

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-502185
(P2018-502185A)

(43) 公表日 平成30年1月25日(2018.1.25)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C08J 3/12	(2006.01)	C08J 3/12	CEPA	4C076
A61K 9/10	(2006.01)	A61K 9/10		4F070
A61K 47/38	(2006.01)	A61K 47/38		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2017-531505 (P2017-531505)	(71) 出願人	502141050
(86) (22) 出願日	平成27年12月10日 (2015.12.10)		ダウ グローバル テクノロジーズ エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成29年8月10日 (2017.8.10)		アメリカ合衆国 ミシガン州 48674
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/064929		, ミッドランド, ダウ センター 2040
(87) 国際公開番号	W02016/094624	(74) 代理人	110000589
(87) 国際公開日	平成28年6月16日 (2016.6.16)		特許業務法人センダ国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	62/091,094	(74) 代理人	100093861
(32) 優先日	平成26年12月12日 (2014.12.12)		弁理士 大賀 真司
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100129218
			弁理士 百本 宏之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エチルセルロースポリマー粒子のサイズ低減

(57) 【要約】

エチルセルロースポリマー粒子のサイズを低減させるための方法であって、(a) スラリーを準備することであって、該スラリーが、(i) 水と、(ii) 該エチルセルロースポリマー粒子が100 μm以下のD50を有する該エチルセルロース粒子と、(iii) 該スラリーの固形物重量に基づく重量により1.2%以上のアニオン性界面活性剤を含む界面活性剤と、を含むが、ただし、アニオン性界面活性剤の量が該スラリーの固形物重量に基づく重量により2.5%以下である場合、該界面活性剤が、該スラリーの固形物重量に基づく重量により5%以上の安定剤をさらに含むことを条件とし、該安定剤が、水溶性ポリマー、水溶性脂肪アルコール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、準備することと、(b) 550 μm以下の粒径中央値を有する媒体粒子の集合体を有する攪拌媒体ミル内で該スラリーを磨砕することと、を含む、方法が提供される。そのような方法により作製される分散液も提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

エチルセルロースポリマー粒子のサイズを低減させるための方法であって、

(a) スラリーを準備することであって、前記スラリーは、

(i) 水と、

(i i) 前記エチルセルロースポリマー粒子が $100\ \mu\text{m}$ 以下の $D50$ を有する前記エチルセルロース粒子と、

(i i i) 前記スラリーの固形物重量に基づく重量により 1.2% 以上のアニオン性界面活性剤を含む界面活性剤と、を含むが、ただし、アニオン性界面活性剤の量が前記スラリーの固形物重量に基づく重量により 2.5% 以下である場合、前記界面活性剤が、前記スラリーの固形物重量に基づく重量により 5% 以上の安定剤をさらに含むことを条件とし、前記安定剤は、水溶性ポリマー、水溶性脂肪アルコール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、準備することと、

(b) $550\ \mu\text{m}$ 以下の粒径中央値を有する媒体粒子の集合体を有する攪拌媒体ミル内で前記スラリーを磨砕することと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記磨砕ステップは、前記スラリーに前記媒体ミルを通過させて、出口を通過して前記媒体ミルから出る中間スラリーを生成し、その後、熱交換器及び前記媒体ミルを含むループを通して前記中間スラリーを循環させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記媒体ミルの前記出口における前記中間スラリーは、 $9\sim 15$ の温度に保たれる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記界面活性剤は、前記スラリーの固形物重量に基づく重量により 2.5% 以下のアニオン性界面活性剤を含み、前記界面活性剤は、前記スラリーの固形物重量に基づく重量により 5% 以上のポリビニルアルコールをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記界面活性剤は、前記スラリーの固形物重量に基づく重量により 2.5% 以下のアニオン性界面活性剤を含み、前記界面活性剤は、前記スラリーの固形物重量に基づく重量により 5% 以上の脂肪アルコールをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

請求項 1 の方法により作製される分散液。

【請求項 7】

水性媒体中のエチルセルロースポリマー粒子の分散液であって、

前記水性媒体は、水を含み、

前記エチルセルロースポリマー粒子のうち体積により 90% 以上は、 $2\ \mu\text{m}$ 以下の直径を有し、

前記分散液は、界面活性剤を含み、前記界面活性剤は、前記分散液の固形物重量に基づく重量により 1.2% 以上のアニオン性界面活性剤を含むが、ただし、アニオン性界面活性剤の量が前記分散液の固形物重量に基づく重量により 2.5% 以下である場合、前記界面活性剤が、前記分散液の固形物重量に基づく重量により 5% 以上の安定剤をさらに含むことを条件とし、前記安定剤は、水溶性ポリマー、水溶性脂肪アルコール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、分散液。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

エチルセルロースポリマーの粒子の分散液は、様々な目的で、例えば制御徐放性薬学的製剤の製造において有用である。多くの目的で、分散粒子エチルセルロースポリマーのサイズは可能な限り小さいことが望ましい。

【0002】

S. Schindhelm等は、“Wet ultrafine grinding of ethyl cellulose by agitator bead mill” (https://www.oth-regensburg.de/fileadmin/media/fakultaeten/ei/forschung_projekte/MAPR_Veroeffentlichungen/ARC_Schindhelm.pdf)において、0.6~0.8mmのサイズ範囲のビーズを粉砕してエチルセルロースポリマーの分散液を提供する、攪拌器ビーズミルの使用を開示する。S. Schindhelm等は、有用な粒径は1~4 μm であると述べている。粒径がさらに小さいエチルセルロースポリマーの分散液を生成する方法を提供することが望まれている。

【0003】

10

以下は、本発明の明細である。

【0004】

本発明の第1の態様は、エチルセルロースポリマー粒子のサイズを低減させるための方法であって、

(a) スラリーを準備することであって、該スラリーは、

(i) 水と、

(ii) 該エチルセルロースポリマー粒子が100 μm 以下のD50を有する該エチルセルロース粒子と、

(iii) 該スラリーの固形物重量に基づく重量により1.2%以上のアニオン性界面活性剤を含む界面活性剤と、を含むが、ただし、アニオン性界面活性剤の量が該スラリーの固形物重量に基づく重量により2.5%以下である場合、該界面活性剤が、該スラリーの固形物重量に基づく重量により5%以上の安定剤をさらに含むことを条件とし、該安定剤は、水溶性ポリマー、水溶性脂肪アルコール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、準備することと、

20

(b) 550 μm 以下の粒径中央値を有する媒体粒子の集合体を有する攪拌媒体ミル内で該スラリーを磨砕することと、を含む、方法である。

【0005】

本発明の第2の態様は、水性媒体中のエチルセルロースポリマー粒子の分散液であり、該水性媒体は、水を含み、

該エチルセルロースポリマー粒子のうち体積により90%以上は、2 μm 以下の直径を有し、

30

該分散液は、界面活性剤を含み、該界面活性剤は、該分散液の固形物重量に基づく重量により1.2%以上のアニオン性界面活性剤を含むが、ただし、アニオン性界面活性剤の量が該分散液の固形物重量に基づく重量により2.5%以下である場合、該界面活性剤が、該分散液の固形物重量に基づく重量により5%以上の安定剤をさらに含むことを条件とし、該安定剤は、水溶性ポリマー、水溶性脂肪アルコール、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

【図面の簡単な説明】

【0006】

以下は、図面の簡単な説明である。

40

【図1】 攪拌媒体ミルの一実施形態を示す。

【図2】 本発明の磨砕ステップの一実施形態を示す。

【図3】 攪拌媒体ミルの別の実施形態を示す。

【0007】

以下は、本発明の詳細な説明である。

【0008】

本明細書で使用される場合、以下の用語は、文脈による明確な別段の指示がない限り指定された定義を有する。

【0009】

本明細書で使用される場合、水性組成物は、組成物の重量に基づく重量により20%以

50

上の水を有する。本明細書で使用される場合、分散液は、25℃で液体である連続媒体を含有し、この連続液体媒体中にくまなく分布する物質の離散粒子（本明細書では「分散粒子」と呼ばれる）を含有する組成物である。本明細書で使用される場合、水性分散液は、連続液体媒体が連続液体媒体の重量に基づく重量により50%以上の水を含有する分散液である、水性組成物である。連続液体媒体中に溶解されている物質は、本明細書では連続液体媒体の一部であると見なされる。全ての分散粒子の集合体は、本明細書では分散液の「固相」として知られる。

【0010】

本明細書で使用される場合、水性組成物の「固形物」は、水と250℃以下の沸点を有する化合物とが水性組成物から除去されたときに残る材料である。水性組成物の「固形物重量」は、固形物の重量である。本明細書で使用される場合、水性組成物の「固形物含有量」は、固形物の量である。固形物含有量は、水性組成物の総重量に基づく重量パーセントによって、または水性組成物の総体積に基づく体積分率によってのいずれかで特性化される。

10

【0011】

分散液は安定である。すなわち、分散液が25℃で24時間貯蔵されるとき、分散粒子のうち体積により90%以上が連続媒体中にくまなく分布したままであり、容器の底に沈んだり、分散液の上部に浮上したり、または互いと凝固したりしない。

【0012】

本明細書で使用される場合、スラリーは、連続液体媒体と離散固形粒子との混合物である。スラリーは、安定である場合もそうでない場合もある。スラリーが十分な機械的攪拌に供されると、固形粒子は、連続液体媒体中にくまなく分布する。機械的攪拌が存在しないとき、固形粒子は、容器の底に定着したり連続液体媒体の上部に浮上したりすることによって、連続液体媒体から分離する場合もしない場合もある。

20

【0013】

粒子の集合体は、粒子のサイズによって特性化され得る。粒子のサイズは、粒子の直径によって特性化される。粒子が球状でなければ、本明細書においてその直径は、その粒子と同じ体積を有する球の直径と見なされる。粒子の集合体における粒子のサイズは、DXY形態のパラメータによって特性化され、XYは、01~99の2桁数である。パラメータDXYは、集合体における体積によりXY%の粒子がDXY以下の直径を有するように選定された直径である。例えば、D50は、集合体における50体積%の粒子がD50以下の直径を有するような直径である。

30

【0014】

エチルセルロースポリマーは、本明細書で使用される場合、グルコース繰り返し単位上のヒドロキシル基の一部がエチルエーテル基に変換されている、セルロースの誘導体を意味する。エチルエーテル基の数は様々であり得る。エチルエーテル含有量のUSP研究論文要件は44~51%である。

【0015】

本明細書で使用される場合、エチルセルロースポリマーの粘度は、溶液の重量に基づく、そのエチルセルロースポリマーの溶媒中5重量パーセント溶液の粘度である。この溶媒は、重量により80%のトルエンと20%のエタノールとの混合物である。溶液の粘度は、Ubbelohde粘度計において25℃で測定される。

40

【0016】

本明細書で使用される場合、脂肪酸は、カルボキシル基と脂肪基とを有する化合物である。脂肪基は、8個以上の炭素原子を含有する互いに接続された炭素原子の直鎖または分岐鎖である。炭化水素脂肪基は、炭素及び水素原子のみを含有する。

【0017】

化合物は、本明細書において、2グラム以上の化合物が25℃で100グラムの水中に溶解する場合に水溶性であると見なされる。化合物は、溶液を形成するために水を25℃超の温度に加熱することが必要とされる場合でも、2グラム以上の化合物を含む水溶液が

50

25 で安定な溶液である限り、水溶性であると見なされる。

【0018】

本明細書で使用される「ポリマー」は、より小さな化学的繰り返し単位の反応生成物から構成される比較的大きな分子である。ポリマーは単一種類の繰り返し単位を有してもよく（「ホモポリマー」）、またはそれらは、1つを超える種類の繰り返し範囲を有してもよい（「コポリマー」）。コポリマーは、無作為に、順序通り、ブロックで、他の配置で配置された様々な種類の繰り返し単位、またはそれらの任意の混合物もしくは組み合わせを有し得る。ポリマーは、2,000ダルトン以上の重量平均分子量を有する。

【0019】

水溶性ポリマーは、本明細書において、そのポリマーが、水溶液中に存在する場合、3 ~ 11のいずれのpHにおいても、イオン状態における何らかの共有結合したイオン基を認識できない量で有する場合に、中性水溶性ポリマーと見なされる。本明細書で使用される場合、「認識できない量」とは、1グラムのポリマー当たり0 ~ 0.001ミリ当量のイオン基を意味する。

10

【0020】

本明細書で使用される場合、アニオン性界面活性剤は、1つ以上の脂肪基と1つ以上のアニオン性基とを分子が含有する化合物である。アニオン性基は、水中に存在するときに8 ~ 9のpHを含むpH範囲にわたってアニオン状態にある基である。すなわち、アニオン性界面活性剤の分子の集合体が水中に存在するとき、90モルパーセント以上のアニオン性基がアニオン状態にあるpH値の範囲が存在し、そのpH範囲は8 ~ 9のpH値を含む。

20

【0021】

本明細書で使用される場合、脂肪アルコールは、1つ以上の脂肪基と1つ以上のヒドロキシル基とを分子が含有する化合物である。脂肪アルコールの分子は、ヒドロキシル基と異なるいかなる酸性基も含有しない。脂肪アルコールの分子は、いかなるサルフェート、スルホネート、ホスフェート、またはカルボキシレート基も含有しない。

【0022】

本明細書で使用される場合、攪拌媒体ミルは、容器と、容器内の磨砕媒体と、磨砕媒体に機械的攪拌を適用する1つ以上の攪拌器と、任意の他の部分とを含む装置である。

【0023】

任意のエチルセルロースポリマーが本発明で使用され得る。エチルセルロースポリマーのエチルエーテル含有量は、44%以上、好ましくは47%以上、より好ましくは48%以上である。エチルセルロースポリマーのエチルエーテル含有量は、51%以下、好ましくは50%以下である。

30

【0024】

エチルセルロースポリマーは、好ましくは、2 mPa · s以上、より好ましくは5 mPa · s以上、より好ましくは12 mPa · s以上、より好ましくは16 mPa · s以上の粘度を有する。エチルセルロースポリマーは、好ましくは、120 mPa · s以下、より好ましくは100 mPa · s以下、より好ましくは80 mPa · s以下、より好ましくは60 mPa · s以下、より好ましくは40 mPa · s以下、より好ましくは30 mPa · s以下の粘度を有する。

40

【0025】

本発明で使用され得る市販形態のエチルセルロースポリマーとしては、例えば、The Dow Chemical CompanyからETHOCEL（商標）の名称で入手可能なものが挙げられる。発明的実施例で使用されるエチルセルロースポリマーは、ETHOCEL（商標）Standard 4、ETHOCEL（商標）Standard 7、ETHOCEL（商標）Standard 10、ETHOCEL（商標）Standard 20、ETHOCEL（商標）Standard 45、またはETHOCEL（商標）Standard 100としてThe Dow Chemical Companyから市販されており、48.0 ~ 49.5%のエチルエーテル含有量を有する。

50

本発明の実施形態で有用な他の市販のエチルセルロースポリマーとしては、Ashland, Inc. から入手可能なある特定のグレードのAQUALON (商標) エチルセルロース、及び Asha Cellulose Pvt. Ltd. から入手可能なある特定のグレードのASHACEL (商標) エチルセルロースポリマーが挙げられる。

【0026】

本発明は、水、エチルセルロースポリマー粒子、及び界面活性剤を含有するスラリーを準備することを伴う。好ましくは、スラリーの連続液体媒体は、連続液体媒体の重量に基づく重量により50%以上、より好ましくは70%以上、より好ましくは80%以上の量の水を含有する。

【0027】

スラリーは、100 μm以下、好ましくは50 μm以下、より好ましくは25 μm以下のD50を有するエチルセルロースポリマー粒子を含有する。

【0028】

エチルセルロースポリマー粒子を作製するためのいくつかの典型的な製造方法は、100 μm超のD50を有する粒子の集合体を生成する。そのようなエチルセルロースポリマー粒子の集合体を使用することが所望される場合、この集合体は、例えば、乾式磨砕、ボール粉砕、ジェット粉砕、攪拌媒体ミル内での湿式磨砕、またはそれらの組み合わせを含む、任意の1つ以上のサイズ低減方法のうち1つ以上の作業に供されてもよい。100 μm以下のD50を有する粒子の集合体を生成するためにサイズ低減方法を使用することが必要である場合、好ましいサイズ低減方法はジェット粉砕である。

【0029】

スラリーは、アニオン性界面活性剤を含有する。好ましいアニオン性界面活性剤は、単一の脂肪基を有する。界面活性剤中の好ましい脂肪基は、10個以上の炭素原子を有する。界面活性剤中の好ましい脂肪基は、18個以下の炭素原子、より好ましくは16個以下の炭素原子、より好ましくは14個以下の炭素原子を有する。好ましいアニオン性基は、サルフェート、スルホネート、ホスフェート、及びカルボキシレートであり、サルフェート及びスルホネートがより好ましく、サルフェートがより好ましい。

【0030】

いくつかの実施形態では、スラリーは、水溶性ポリマー、水溶性脂肪アルコール、及びそれらの混合物から選択される1つ以上の安定剤を含有する。

【0031】

水溶性ポリマーの中でも、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、及びセルロースの誘導体である中性水溶性ポリマーが好ましい。PVAが好ましい。

【0032】

脂肪アルコールの中でも、多官能アルコール上のヒドロキシル基のうち1つ以上がヒドロキシル基のままである、脂肪カルボン酸と多水酸基アルコール(multihydroxyl alcohol)とのエステルの構造を有する脂肪エステル(本明細書では「E1エステル」)が好ましい。E1エステルの中でも、多水酸基アルコールの残基がグリセロールの残基であるものが好ましい。E1エステルの中でも、2つのヒドロキシル基が残っているものが好ましい。E1エステルの中でも、脂肪酸の残基が、14個以上の炭素原子、より好ましくは16個以上の炭素原子の脂肪基を有する脂肪酸であるものが好ましい。E1エステルの中でも、脂肪酸の残基が、22個以下の炭素原子の脂肪基を有する脂肪酸であるものが好ましい。E1エステルの中でも、脂肪酸の残基が、二重結合を有しない炭化水素脂肪基である脂肪基を有する脂肪酸であるものが好ましい。好ましい脂肪酸残基は、ステアリン酸の残基である。

【0033】

脂肪アルコールの中でも、1,000以下、より好ましくは750以下、より好ましくは500以下の分子量を有するものが好ましい。

【0034】

10

20

30

40

50

アニオン性界面活性剤の量は、スラリーの固形物重量に基づく重量により1%以上である。アニオン性界面活性剤の量が、スラリーの固形物重量に基づく重量により2.5%以下であるとき、1つ以上の安定剤も存在する。安定剤が存在するとき、安定剤の量は、好ましくは、スラリーの固形物重量に基づく重量により5%以上、好ましくは6%以上である。安定剤が存在するとき、安定剤の量は、好ましくは、スラリーの固形物重量に基づく重量により15%以下、より好ましくは12%以下、より好ましくは10%以下である。

【0035】

「スラリーの固形物重量」は、いかなる磨砕媒体の重量も含まない。スラリーの固形物重量は、エチルセルロースポリマーと、アニオン性界面活性剤と、安定剤と（存在する場合）、水性液体媒体中に溶解されるかまたは水性液体媒体中で安定な分散液を形成する任意の材料と、を含む、固形物の重量を含む。

10

【0036】

アニオン性界面活性剤の量が、スラリーの固形物重量に基づく重量により2.5%超であるとき、安定剤を含むさらなる界面活性剤の使用は任意であるが、安定剤を含むさらなる界面活性剤の使用は好ましい。好ましくは、安定剤の量は、アニオン性界面活性剤の量に関わらず、スラリーの固形物重量に基づく重量により5%以上である。好ましくは、アニオン性界面活性剤の量は、スラリーの固形物重量に基づく重量により2.5%超である。

【0037】

好ましくは、スラリーは、水、エチルセルロースポリマー、アニオン性界面活性剤、及び安定剤以外の材料をほとんどまたは全く含有しない。すなわち、水、エチルセルロースポリマー、アニオン性界面活性剤、及び安定剤以外の材料の量は、好ましくは、スラリーの固形物重量に基づく重量により0~3%、より好ましくは0~1%、より好ましくは0~0.3%、より好ましくは0~0.1%である。

20

【0038】

本発明の方法は、攪拌媒体ミルの使用を伴う。攪拌媒体ミルは、磨砕媒体を含む。磨砕媒体は、1つ以上の材料の粒子であり、そのそれぞれは、エチルセルロースポリマー粒子よりも硬質である。好ましい磨砕媒体は、ガラス、鋼、及びセラミックであり、セラミックがより好ましく、ジルコニアを含有するセラミックがより好ましく、二酸化ジルコニウムと酸化イットリウムとの両方を含有するセラミックがより好ましい。好ましい磨砕媒体は、球状またはほぼ球状である丸い粒子である。好ましい磨砕媒体は、2mm以下、より好ましくは1mm以下、より好ましくは500µm以下のD50を有する。

30

【0039】

攪拌媒体ミルは、攪拌器を含む。攪拌器は、容器に対して相対的に動き、磨砕媒体の粒子を互いと衝突させる物体である。好ましい攪拌器は、ディスクもしくはピンまたはその両方が取り付けられた回転シャフト、及び環状間隙を作り出す回転子であり、ディスクもしくはピンまたはその両方が取り付けられた回転シャフトがより好ましく、ディスクが取り付けられた回転シャフトがより好ましい。

【0040】

回転シャフトは、中空であっても中実であってもよい。好ましい回転シャフトは、円筒状である。好ましくは、回転シャフトは、回転軸が円筒の幾何学的軸と同じであるように回転される円筒である。回転シャフトが使用される場合、容器の内部は、回転シャフトと同じ幾何学的軸を有する円筒状容積であることが好ましい。

40

【0041】

ピンが回転シャフトに取り付けられる場合、そのピンは、容器の内部の円筒状容積の直径よりも小さい直径を有する円筒であることが好ましい。ピンが回転シャフトに取り付けられる場合、そのピンは、回転軸に対して直角であることが好ましい。任意に、ピンは、回転シャフトに取り付けられたピンが、内壁に装着されたピンの近くを通るように、容器の内壁に装着される。

【0042】

50

ディスクが回転シャフトに取り付けられる場合、各ディスクの平面が回転軸に対して直角であることが好ましい。ディスクが回転シャフトに取り付けられる場合、好ましくは、各ディスクの直径と容器の円筒状内部の直径との比率は、0.5 : 1以上、より好ましくは0.75 : 1以上、より好ましくは0.9 : 1以上である。ディスクは、任意に、ディスクの平面を通る穴を有する。

【0043】

回転シャフトを使用する攪拌媒体ミルの間で、ミルは、垂直に配向されても水平に配向されてもよい。

【0044】

本発明の方法の温度は、好ましくは、攪拌媒体ミルの排出口においてスラリーの温度を測定することによって特性化される。温度は、温度計、サーミスタ、サーモカップル、または他の温度測定デバイスによって測定され得る。好ましくは、温度は、本方法の間に20 未満、より好ましくは17 以下、より好ましくは16 以下、より好ましくは15 以下、より好ましくは14 以下に留まる。好ましくは、温度は、0 超、より好ましくは4 以上、より好ましくは6 以上に留まる。

10

【0045】

好適な攪拌媒体ミルの一例が図1に示される。容器1は、内部容積を取り囲む。容器1は円筒であり、その軸はシャフト3の回転軸と同じである。その内部容積の内側には、磨砕媒体2と、回転シャフト3と、回転シャフト3に取り付けられた円板4とがある。磨砕媒体2の量が、図1の場合に示される量よりも大きいことが想定される。回転シャフト3は、モーターまたはモーターに取り付けられた連結具であり得る駆動機構7によって駆動される。回転シャフト3は、図の平面において回転シャフト3の中心に位置する軸を中心に回転する。スラリーは、注入口5から入り、磨砕媒体2に当たり、磨砕媒体2を保持しながらスラリーを通過させるグリッド8を通過する。スラリーはその後、排出口6から出る。図1に示されるもののような攪拌媒体ミルは、垂直または水平のいずれで空間配向されてもよい。それが水平に配向される場合、グリッド8は、排出口6がミルの頂部側に位置するの、必要でない場合がある。

20

【0046】

好ましくは、スラリーは、攪拌媒体ミルを複数回通過する。好ましくは、スラリーは、再循環ループを通過し、この中でスラリーは攪拌媒体ミルを通過し、その後、熱交換器を通過し、その後、攪拌媒体ミルを再度通過する。許容可能な熱交換器は、次の種類の熱交換器：二重管式、シェルアンドチューブ式、プレート式、プレートアンドシェル式、断熱ホイール式、及びプレートフィン式のうちの1つ以上を含む。好ましくは、熱交換器は、スラリーからの熱を吸収するための冷却液、及び冷却液を冷却するための冷蔵機構を使用する。

30

【0047】

好適な再循環ループの一例が図2に示される。スラリーは、注入口5から攪拌媒体ミル1に入り、排出口6から出る。スラリーの温度が、温度測定デバイス22を用いて排出口6付近で測定される。スラリーは、移送管23を通過する。スラリーは、サーモスタット機構24によって制御される熱交換器25を通過する。スラリーは、モーター駆動攪拌器26によって攪拌されるタンク27に入る。スラリーは、ポンプ28により移送管23を通過して動かされる。

40

【0048】

熱交換器の中でも、スラリーが1枚以上の金属板と接触させられ、熱交換流体がこれらの金属板の反対側にあり、その結果、スラリーと熱交換流体との間の任意の混合と共に熱がスラリーから熱交換流体に伝達され得る、熱交換器が好ましい。好ましくは、熱交換流体は熱交換器内で循環する。好ましくは、熱交換器は、熱交換流体を冷却するための装置を備える。

【0049】

好ましくは、本発明の方法の生成物は、2 μ m以下、より好ましくは1 μ m以下のD9

50

0を有するエチルセルロースポリマー粒子の水性分散液である。好ましくは、本発明の方法により生成される分散液中の界面活性剤の種類及び量は、本方法で使用されるスラリーに関して上述されたものと同じである。

【0050】

好ましくは、分散液の連続液体媒体は、連続液体媒体の重量に基づく重量により60%以上、より好ましくは70%以上、より好ましくは80%以上、より好ましくは90%以上の量の水を含有する。

【0051】

好ましくは、水性分散液中の分散粒子は、固相の総乾燥重量に基づく重量により40%以上、より好ましくは50%以上、より好ましくは60%以上の量のエチルセルロースポリマーを含有する。好ましくは、水性分散液中の分散粒子は、固相の総乾燥重量に基づく重量により90%以下、より好ましくは80%以下の量のエチルセルロースポリマーを含有する。分散粒子は、本明細書において、例えば、分散剤または界面活性剤などの、粒子の内部に位置する材料と、粒子の表面上に位置する材料との両方を含有するものと見なされる。

10

【0052】

水性分散液は、好ましくは、水性組成物の重量に基づく重量により5%以上、より好ましくは10%以上、より好ましくは15%以上、より好ましくは20%以上の固形物含有量を有する。水性分散液は、好ましくは、水性組成物の重量に基づく重量により55%以下、より好ましくは50%以下、より好ましくは45%以下、より好ましくは40%以下、より好ましくは35%以下の固形物含有量を有する。

20

【0053】

以下は、本発明の実施例である。

【0054】

使用された材料及び略語は次の通りであった。

【0055】

【表 1】

Ex	=	実施例（「C」で終わる番号の実施例は比較例である）	
Beads1	=	Sigmund Lindner社製の「1.0mm」（0.8～1.0mm）のサイズ範囲におけるSiLibeads（商標）タイプZYイットリウム安定化酸化ジルコニウム	
Beads2	=	Sigmund Lindner社製の「0.4mm」（0.3～0.4mm）のサイズ範囲におけるSiLibeads（商標）タイプZYイットリウム安定化酸化ジルコニウム	
EC1	=	Ethocel（商標）STD20エチルセルロースポリマー	10
Surf	=	界面活性剤	
SDS	=	ドデシル硫酸ナトリウム（アニオン性界面活性剤）	
DSSS	=	ジオクチルソジウムスルホサクシネート（アニオン性界面活性剤）	
Stab1a	=	Kerry社製のMyverol（商標）18-04K乳化剤；グリセロールモノステアレート	
Stab1b	=	Myverol（商標）18-07K、Kerry社製の乳化剤；グリセロールモノステアレート、Stab1aと同じ組成だが異なるグレード	
Stab2	=	Carbowax（商標）Sentry（商標）PEG 300ポリエチレングリコール、the Dow Chemical Company社製。	20
Stab3	=	Tween（商標）80ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、Croda社製。	
PVA	=	Sigma-Aldrich社製のMowiol（商標）8-88ポリビニルアルコール。	
CA	=	クエン酸	
SA	=	ステアリン酸	
SSL	=	ステアロイル乳酸ナトリウム（アニオン性界面活性剤）	30
X~Y°C	=	温度値の範囲	

【0056】

粉碎手順：

全ての粉碎は、0.5Lの粉碎チャンバ容積を有するNetzsch GmbH社によるLabStar（商標）1実験室攪拌器ビーズミル内の水性スラリーにおいて実施した。粉碎ビーズが磨砕チャンバから出るのを防ぐことに対して、分散液を、ミル、及び200または500 μ mスクリーンの間隙を備えたふるいカートリッジを通して軸方向にポンプ送りした。磨砕チャンバはポリウレタン裏打ちステンレス鋼であり、攪拌器はステンレス鋼であった。磨砕媒体はBeads1またはBeads2であった。温度制御は、外部熱交換器による再循環によって行った。

40

【0057】

Beckman Coulter LS 13 320レーザー回折粒径分析器を使用して、スラリー試料で粒径分布（PSD）を測定した。

【0058】

スラリー（a）の生成

水（4596g）、EC1エチルセルロースポリマー（477g）、及びBeads1（1729g）を一緒に混合し、0.5mmの排出口スクリーンサイズを使用し、12～13に保った温度で、界面活性剤を用いず、3600RPMにてその全体を事前粉碎した。合計14時間の粉碎時間の後、D90は12.3 μ mに低減した。

【0059】

50

実施例 1 : スラリーの磨砕

上述のように生成したスラリー (a) の一部分 (7 9 0 g) を水 (2 0 0 g) で希釈し、 S t a b 1 (4 . 8 9 g)、 S D S (2 . 1 5 g)、及び B e a d s 2 と混合し、 0 . 2 m m の排出口スクリーンサイズを使用し、 1 1 ~ 1 2 に保った温度で、 3 6 0 0 R P M にて粉砕した。合計 7 . 7 5 時間の粉砕時間の後、 D 9 0 は 0 . 4 9 7 μ m に低減した。

【 0 0 6 0 】

実施例 2 : さらなる試料

実施例 1 の方法を使用して、様々な他の試料を磨砕した。条件及び結果は次の通りであった。

【 0 0 6 1 】

【表 2】

Ex.番号	2-1-C	2-2-C	2-3-C	2-4-C	2-5-C	2-6-C
媒体 (mm)	1	1	0.4	1	1	1
Temp ⁽¹⁾ (°C)	9~11	12	10~11	19~28	17~18	19~20
アニオン性Surf.	なし	なし	なし	なし	なし	SDS
アニオン性Surf.% ⁽²⁾	0	0	0	0	0	1.1
安定剤	なし	なし	なし	なし	Stab2	なし
安定剤% ⁽²⁾	0	0	0	0	7.5	0
比E ⁽³⁾	17.5	10.7	51.3	na ⁽⁴⁾	18.8	7.6
D50 (μm)	5.7	9.2	3.9	9.0	8.0	10.1
D90 (μm)	12.2	20.5	8.3	23.6	18.9	24.5

(1) 温度

(2) スラリーの固形物重量に基づく重量による

(3) 比エネルギー (kWH/k g)

(4) 評価せず

【 0 0 6 2 】

比較例 2 - 1 - C から 2 - 5 - C は、アニオン性界面活性剤を有しないため比較用である。比較例 2 - 6 - C は、 S D S の量が 2 . 5 % 未満であり安定剤が存在しないため比較用である。比較例 2 - 1 - C から 2 - 6 - C の全てが、比較的高い値の D 5 0 及び D 9 0 を示す。

【 0 0 6 3 】

10

20

30

【表 3】

番号	2-7	2-8-C	2-9	2-10	2-11	2-12
媒体 (mm)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Temp ⁽¹⁾ (°C)	14~15	12~14	9~11	13	11~13	12~13
アニオン性Surf.	SDS	なし	SDS	SDS	SDS	SDS
アニオン性Surf.%(²)	3.1	0	2.9	2.9	7.1	2.0
安定剤	なし	Stab1a	Stab1a	Stab1b	PVA	Stab1a
安定剤%(²)	0	6.9	6.5	4.1	8.8	7.8
比E ⁽³⁾	35.7	30.6	75.5	41.0	83.3	70.4
D50 (μm)	0.44	8.9	0.46	0.29	0.17	0.35
D90 (μm)	1.01	18.1	1.88	0.66	0.52	0.74

(1) ~ (4) 上記の通り

【0064】

比較例 2 - 8 - C は、アニオン性界面活性剤を有せず、比較的高い値の D 5 0 及び D 9 0 を示すため比較用である。実施例 2 - 7 及び 2 - 9 から 2 - 1 2 は全て、大幅に低い値の D 5 0 及び D 9 0 を示す。

【0065】

【表 4】

番号	2-13	2-14	2-15-C	2-16-C
媒体 (mm)	0.4	0.4	1	0.4
Temp ⁽¹⁾ (°C)	11~12	9~11	23~26	25~27
アニオン性Surf.	SDS	SDS	DSSS	DSSS
アニオン性Surf.%(²)	3.1	3.3	1.65	1.65
第1の安定剤	Stab1a	Stab1b	グリセロール	グリセロール
第1の安定剤%(²)	6.9	3.3	9.9	9.9
比E ⁽³⁾	66.2	na ⁽⁴⁾	24.0	na ⁽⁴⁾
D50 (μm)	0.16	0.31	14.0	8.7
D90 (μm)	0.50	0.70	32.3	17.8

(1) ~ (4) 上記の通り

【0066】

実施例 2 - 1 3 及び 2 - 1 4 は、低い値の D 5 0 及び D 9 0 を示す。比較例 2 - 1 5 - C 及び 2 - 1 6 - C は、グリセロールは脂肪アルコールではなく、つまり 2 - 1 5 - C にも 2 - 1 6 - C にも必要な種類の安定剤が存在しないため、比較用である。

【0067】

10

20

30

40

【表 5】

番号	2-17	2-18	2-19	2-20-C	2-21-C	2-22
媒体 (mm)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Temp ⁽¹⁾ (°C)	na ⁽⁴⁾	17~19	17~23	12	11~12	14~31
アニオン性Surf.	DSSS	DSSS	DSSS	SSL	なし	SDS
アニオン性Surf.% ⁽²⁾	6.4	6.4	2.9	1.1	0	3.9
第1の安定剤	グリセロール	グリセロール	グリセロール	Stab1a	Stab1a	Stab1b
第1の安定剤% ⁽²⁾	38.8	49.7	25.5	5.2	8.6	2.9
第2の安定剤	CA	CA	SA	なし	Stab2	なし
第2の安定剤% ⁽²⁾	0.5	0.5	1.8	0	4.9	0
第3の安定剤	なし	なし	Stab3	なし	なし	なし
第3の安定剤% ⁽²⁾	0	0	1.7	0	0	0
比E ⁽³⁾	26.5	na ⁽⁴⁾	na ⁽⁴⁾	76.6	87.6	na ⁽⁴⁾
D50 (μm)	5.2	1.2	2.9	1.3	5.5	1.7
D90 (μm)	12.1	4.1	7.7	5.2	10.4	6.5

(1) ~ (4) 上記の通り

10

20

【0068】

実施例 2 - 17 から 2 - 19 は本発明の範囲に含まれる。しかしながら、実施例 2 - 17 から 2 - 19 は DSS をアニオン性界面活性剤として使用し、それらは、SDS をアニオン性界面活性剤として使用する実施例ほど良好には機能しない。比較例 2 - 20 - C は、アニオン性界面活性剤の量が低すぎるため比較用である。比較例 2 - 21 - C は、アニオン性界面活性剤が存在しないため比較用である。実施例 2 - 22 は本発明の範囲に含まれる；それは、温度がプロセス中の時間の一部で 20 超に上昇したことから比較的高い値の D50 及び D90 を示し、実施例 2 - 22 は、温度がプロセス全体にわたり 20 未満に留まった実施例ほど良好に機能しなかった。

30

【0069】

実施例 3：温度の作用

実施例 1 に記載したようにスラリーを作製及び磨砕した。媒体サイズは 0.4 μm であった。アニオン性界面活性剤は 2.9% SDS であった。安定剤は 6.5% Stab1 であった。磨砕プロセス全体を通して粒径を周期的に測定し、温度は磨砕プロセス中に変化させた。結果は次の通りであった。

【0070】

【表 6】

時間 (時間)	温度 (°C)	D 9 0 (μm)
1. 2 3	3 0	2 2. 9
2. 5	3 1	2 2. 6
4. 7 5	3 1	9. 0
7. 2 5	3 2	1 2. 0
8. 2 5	2 2	6. 8
9	1 7	5. 3
1 0. 6	1 6	4. 9
1 1. 5	1 7	5. 0
1 3	1 1	7. 4
1 5. 5	1 1	1 1 8. 2
1 6. 5	1 1	1 3. 5
1 7. 2 5	1 1	0. 5 1

10

20

【 0 0 7 1 】

実施例 3 は、1 5 超の温度で 1 1 . 5 時間にわたる磨砕が 1 μm 未満の D 9 0 をもたらさないことを示す。温度が低下すると、1 1 においてさらに 6 . 2 5 時間で、1 μm 未満の D 9 0 がもたらされた。

【 0 0 7 2 】

実施例 4 : 温度の作用

実施例 1 に記載したようにスラリーを作製及び磨砕した。媒体サイズは 0 . 4 μm であった。アニオン性界面活性剤は 3 . 1 % SDS であった。安定剤は 6 . 9 % Stab 1 であった。磨砕プロセス全体を通して粒径を周期的に測定し、温度は磨砕プロセス中に変化させた。結果は次の通りであった。

30

【 0 0 7 3 】

【表 7】

時間 (時間)	温度 (°C)	D 9 0 (μm)
1	3 3	1 3. 8
2	2 8	1 1. 1 2
2. 5	2 8	1 1. 4 2
3. 5	2 4	8. 5 4
6. 2 5	8	4 9. 4 5
7	9	6 2. 6 7
8	1 0	6 6. 9 5
9. 2 5	1 1	0. 8 2
1 0. 2 5	1 2	0. 7

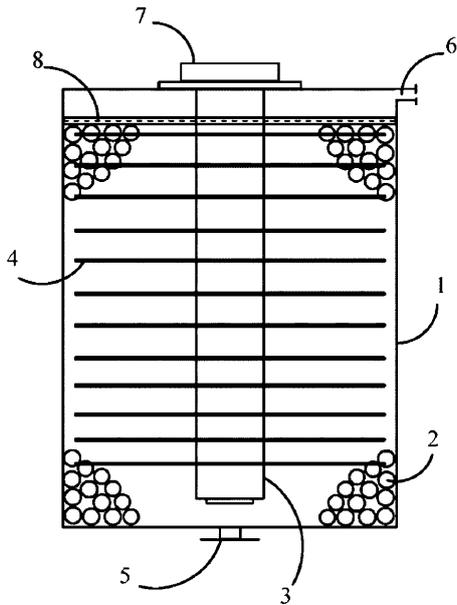
40

【 0 0 7 4 】

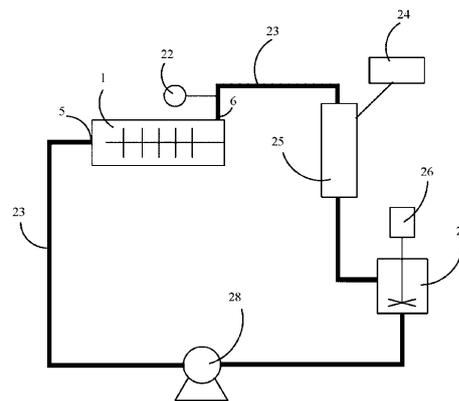
50

実施例 4 は、15 超の温度で 3 . 5 時間にわたる磨砕が 1 μ m 未満の D 9 0 をもたらさなかったことを示す。温度が低下すると、8 ~ 12 においてさらに 4 時間で、1 μ m 未満の D 9 0 がもたらされた。

【 図 1 】



【 図 2 】



【手続補正書】

【提出日】平成29年10月5日(2017.10.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

好適な攪拌媒体ミルの一例が図1に示される。容器1は、内部容積を取り囲む。容器1は円筒であり、その軸はシャフト3の回転軸と同じである。その内部容積の内側には、磨砕媒体2と、回転シャフト3と、回転シャフト3に取り付けられた円板4とがある。磨砕媒体2の量が、図1の場合に示される量よりも大きいことが想定される。回転シャフト3は、モーターまたはモーターに取り付けられた連結具であり得る駆動機構7によって駆動される。回転シャフト3は、図の平面において回転シャフト3の中心に位置する軸を中心に回転する。スラリーは、注入口5から入り、磨砕媒体2に当たり、磨砕媒体2を保持しながらスラリーを通過させるグリッド8を通過する。スラリーはその後、排出口6から出る。図1に示されるもののような攪拌媒体ミルは、垂直または水平のいずれで空間配向されてもよい。もしそれが水平に配向されていて、排出口6がミルの頂部側に位置する場合、グリッド8は、必要でないかもしれない。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/064929

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C08J3/05 C08B11/20 C08J3/12 ADD.		
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) C08J C08B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Week 201007 Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-A23569 XP002755372, & CN 101 602 865 A (WANG M) 16 December 2009 (2009-12-16)	6,7
A	abstract	1-5
Y	----- US 6 169 130 B1 (BODMEIER ROLAND [DE] ET AL) 2 January 2001 (2001-01-02)	6,7
A	column 4, lines 23-25,35-44; claims; example 1 column 5, lines 5-7 ----- -/--	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "T" 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		Date of mailing of the international search report
11 March 2016		29/03/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Pamies Olle, Silvia

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/064929

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 329 451 A (ZWEIGLE MAURICE L) 11 May 1982 (1982-05-11) column 2, lines 38-42,65-68; claims column 3, lines 16-21 column 4, lines 27-48 column 5, lines 44-62 -----	1-7
A	S. Schindhelm et al.: "Wet ultrafine grinding of ethyl cellulose by agitator bead mill", 1 May 2012 (2012-05-01), pages 1-3, XP002755373, Retrieved from the Internet: URL:https://www.hs-regensburg.de/fileadmin /media/fakultaeten/ei/forschung_projekte/M APR_Ver%C3%B6ffentlichungen/ARC_Schindhelm .pdf [retrieved on 2016-03-10] section II. Experimental - page 1, right-hand column, last line section IV. Conclusions -----	1-7
E	WO 2016/025568 A1 (DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC [US]) 18 February 2016 (2016-02-18) page 15, table; paragraphs [0034], [0042]; claim 1; examples 1,4 -----	6,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/064929

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 101602865	A	16-12-2009	NONE
US 6169130	B1	02-01-2001	DE 19824650 A1 25-11-1999 US 6169130 B1 02-01-2001
US 4329451	A	11-05-1982	NONE
WO 2016025568	A1	18-02-2016	NONE

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, KR, 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

(72)発明者 ヨーグ・トイエルカウフ

アメリカ合衆国 ミシガン州 4 8 6 7 4 ミッドランド ジョセフ・ドライブ 1 6 0 5 ラー
キン・ラボ 1 0 4

(72)発明者 ロバート・ビー・アッペル

アメリカ合衆国 ミシガン州 4 8 6 7 4 ミッドランド ワシントン・ストリート 1 6 0 3
ビルディング

(72)発明者 ピーター・イー・ピエリーニ

アメリカ合衆国 テキサス州 7 7 5 6 6 - 4 5 5 3 レイク・ジャクソン ローズマリー・レー
ン 2 1 3

(72)発明者 クリストファー・ジェイ・タッカー

アメリカ合衆国 ミシガン州 4 8 6 4 0 ミッドランド ワシントン・ストリート 1 7 1 2
ビルディング

Fターム(参考) 4C076 AA16 EE32 FF16 FF31

4F070 AA02 AC42 AC50 AC80 AE03 AE14 BA10 BB03 CA19 CB01

CB13 DA41