실시예를 참조하여 본 발명에 따른 바람직한 실시예가 설명되었으나, 이는 예시적인 것에 불과하며, 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 타 실시예가 가능하다는 점을 이해할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명의 보호범위는 첨부된 특허청구범위에 의해서 정해져야 할 것이다.

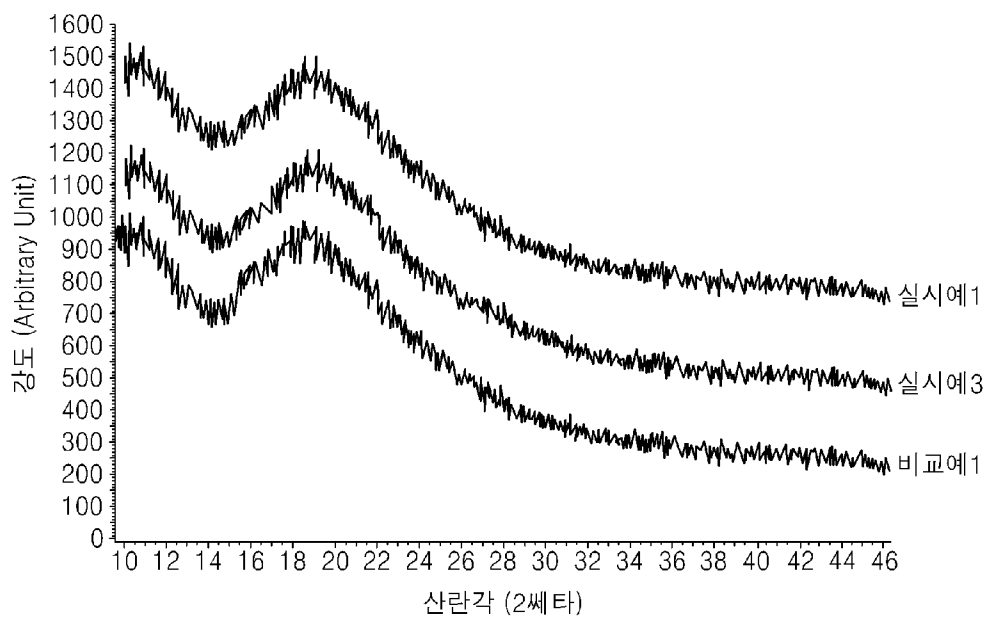
청구범위

- [청구항 1] 촉매의 존재하에 반응매질 내에서 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 아세트산 무수물 및 숙신산 무수물을 에스테르화 반응시켜 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함하는 반응액을 얻는 단계(에스테르 반응단계); 및 상기 반응액을 물에 연속적 또는 간헐적으로 투입하여 입자를 생성시키는 단계(입자화 단계)를 포함하는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 입자화 단계에서 사용되는 상기 반응액의 온도 및 상기 물의 온도는 각각 45~60°C 및 20~30°C인 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 입자화 단계에서 사용되는 상기 물의 총 함량은 상기 에스테르화 반응단계에서 사용되는 상기 반응매질의 총 함량의 12~20배인 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자의 제조방법.
- [청구항 4] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)로서, 841~1,190 μ m의 크기를 갖는 입자의 분율이 25중량% 이상인 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 분말.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 글루코오스 단위당, 0.3~0.75의 아세틸기 치환도, 1.6~2.0의 메톡실기 치환도, 0.2~0.3의 히드록시프로폭실기 치환도, 및 0.1~0.45의 숙시노일기 치환도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 입자를 포함하는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 분말.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/012307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08B 15/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08B 15/02; C08B 3/00; C08G 63/181; C08L 1/10; C08B 13/00; C08B 11/20; C08G 63/78; B44D 1/50; C08L 101/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: particle size distribution, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013-148154 A1 (DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC) 03 October 2013 See abstract; claims 1, 12; and pages 13-14.	1-5
A	KR 10-0442112 B1 (SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD) 30 July 2004 See abstract; claim 1; and paragraphs [0023], [0045].	1-5
A	KR 10-0686202 B1 (SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD) 22 February 2007 See abstract; and claim 1.	1-5
A	US 4226981 A (ONDA, Yoshiro et al.) 07 October 1980 See abstract; and claims 1-5.	1-5
A	JP 2013-529725 A (EASTMAN CHEMICAL) 22 July 2013 See abstract; and claim 1.	1-5

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 MARCH 2015 (19.03.2015)

Date of mailing of the international search report

20 MARCH 2015 (20.03.2015)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/012307

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2013-148154 A1	03/10/2013	CN 104245741 A	24/12/2014
		KR 10-2014-0141681 A	10/12/2014
		US 2015-0031873 A1	29/01/2015
KR 10-0442112 B1	30/07/2004	KR 10-2003-0029352 A	14/04/2003
KR 10-0686202 B1	22/02/2007	KR 10-2006-0094336 A	29/08/2006
US 04226981 A	07/10/1980	JP 54-049318 A	18/04/1979
		JP 54-058021 A	10/05/1979
		JP 54-061282 A	17/05/1979
		JP 57-025008 B	27/05/1982
		JP 59-051562 B	14/12/1984
JP 2013-529725 A	22/07/2013	CA 2803359 A1	12/01/2012
		CN 102958989 A	06/03/2013
		EP 2588518 A1	08/05/2013
		EP 2588518 A4	27/11/2013
		KR 10-2013-0088840 A	08/08/2013
		MX 2012014819 A	29/01/2013
		US 2011-0319529 A1	29/12/2011
		US 2011-0319530 A1	29/12/2011
		US 2011-0319531 A1	29/12/2011
		US 2011-0319532 A1	29/12/2011
		WO 2012-006133 A1	12/01/2012

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
C08B 15/02(2006.01)i

B. 조사된 분야
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C08B 15/02; C08B 3/00; C08G 63/181; C08L 1/10; C08B 13/00; C08B 11/20; C08G 63/78; B44D 1/50; C08L 101/02

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 입도분포, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, HPMCAS



C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	WO 2013-148154 A1 (DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC) 2013.10.03 요약; 청구항 1, 12; 및 페이지 13-14 참조.	1-5
A	KR 10-0442112 B1 (삼성정밀화학 주식회사) 2004.07.30 요약; 청구항 1; 및 단락 [0023], [0045] 참조.	1-5
A	KR 10-0686202 B1 (삼성정밀화학 주식회사) 2007.02.22 요약; 및 청구항 1 참조.	1-5
A	US 4226981 A (ONDA, YOSHIRO 외) 1980.10.07 요약; 및 청구항 1-5 참조.	1-5
A	JP 2013-529725 A (EASTMAN CHEMICAL) 2013.07.22 요약; 및 청구항 1 참조.	1-5

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2015년 03월 19일 (19.03.2015)	국제조사보고서 발송일 2015년 03월 20일 (20.03.2015)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 ++82 42 472 7140	심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-8150 
--	---

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2013-148154 A1	2013/10/03	CN 104245741 A KR 10-2014-0141681 A US 2015-0031873 A1	2014/12/24 2014/12/10 2015/01/29
KR 10-0442112 B1	2004/07/30	KR 10-2003-0029352 A	2003/04/14
KR 10-0686202 B1	2007/02/22	KR 10-2006-0094336 A	2006/08/29
US 04226981 A	1980/10/07	JP 54-049318 A JP 54-058021 A JP 54-061282 A JP 57-025008 B JP 59-051562 B	1979/04/18 1979/05/10 1979/05/17 1982/05/27 1984/12/14
JP 2013-529725 A	2013/07/22	CA 2803359 A1 CN 102958989 A EP 2588518 A1 EP 2588518 A4 KR 10-2013-0088840 A MX 2012014819 A US 2011-0319529 A1 US 2011-0319530 A1 US 2011-0319531 A1 US 2011-0319532 A1 WO 2012-006133 A1	2012/01/12 2013/03/06 2013/05/08 2013/11/27 2013/08/08 2013/01/29 2011/12/29 2011/12/29 2011/12/29 2011/12/29 2012/01/12