

(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2017-531079

(P2017-531079A)

(43) 公表日 平成29年10月19日(2017.10.19)

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C08J 3/05 (2006.01) C08J 3/05 CEP 4F070

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2017-519622 (P2017-519622)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月14日(2015.10.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年4月12日(2017.4.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/055473
 (87) 国際公開番号 W02016/061189
 (87) 国際公開日 平成28年4月21日(2016.4.21)
 (31) 優先権主張番号 62/064,003
 (32) 優先日 平成26年10月15日(2014.10.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 502141050
 ダウ グローバル テクノロジーズ エル
 エルシー
 アメリカ合衆国 ミシガン州 48674
 , ミッドランド, ダウ センター 204
 0
 (74) 代理人 110000589
 特許業務法人センダ国際特許事務所
 (72) 発明者 デイヴィット・エル・マロトキー
 アメリカ合衆国 ミシガン州 48674
 ミッドランド ワシントン・ストリート
 ビルディング 1714

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エチルセルロースポリマー分散体のバッチ混合プロセス

(57) 【要約】

水性組成物の作製方法であって、(a) 密閉可能な容積及び該密閉可能な容積の内部に1つ以上のローターを含むミキサーを準備すること、(b) エチルセルロースポリマー及び脂肪酸を含む成分を該密閉可能な容積内に配置すること、(c) 水及び水溶性塩基を含む成分を該密閉可能な容積内に配置すること、(d) 前記ステップ(b)及び(c)の後に、該密閉可能な容積を密封すること、(e) 次に、該成分が該エチルセルロースポリマーの軟化点よりも高い温度にある間に該ローターのうちの1つ以上を回転させて、該水性組成物を生産すること、を含み、該ステップ(e)は、該成分の容積の90%以下が該ローターのうちの1つ以上に接触しないように行われる、方法が提供される。

【選択図】 図1

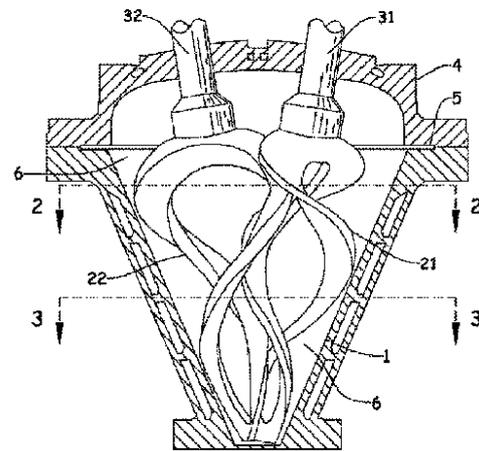


Fig. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

水性組成物の作製方法であって、

(a) 密閉可能な容積及び前記密閉可能な容積の内部に 1 つ以上のローターを含むミキサーを準備すること、

(b) エチルセルロースポリマー及び脂肪酸を含む成分を前記密閉可能な容積内に配置すること、

(c) 水及び水溶性塩基を含む成分を前記密閉可能な容積内に配置すること、

(d) 前記ステップ (b) 及び (c) の後に、前記密閉可能な容積を密封すること、
または前記密閉可能な容積が密閉されたままであることを可能にすること、

(e) 次に、前記成分が前記エチルセルロースポリマーの軟化点よりも高い温度にある間に前記ローターのうちの 1 つ以上を回転させて、前記水性組成物を生産すること、
を含み、

前記ステップ (e) は、前記成分の容積の 90% 以下が前記ローターのうちの 1 つ以上に接触しないように行われ、

前記水性組成物は水性媒体中に分散した粒子を含み、前記粒子は前記エチルセルロースポリマーの一部または全部を含み、前記水性媒体は前記水の一部または全部を含む、
方法。

【請求項 2】

前記ステップ (b) 及び (c) は、前記密閉可能な容積を密封する前に実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ステップ (b) は、前記エチルセルロースポリマーと前記脂肪酸とを含む混合物を形成するために実施され、前記混合物は、前記ステップ (c) を実施する前に前記エチルセルロースポリマーの軟化点よりも高い温度に維持される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記水溶性塩基が 1 つ以上の一過性塩基からなり、前記水溶性塩基対前記脂肪酸の当量比が 5 : 1 以上である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記水溶性塩基が 1 つ以上の非一過性塩基からなり、前記水溶性塩基対前記脂肪酸の当量比が 1 : 1 以上であり、かつ前記水溶性塩基対前記脂肪酸の当量比が 2 : 1 以下である、請求項 1 に記載の方法。

【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を含有する膜を作製することがしばしば望ましい。かかる膜は、例えば、他の膜またはビーズに塗布されるコーティングとして有用である。いくつかの場合では、ビーズの集合体が薬物を含有し、次いで、それらのビーズの各々がエチルセルロースポリマーを含有する膜でコーティングされる。エチルセルロースポリマーを含有する膜は、ビーズが、ヒトの体内で見られ得るもの等の水性環境中に配置されると、薬物の制御放出を提供することができる。膜が、高引張強度、高引張伸度、及び/または表面平滑性等の、良好な機械的特性を有するのをもまた望ましい。以前は、かかる膜を作製する一般的な方法は、ビーズを、エチルセルロースポリマーを有機溶媒中に溶解させた溶液と、接触させることであった。有機溶媒は、環境及び健康への影響のために望ましくない。エチルセルロースポリマーを含有し、高品質の膜を生産することが可能な、水性コーティング組成物を提供することが望ましい。かかる水性コーティング組成物の 1 つの望ましい形態は、水性エチルセルロースポリマー分散体であり、これは、エチルセルロースポリマーの粒子が連続水性媒体中に分散する形態である。

【 0 0 0 2 】

このような水性組成物を作製するための従来既知の手順のいくつかは、押出機を使用する方法のような連続法である。連続法は、通常は、以下の欠点のうちの1つ以上を有する：連続法は一般に比較的少ない容積の材料を生産するのにあまり適しておらず、連続法では一般に組成物の構成成分を頻繁に変化させることが困難である。米国特許第4,502,888号は、可塑剤/安定剤として脂肪酸塩を使用する水不溶性ポリマーの分散体の作製方法を記載している。連続法の欠点のうちの1つ以上を回避するバッチ法を提供することが望まれる。また、望ましい小粒子サイズを有する水性エチルセルロースポリマー分散体を生産可能なバッチ法の提供も望まれる。

【 0 0 0 3 】

以下は、本発明の陳述である。

【 0 0 0 4 】

本発明の第1の態様は、水性組成物の作製方法であって、

(a) 密閉可能な容積及び該密閉可能な容積の内部に1つ以上のローターを含むミキサーを準備すること、

(b) エチルセルロースポリマー及び脂肪酸を含む成分を該密閉可能な容積内に配置すること、

(c) 水及び水溶性塩基を含む成分を該密閉可能な容積内に配置すること、

(d) 該ステップ(b)及び(c)の後に該密閉可能な容積を密封すること、

(e) 次に、該成分が該エチルセルロースポリマーの軟化点よりも高い温度にある間に該ローターのうちの1つ以上を回転させて、該水性組成物を生産すること、
を含み、

該ステップ(e)は、該成分の容積の90%以下が該ローターのうちの1つ以上に接触しないように行われ、

該水性組成物は水性媒体中に分散した粒子を含み、該粒子は該エチルセルロースポリマーの一部または全部を含み、該水性媒体は該水の一部または全部を含む、

方法である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 5 】

【 図 1 】 本発明の一実施形態において有用なミキサーの垂直断面図である。

【 図 2 】 図 1 に示すミキサーの下部ケーシングの水平断面図である。

【 図 3 】 図 1 に示すミキサーの下部ケーシングのもう一つの水平断面図である。

【 0 0 0 6 】

以下は、本発明の詳細な説明である。

【 0 0 0 7 】

本明細書で使用される場合、以下の用語は、文脈上他に明白に示されない限り、指定された定義を有する。

【 0 0 0 8 】

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いて、20重量%以上の水を有する。本明細書で使用される場合、分散体は、25 で液体である連続媒体を含有し、連続液体媒体にわたって分布される物質の、離散粒子(本明細書では「分散粒子」と呼ぶ)を含有する、組成物である。本明細書で使用される場合、水性分散体は、連続液体媒体が、連続液体媒体の重量に基づいて、50重量%以上の水を含有する、分散体である、水性組成物である。連続液体媒体中に溶解する物質は、本明細書では、連続液体媒体の一部であると見なされる。全分散粒子の集合体は、本明細書では、分散体の「固相」として認知される。

【 0 0 0 9 】

本明細書で使用される場合、水性組成物の「固形分」は、水及び250 以下の沸点を有する化合物が除去されたときに残る物質の量である。固形分は、水性組成物の総重量に基づく重量パーセントまたは水性組成物の総容量に基づく容積割合によって特徴付けられ

10

20

30

40

50

る。

【0010】

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、反復グルコース単位上のヒドロキシ基のうちの一つが、エチルエーテル基に変換される、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変化し得る。エチルエーテル含有量についてのUSPモノグラフ要件は、44～51%である。

【0011】

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、溶液の重量に基づいて、溶媒中の該エチルセルロースポリマーの5重量パーセント溶液の粘度である。溶媒は、80重量%のトルエンと20重量%のエタノールとの混合物である。溶液の粘度は、25で、ウペローデ粘度計において測定する。

10

【0012】

本明細書で使用される場合、脂肪酸は、カルボキシ基及び脂肪族を有する化合物である。脂肪族は、8個以上の炭素原子を含有する、互いに接続した炭素原子の直鎖または分枝鎖である。炭化水素脂肪族は、炭素及び水素原子のみを含有する。

【0013】

本明細書で使用される場合、可塑剤は、エチルセルロースポリマーと混和性であり、エチルセルロースポリマーと混合させると該エチルセルロースポリマーのガラス転移温度を低下させる、化合物である。

【0014】

2グラム以上の化合物が25で100グラムの水に溶解する場合、化合物は本明細書では水溶性であると見なされる。化合物は、水中において2グラム以上の化合物の溶液が25で安定な溶液である限り、溶液を形成するために水を25より高い温度に加熱することが必要であっても、水溶性であると見なされる。

20

【0015】

本明細書で使用される「ポリマー」は、より小さな化学反復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、単一タイプの反復単位（「ホモポリマー」）を有していてもよく、またはそれらは2つ以上のタイプの反復単位（「コポリマー」）を有していてもよい。コポリマーは、ランダムに、連続して、ブロックで、他の配置で、またはそれらの任意の混合物若しくは組み合わせで配置された様々なタイプの繰り返し単位を有してよい。ポリマーの重量平均分子量は2,000ダルトン以上である。

30

【0016】

材料の軟化点は、材料が固体として挙動する温度よりも低く、かつ、軽度から中等度の応力下で流動可能となり始める温度よりも高い温度である。軟化点は、ASTM E28-14に従って環球法で測定される。

【0017】

本発明で使用される場合、塩基は、プロトンを受け入れてその化合物の共役酸を形成する能力を有する化合物であり、その化合物の共役酸は7.5以上のpKaを有する。

【0018】

本明細書で使用される場合、脂肪酸は、カルボキシ基及び脂肪族を有する化合物である。脂肪族は、8個以上の炭素原子を含有する、互いに接続した炭素原子の直鎖または分枝鎖である。炭化水素脂肪族は、炭素及び水素原子のみを含有する。

40

【0019】

本明細書で使用される場合、「多粒子」は、複数の粒子である。粒子は25で固体である。粒子は球状またはほぼ球状である。粒子が球状でない場合、その直径は、本明細書では、同じ容積を有する球の直径として見なされる。

【0020】

容器は、本明細書では、容器を開封して成分を容器に入れて、次いで、容器内の成分が0.55MPa(80psig)以下の圧力に達する場合に容器が漏れないように密封することができる場合には、「密封可能」と言われる。

50

【0021】

本明細書において比率がX：1以上であると述べられるとき、比率は、YがX以上である場合においてY：1であることを意味する。例えば、ある比率が0.2：1以上であると述べられる場合、比率は0.2：1または0.5：1または100：1であり得るが、比率は0.1：1または0.02：1ではない。同様に、本明細書において比率がW：1以下であると述べられるとき、比率は、ZがW以下である場合においてZ：1であることを意味する。例えば、ある比率が5：1以下であると述べられる場合、比率は5：1または4：1または0.1：1であり得るが、比率は6：1または10：1ではない。

【0022】

任意のエチルセルロースポリマーが本発明において使用され得る。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。

10

【0023】

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。

20

【0024】

エチルセルロースは、好ましくは、120 以上、より好ましくは130 以上の軟化点を有する。エチルセルロースは、好ましくは、160 以下、より好ましくは150 以下、より好ましくは140 以下の軟化点を有する。

【0025】

本発明において使用され得るエチルセルロースポリマーの市販形態には、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。本発明の実施例において使用されるエチルセルロースポリマーは、48.0～49.5%のエチルエーテル含有量を有する、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から市販されている。本発明の実施形態において有用な、他の市販のエチルセルロースポリマーには、Ashland, Inc.から入手可能な、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、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。

30

【0026】

本発明は、水性分散体を含む。好ましくは、連続液体媒体は、連続液体媒体の重量に基づいて、60重量%以上、より好ましくは70重量%以上、より好ましくは80重量%以上、より好ましくは90重量%以上の量の水を含有する。

40

【0027】

好ましくは、水性分散体中の分散粒子は、固相の総乾燥重量に基づいて、40重量%以上、より好ましくは50重量%以上、より好ましくは60重量%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、水性分散体中の分散粒子は、固相の総乾燥重量に基づいて、90重量%以下、より好ましくは80重量%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、本明細書では、例えば分散剤など、粒子の内部に位置する材料と、粒子の表面に位置する材料との両方を含有すると見なされる。

【0028】

50

本発明の組成物は、1つ以上の脂肪酸を含有し、その脂肪酸は飽和または不飽和であってよい。不飽和脂肪酸がより好ましい。脂肪酸の脂肪族は、直鎖または分岐であってよく、直鎖がより好ましい。脂肪酸の脂肪族は、炭化水素脂肪族基であってよく、または水素若しくは炭素以外の1つ以上の置換基を有していてもよく、炭化水素脂肪族基がより好ましい。不飽和脂肪酸の中でも、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サビエン酸、オレイン酸、リノール酸、及びアラキドン酸が好ましい。飽和脂肪酸の中でも、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、及びアラキジン酸が好ましく、オレイン酸が最も好ましい。

【0029】

好ましくは、脂肪酸の量は、固相の全乾燥重量に基づいて2重量%以上、より好ましくは4重量%以上、より好ましくは6重量%以上である。好ましくは、脂肪酸の量は、固相の全乾燥重量に基づいて20重量%以下、より好ましくは18重量%以下、より好ましくは12重量%以下である。

10

【0030】

本発明の組成物は、1つ以上の塩基を含有する。塩基は水溶性である。好ましい塩基は、アンモニア、有機アミン類、アルカリ金属水酸化物、及びアルカリ土類水酸化物である。より好ましい塩基は、アンモニア及びアルカリ金属水酸化物である。最も好ましい塩基は、アルカリ金属水酸化物である。一過性塩基よりも非一過性塩基が好ましい。一過性塩基の中では、アンモニア、及び有機アミンである一過性塩基が好ましい。一過性塩基の中でも、アンモニアがより好ましい。有機アミンの一過性塩基の中でも、モルホリン、アル

20

【0031】

好ましくは、塩基対脂肪酸の塩基：酸当量比は1：1以上、より好ましくは1.1：1以上である。好ましくは、塩基対脂肪酸の塩基：酸当量比は10：1以下である。塩基が1つ以上の非一過性塩基からなる場合、好ましくは塩基化合物対脂肪酸の塩基：酸当量比は、2：1以下、より好ましくは1.5：1以下である。塩基が1つ以上の一過性塩基からなる場合、好ましくは塩基対脂肪酸の塩基：酸当量比は、5：1以上、より好ましくは6：1以上、より好ましくは7：1以上である。塩基が1つ以上の一過性塩基と1つ以上の非一過性塩基との混合物からなる場合、全ての一過性塩基の凝集体対脂肪酸の塩基：酸当量比は、塩基が1つ以上の一過性塩基からなる場合の塩基：酸当量比について前述した好ましい値であることが好ましく、全ての非一過性塩基の凝集体対脂肪酸の塩基：酸当量比は、塩基が1つ以上の非一過性塩基からなる場合の塩基：酸当量比について前述した好ましい値であることが好ましい。

30

【0032】

本発明の方法はミキサーの使用を伴う。ミキサーは、密閉可能な容積を含む装置である。すなわち、装置の一部は、様々な成分を入れることができる容器であり、その容器は密閉され得る。密閉可能な容積のサイズは、好ましくは10mL以上、より好ましくは50mL以上である。密閉可能な容積のサイズは、好ましくは1,000L以下である。

40

【0033】

ミキサーはまた、1つ以上のローターを含む。ローターは軸を中心に回転する機械的要素である。ローターは密閉可能な容積内を回転する。好ましくは、ミキサーは2つ以上のローターを含む。好ましくは、各ローターは、ミキサーのケーシングを通過する駆動軸によって駆動される。好ましくは、ミキサーのケーシングは、駆動軸が通過可能なポートを有し、好ましくは、ポートは、密閉可能な容積の内部成分が高圧であるときに漏洩を防止する密封を維持しながら、ミキサーの外側に位置するモーターによって駆動軸が駆動されることを可能にする。

【0034】

ローターは任意の形状または設計を有し得る。いくつかの好適なローターは、円筒形ま

50

たは円錐形であり、円筒または円錐の軸の周りを回転する。円筒形または円錐形のローターの中でも、1つ以上の螺旋状の溝が表面上に存在するローターが好ましい。円筒形または円錐形のローターの例としては、一軸式または二軸式のいずれかの押出機用スクリュー、及びポリマー溶融挙動を調査するように設計された密閉式ミキサーにおいて使用されるパドルがある。

【0035】

ローターの好ましい形状は円筒形または円錐形の螺旋リボンの形状である。即ち、リボンは、仮想円筒または仮想円錐の表面に適合する螺旋形状である。ローターは、仮想円筒または円錐の軸の周りを回転する。好ましくは円錐の螺旋である。噛み合って反対方向へ回転する2つの対向する円錐形の螺旋ローターを有するミキサーがより好ましい。

10

【0036】

シャフトの軸の周りを回転するシャフトに固定された1つ以上のインペラの形状をしたローターもまた企図される。インペラ形状のローターを使用するミキサーの例は、Parr Instrument Companyによって製造される。

【0037】

材料がミキサー内においてローターが回転しているとき、該ローターのうちの1つ以上によって「接触」される材料の容積を特徴付けることは有用である。この特徴付けにおいて、「材料」は、ミキサー中に存在する液体及び固体の化合物または混合物を指す。一瞬の時間がステップ(e)の間を選択され(「分析瞬間」)、材料が占める空間(SM0と表記)が考慮される。SM0は、材料によって占められる空間であり、いかなるローターの占有空間も含まれていない。ローター(単数または複数)の一部または全てが材料によって囲まれていてもよい。SM0の形状は非常に複雑であってもよい。SM0は、分析瞬間にローター(単数または複数)が存在する場所に対応する空隙を有してもよい。接触容積を特徴付ける目的で、SM0の形状及び大きさは変化しないままであると見なされる。次いで、ローターが回転するにつれて、ローター上のある点がSM0におけるある点に接触し、このような点は接触していると思なされる。空間SM0の容積はVM0である。ローターが1回以上の回転サイクルを完了した後、接触点の全てを観察することができ、全てのこのような接触点の総容積は、接触容積(VCONと表記)である。非接触容積は、

20

$VUNC = VM0 - VCON$ 、である。

30

VM0の百分率として表される非接触容積は、

$VUNC\% = 100 \times VUNC / VM0$ 、である。

【0038】

VUNC%は、好ましくは90%以下、より好ましくは80%以下、より好ましくは70%以下、より好ましくは60%以下、より好ましくは50%以下、より好ましくは40%以下、より好ましくは30%以下である。

【0039】

好ましくは、ローター(単数または複数)が回転するにつれて、1つ以上のローターのある部分は、密閉可能な容積を含有する容器の内部表面近くを通る。容器の内部表面への任意のローターの任意の部分によって作られた最接近距離は、ミキサーの「隙間」である。好ましくは、隙間は5cm以下、より好ましくは2cm以下、より好ましくは1cm以下である。

40

【0040】

ローターのある点によって、密に接近したミキサーの内部表面の割合を特徴付けることは有用である。対象となる内部表面とは、空間SM0と接触しているミキサーの内部表面であり、そのような対象となる表面はSurf0と表記される。ローターの回転中の任意の時点で、ローターの点が、隙間の2倍以下の距離でSurf0上の点に接近する場合、Surf0上の点は、本明細書ではローターに密に接近していると言われる。好ましくは、密に接近した点からなるSurf0の面積百分率は、Surf0の面積に基づいて、100%以上であり、より好ましくは20%以上、より好ましくは50%以上である。

50

【0041】

好ましくは、ミキサーにはミキサーを加熱する装置が装備されている。好ましくは、熱は、密閉可能な容積内の材料に熱伝達することを可能にする方法で、ミキサーの外側に適用される。例えば、加熱された流体は、密閉可能な容積内の材料にミキサーの壁を介して熱伝達することができる方法で、ミキサーの外側からジャケットを通して循環し得る。

【0042】

好ましくは、ミキサーには、ガスを密閉可能な容積に注入できる装置が装備されており、密閉可能な容積が密閉されている間、密閉された密閉可能な容積の内部の圧力を上昇させる。注入されることが好ましいガスは窒素や希ガスなどの不活性ガスである。より好ましくは窒素である。好ましくは、ミキサーは、密封されている間、密封を失うことなく、液体が密閉可能な容積内に注入されることを可能にする装置を備えている。注入される好ましい液体は、水及び水に溶解した水溶性塩基の溶液である。

10

【0043】

図1は、本発明の1つの実施形態に適したミキサーの垂直断面図を示す。ミキサーは2つの部品、ボウル1とキャップ4に分離し得る。材料はボウル1に入れられ、ボウル1とキャップ4はシール5でまとめられる。1つのローターはブレード21と駆動軸31を有し、他方のローターはブレード22と駆動軸32を有する。駆動軸は、ミキサーが圧力を維持するための能力を損なうことなくキャップ4を通過する。ブレード21と22は、部分的または完全に成分によって占められている開放容積6に置かれる。駆動軸31と32は、機械的に駆動軸31と32に結合された1つ以上のモーター（図示せず）によって回転駆動される。キャップ4はまた、ミキサーが圧力を維持するための能力を損なうことなく、液体を開放容積6に挿入することを可能にする装置（図示せず）を有する。キャップ4はまた、ミキサーが圧力を維持するための能力を損なうことなく、ガスを開放容積6に挿入することを可能にする装置（図示せず）を有する。キャップ4はまた、ミキサーが圧力を維持する能力を損なうことなく（例えば、1本以上のワイヤー上の電気信号を介して）ミキサーの外部に搬送され、ミキサー内の状態（例えば、温度及び圧力）を測定可能な装置（図示せず）を有する。

20

【0044】

図2及び図3は、ボウル1の水平断面図である。図2は、ボウルの壁122及びボウル内側表面121内側を示す。図3は、ボウルの壁112及びボウル内側くぼみの表面111内側を示す。

30

【0045】

本発明の実施において、材料はミキサーの内に置かれる。材料としては、エチルセルロースポリマー、脂肪酸、水、及び塩基が挙げられる。いくつかの予備的ステップの後、エチルセルロースポリマー、脂肪酸、水、及び塩基が、ミキサーの密閉可能な容積内にあり、密閉可能な容積は密閉される。次いで、材料の混合物は、ローターが回転すると同時に、エチルセルロースポリマーの軟化点より高い温度にさらされる。

【0046】

いくつかの実施形態では（「ワンショット」実施形態）、エチルセルロースポリマー、脂肪酸、水、水溶性塩基、及び任意の添加成分を含む材料は、ミキサー内に配置される。材料がミキサー内に配置されるとき、ミキサーは15 から99 までの任意の温度であってもよい。ステップ（b）及び（c）は、エチルセルロースポリマー、脂肪酸、水、水溶性基剤、及び任意の順序で添加される任意の添加成分と、任意の順序でまたは同時に実施されてもよい。ある都合の良い時点で、ローターを材料と接触させる。材料が密閉可能な容積に入れられた後のある時点で、密閉可能な容積は密閉されている。密閉可能な容積が密閉される前または後のある都合の良い時点で、材料は、エチルセルロースポリマーの軟化点を超える温度に加熱され、ローターの回転が開始される。密閉可能な容積が密閉される前または後の任意の都合の良い時点で、ローターの回転を開始することができる。密閉可能な容積が密閉された後、エチルセルロースポリマーの分散粒子を含有する組成物（後述する）が形成されるまでエチルセルロースポリマーの軟化点を超える温度でローター

40

50

の回転が継続される。

【0047】

他の実施形態では（「ツーショット」実施形態）、エチルセルロースポリマー、脂肪酸、及び任意の添加成分を含む材料は、ミキサー内に配置される。材料がミキサーに配置される時、ミキサーは15 から99 までの任意の温度であってよい。次いで、エチルセルロースポリマー、脂肪酸、及び任意の添加成分を、ローターが回転するのに十分なほど材料混合物が柔らかくなるように、十分高い温度まで加熱し、ローターを回転させる。この時点までは、密閉可能な容積は密封されてもされていなくてもよい。次に、まだ密閉されてなかった場合は、密閉可能な容積は密閉される。次に、以下のステップが任意の即ち好適な順序で行われる。水中の水溶性塩基の溶液を密閉した密閉可能な容積に注入する（即ち、ステップ（c）が実施される）、密閉可能な容積内の材料はエチルセルロースポリマーの軟化点を越える温度に加熱され、ローターの回転が開始される。エチルセルロースポリマーの軟化点を越える温度でのローターの回転は、密閉可能な容積が密閉された後、エチルセルロースポリマーの分散粒子を含有する組成物（後述する）が形成されるまで、継続される。

10

【0048】

ワンショットの実施形態またはツーショットの実施形態または他のいくつかの実施形態が使用されているかどうかに関わらず、好ましい手順は、第一に濃縮分散が生産される方法を実施することである。濃縮分散液は、組成物の全重量に基づいて、固相が、組成物の70重量%以上を構成する分散粒子を含有する組成物である。エチルセルロースポリマー、脂肪酸、水、水溶性塩基、及び任意の追加成分は全てミキサー中に存在することが好ましく、ローターは、材料がエチルセルロースポリマーの軟化点より高い温度にある間に回転しており、エチルセルロースポリマー、脂肪酸、水、水溶性塩基、及び任意の追加成分の量は、水の量がミキサー中の材料の総重量を基準にして30重量%以下になるように選択されている。より好ましい水の量は、ミキサー中の材料の全重量に基づいて、26重量%以下、より好ましくは23重量%以下である。

20

【0049】

好ましくは、実施される（上記で定義される）ステップ（e）の後に濃厚分散が作製される時に、組成物に追加の水が添加される（「希釈水」と表記）。好ましくは、希釈水の添加後、ミキサー内の組成物は、依然として本発明の組成物であり、固形分レベルは、組成物の重量に基づいて、5重量%以上、より好ましくは10重量%以上である。好ましくは、希釈水の添加後、ミキサー内の組成物は、依然として本発明の組成物であり、固形分レベルは、組成物の重量に基づいて、40重量%以下、より好ましくは30重量%以下である。

30

【0050】

好ましくは、エチルセルロースポリマーの分散粒子を含有する組成物が作製された後に、組成物はミキサーから取り出される。

【0051】

本発明の方法はバッチプロセスである。即ち、種々の成分をミキサーに入れて、本発明の方法が完了し、水性組成物の量が生産され、その水性組成物の量は、ミキサーにさらなる成分を入れる前にミキサーから取り出される。本発明は、エチルセルロース粒子の分散粒子を含有する、全てではないがいくつかの組成物をミキサーから取り出し、その後、さらなるエチルセルロースポリマーをミキサーに配置する方法は含まない。

40

【0052】

本発明の水性組成物は、好ましくは12以下、より好ましくは11以下、より好ましくは10以下のpHを有する。本発明の水性組成物は8以上のpHを有する。

【0053】

本発明の水性組成物中の分散粒子は、好ましくは3マイクロメートル以下、より好ましくは2マイクロメートル以下の容積平均粒径を有する。本発明の水性組成物中の分散粒子は、好ましくは50nm以上、より好ましくは100nm以上の容積平均粒径を有する。

50

粒径はレーザー回析を使用して測定した。好適な道具は、COULTER（商標）LS-230またはCOULTER（商標）LS-13-320粒径分析器（Beckman Coulter Corporation）である。

【0054】

本発明の水性組成物の粘度は、50rpmで回転するRV2またはRV3スピンドルを備えるBrookfield RV-II粘度計を使用して、25 で測定する。スピンドルは、粘度計のトルク範囲の中心に最も近いトルク信号を得るように選択される。好ましくは、水性組成物の粘度は、100mPa-s以下、より好ましくは80mPa-s以下、より好ましくは60mPa-s以下、より好ましくは40mPa-s以下、より好ましくは30mPa-s以下である。好ましくは、水性組成物の粘度は1mPa-s以上である。

10

【0055】

本発明の水性組成物は、水性組成物の重量に基づいて好ましくは5重量%以上、より好ましくは10重量%以上、より好ましくは15重量%以上、より好ましくは20重量%以上の固形分を有する。本発明の水性組成物は、水性組成物の重量に基づいて好ましくは55重量%以下、より好ましくは50重量%以下、より好ましくは45重量%以下、より好ましくは40重量%以下、より好ましくは35重量%以下の固形分を有する。

【0056】

本発明の水性組成物の好ましい使用は、膜を生産することである。本発明の水性組成物は、必要に応じて、さらなる成分と混合され、本発明の水性組成物の層を表面に適用し、水を除去する。得られる膜は、好ましくは、膜の重量に基づいて0~5重量%、より好ましくは0~2重量%、より好ましくは0~1重量%、より好ましくは0~0.5重量%の量の残留水を含有する。

20

【0057】

得られる膜は、任意の目的のために使用してよい。好ましい目的は、医薬コーティングまたは食品コーティングとしてのものであり、医薬コーティングがより好ましく、放出調節医薬コーティングがさらに好ましい。放出調節医薬コーティングを作製する好ましい方法は、薬物を含有する多粒子製剤を提供し、多粒子の各々を外被またはカプセル化するために膜のコーティングを適用することである。好ましい多粒子は、糖または微結晶セルロースから製造され、表面に層として塗布されるかまたは噴霧される薬物を有する。あるいは、例えば多粒子が押出成形によって製造され、続いて多粒子化される材料と薬物との混合物の球形化が行われる場合には、多粒子は、粒子の内部に位置する薬物を含有してもよい。本発明の水性組成物から製造された膜によって形成された被膜は、好ましくは粒子の50%以上（個数）のコーティングの完全な層を形成し、より好ましくは、コーティングは、粒子の75%以上（個数）のコーティングの完全な層を形成する。好ましくは、90%以上の粒子（個数）で、コーティングは、各粒子の表面の面積の75%以上を覆う。

30

【0058】

適切な多粒子は、ペレット、顆粒、粉末、または他の形態であり得る。

【0059】

膜が、錠剤またはカプセルのような医薬投与形態の放出調節コーティングとして使用される実施形態もまた企図される。

40

【0060】

本発明の水性組成物を膜の作製に用いる場合には、可塑剤を用いることが好ましい。

【0061】

可塑剤が使用される場合、可塑剤は、組成物の作製プロセス中の任意の時点で組成物に添加されてもよい。好ましくは、可塑剤が使用される場合、可塑剤はエチルセルロースポリマーと同時に添加される（すなわち、ステップ（b）の間）。また本発明の組成物が作製され次に可塑剤が添加された場合、組成物が作製されたミキサーから組成物が取り出された後に、同じミキサーまたは他の容器のいずれかに入れられる実施形態が想定されている。

50

【 0 0 6 2 】

可塑剤が使用される場合、トリグリセリド、有機エステル、分子量 200 以上のポリエチレングリコール、及びアルキルカルボン酸からなる群から選択される 1 つ以上の可塑剤が好ましく、クエン酸トリエチル (TEC)、セバシン酸ジブチル (DBS)、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、分子量 200 以上のポリエチレングリコール、及びトリグリセリドがより好ましく、クエン酸トリエチル (TEC)、セバシン酸ジブチル (DBS)、フタル酸ジエチル、及びフタル酸ジブチルがより好ましい。

【 0 0 6 3 】

可塑剤が使用される場合、可塑剤の量は、好ましくは、固相の全乾燥重量に基づいて 10 重量%以上、より好ましくは 15 重量%以上である。可塑剤が使用される場合、可塑剤の量は、好ましくは、固相の全乾燥重量に基づいて 40 重量%以下、より好ましくは 30 重量%以下である。

10

【 0 0 6 4 】

組成物が、複数の粒子にコーティングを形成する場合、コーティングが、ヤング率、引張強度、及び最大伸度の相対的に高い値等の、良好な膜特性を有することが望ましい。これらの特性は、独立膜 (つまりどの基質にも付着していない膜) を作製し、独立膜の引張特性を試験することによって試験され得ると企図される。独立膜として許容可能な特性を有する膜は、多粒子のコーティングを形成する場合にも許容可能な特性を有し得ると企図される。

【 0 0 6 5 】

本発明の実施例は以下の通りである。

20

【 0 0 6 6 】

V 平均は容積平均粒径である。「 $D < 90\%$ 」は 90% 未満の粒子量の直径である。粒径「モード」は、直径に対する粒子集団の曲線のピークが観察される直径である。粒径は、好適な道具は、COULTER (商標) LS-230 または COULTER (商標) LS-13-320 粒径分析器 (Beckman Coulter Corporation) を用いて測定される。

【 0 0 6 7 】

実施例 1 : 低分子量エチルセルロースポリマー及び KOH のワンショット実施形態

【 0 0 6 8 】

ミキサー : 図 1 に示すミキサー。密閉可能な容積サイズは 1.9 リットル (4 パイント) であった。

30

【 0 0 6 9 】

重量比率 : (74 / 17 / 9) 74 部の Ethocel Std. 10、17 部のセバシン酸ジブチル、9 部のオレイン酸。塩基は KOH であった。

【 0 0 7 0 】

加熱器は、最初は 90 に設定した。ミキサーに、196.1 g の ETHOCEL (商標) Std. 10 粉末、45.05 g のセバシン酸ジブチル (DBS)、23.85 g のオレイン酸、20.85 g の KOH 30 重量%、62 ml の DI (脱イオン) 水を充填した。粉末を完全に濡らすための最初の水を添加中、ポウルが密閉された後、ブレードは低速で作動された。次に、ポウルは、窒素で 0.517 MPa (75 psig) に加圧され、浴設定値は 165 に上昇された。この温度設定点は、最終的に 145 の測定されたポウルの温度をもたらした。加熱中に、ミキサーをゆっくりと回転させ、温度が横ばいになったら、ミキサーを 30 分間最大速度で作動させた。初期の混合後、最初の 200 ml に 5 ml / 分で、残りの 483 ml に 15 ml / 分で希釈水を添加し、装填された成分により 26.5% 固形分のバッチを得た。希釈中、ミキサーを、最大速度で維持した。

40

【 0 0 7 1 】

全ての水を添加した後、混合を停止し、加熱器の設定値を 90 まで戻した。測定されたポウルの温度が 100 未満に低下すると、圧力が抜かれ、ポウルの材料を回収し、以下の分析を得た。ポウルに装填された固形分は、ほぼ完全に明るい灰色分散体 (965 g

50

材料回収、装填 1000 g) に変換された。

30.75% 固形分、pH 値 = 8.73、粒径モード = 106 nm

【0072】

実施例 2：高分子量エチルセルロースポリマー及び KOH の 2 ショットプロセス

【0073】

実施例 1 と同ミキサーで同比率。

【0074】

加熱器は、最初は 90 に設定し、196.1 g の ETHOCCEL (商標) Std. 20 粉末、45.05 g のセバシン酸ジブチル (DBS)、23.85 g のオレイン酸を充填した。ミキサーは、次に、密封されて窒素で 0.517 MPa (75 psig) に加圧され、そして 165 の設定値に加熱され、145 のポウル温度を測定した。この時点で、20.85 g の 23 重量% KOH (塩基：酸当量比 1.2 : 1) 及び 62 ml の脱イオン (DI) 水は、ミキサーがゆっくりと回転しているときに添加された。全ての水と塩基を添加した後、ミキサーを 30 分間最大速度 (75 rpm) で作動させた。初期の混合後、最初の 200 ml に 5 ml / 分で、残りの 305 ml に 15 ml / 分で希釈水を添加し、充填された成分に基づいて、約 38 重量% 固形分のパッチを得た。希釈中、ミキサーを、最大速度で維持した。

10

【0075】

全ての水を添加した後、混合を停止し、加熱器の設定値を 90 まで戻した。測定されたポウルの温度が 100 未満に低下したら圧力が抜かれ、ポウルの材料を回収し、以下の分析を得た。ミキサーを空にするときに少量の固体材料があった。粒子サイズ分布は、約 100 nm に主なピークがあり、4 ~ 10 マイクロメートル範囲内により大きなサイズ材料の分布が少量あった。

20

【0076】

分析結果：38.5% の固形分、pH = 8.83、粒径モード = 106 nm、V 平均 = 0.704 マイクロメートル、 $D < 90\% = 0.210$ マイクロメートル。

【0077】

実施例 3：高分子量エチルセルロースポリマー及びアンモニアの 2 ショットプロセス

【0078】

実施例 1 と同ミキサーで同比率。塩基はアンモニアであった。

30

【0079】

加熱器は、最初は 90 に設定し、196.1 g の ETHOCCEL (商標) Std. 20 粉末、45.05 g のセバシン酸ジブチル (DBS)、23.85 g のオレイン酸を充填した。ミキサーは密封されて 0.517 MPa (75 psig) に加圧され、そして 165 の浴温度に加熱され、最終的に 145 のポウル温度を測定した。ミキサーが低速になった時点で、浴設定値は 155 に落とされ、46.21 ml の 28% アンモニア水溶液 (塩基：酸当量比 8 : 1) 及び 44.9 ml の水 (22 重量% の水) はシリンジポンプでゆっくり混合されポウル内に送達された。水及び塩基を添加した後、ミキサーを最大速度に設定し、30 分間作動させた。この初期の希釈水を混合した後、最初の 200 ml に 5 ml / 分で添加した。希釈水の最初の添加後、混合ポウルにかなりの発泡があった。次に、494 ml の希釈水を 15 ml / 分で添加し、装填された成分により 26.5% 固形標的分のパッチを得た。希釈中、ミキサーを、最大速度で維持した。

40

【0080】

全ての水を添加した後、混合を停止し、加熱器の設定値を 90 まで戻した。測定されたポウルの温度が 100 未満に低下したら圧力が抜かれ、ポウルの材料を回収した。

【0081】

ポウルの材料は、若干もろい固体でいくらか泡が立っており、主に水性分散体であった。材料の 837 g が、装填された 1034 g (80.9% 回収) から回収された。この分散体の分析は以下の通りである。

pH = 9.45、固形分 = 14.72%

50

V平均 = 35.39 (200 nmで1ピーク、2 ~ 200マイクロメートルで複数ピーク)

【0082】

実施例4：高分子量エチルセルロースポリマーとアンモニアの1ショットプロセス

【0083】

実施例1と同ミキサーで同比率。塩基はアンモニアであった。

【0084】

加熱器は、最初は90 に設定し、196.1gのETHOCCEL(商標)Std.20粉末、45.05gのセバシン酸ジブチル(DBS)、23.85gのオレイン酸、46.21gの28%水中アンモニア溶液、及び44.9mlの脱イオン水を充填した。次いで、ミキサーを密封し、窒素で0.517MPa(75psig)に加圧し、乾燥成分を濡らすために数分間ゆっくりと混合した。ボウル加熱器を165 に設定し、145のボウル温度を測定した。この温度に達したら、ミキサーを30分間最大速度(75rpm)で作動させた。初期の混合後、最初の350mlに5ml/分で、残りの250mlに15ml/分で希釈水を添加し、充填された成分に基づいて約27.7重量%固形分のバッチを得た。希釈中、ミキサーを、最大速度で維持した。

10

【0085】

全ての水を添加した後、混合を停止し、加熱器の設定値を90 まで戻した。測定されたボウルの温度が100 未満に低下すると圧力が抜かれ、ボウルの材料を回収し、以下の分析を得た。減圧最後のいくらかのpsi中に、おそらく溶解した過剰のアンモニアから、かなりの量の発泡があった。粒子サイズの分布は、約350nmに主なピークを有し、2~50マイクロメートル範囲により大きなサイズ材料の分布が少量あった。

20

【0086】

分析結果は以下の通り：固形分 = 28.5%、pH = 8.71、粒径モード = 358nm、V平均 = 4.18マイクロメートル、D < 90% = 10.32マイクロメートル。

【0087】

実施例5：低分子量エチルセルロースポリマーとアンモニア(4:1)の2ショットプロセス

【0088】

実施例1と同ミキサーで同比率。塩基はアンモニアであった。

30

【0089】

加熱器は、最初は90 に設定し、196.1gのEthocel Std.10粉末、45.05gのセバシン酸ジブチル(DBS)、23.85gのオレイン酸を充填した。ミキサーは密封されて0.517MPa(75psig)に加圧され、そして165の浴温度に加熱され、最終的にボウル温度は145 で測定された。この時点でミキサーをゆっくりと回転させ、浴設定点を155 に下げ、28%アンモニア溶液(塩基：酸当量比4:1)23.1mlを加え、59.85mlの水をIscosilポンプでボウルに送達した。水及び塩基を添加した後、ミキサーを最大速度に設定し、40分間作動させた。初期の混合後、最初の200mlに5ml/分で、残りの460mlに15ml/分で希釈水を添加し、充填された成分に基づいて約26.5重量%固形分のバッチを得た。希釈中、ミキサーを、最大速度で維持した。

40

【0090】

全ての水を添加した後、混合を停止し、加熱器の設定値を90 まで戻した。測定されたボウルの温度が100 未満に低下したら圧力が抜かれ、ボウルの材料を回収した。

【0091】

回収した材料は、水中でのポリマー粒子の分散体はなかった。回収された材料は微量の遊離水を含む柔らかくてもろい固体であった。

【0092】

実施例6：低分子量エチルセルロースポリマーとアンモニア(3.5:1)の1ショットプロセス

50

【0093】

実施例1と同ミキサーで同比率。塩基はアンモニアであった。

【0094】

加熱器は、最初は90 に設定し、196.1gのETHOCEL(商標)Std.10粉末、45.05gのセバシン酸ジブチル(DBS)、23.85gのオレイン酸、20.22gの28%重量アンモニア(塩基:酸当量比3.5:1)、及び62mlの脱イオン水を充填した。粉末を完全に濡らすための最初の水を添加中、ボウルが密閉された後、ブレードを低速で作動させた。次に、ボウルは、窒素で0.517MPa(75psig)に加圧され、浴設定値は165 に上昇された。この温度設定点は、最終的に145 の測定されたボウルの温度をもたらした。加熱中に、ミキサーはゆっくりと回転し、温度が横ばいとなったら、ミキサーを30分間最大速度で作動させた。初期の混合後、最初の200mlに5ml/分で、残りの468mlに15ml/分で希釈水を添加し、装填された成分により26.5重量%固形分のバッチを得た。希釈中、ミキサーを最大速度で維持した。

10

【0095】

全ての水を添加した後、混合を停止し、加熱器の設定値を90 まで戻した。測定されたボウルの温度が100 未満に低下したら圧力が抜かれ、ボウルの材料を回収した。

【0096】

回収された物質は、水中のポリマーの分散体ではなかった。ボウル中の材料は、微量の遊離水を含む軟らかくてもろい固形体に完全に変換された。一晚放置すると、この遊離水が固形体に吸収され、冷却するとより硬くなった。

20

【0097】

実施例7:高分子量エチルセルロースポリマー及びアンモニアの1ショットプロセス(2.5:1)

【0098】

実施例1と同ミキサーで同比率。塩基はアンモニアであった。

【0099】

加熱器は、最初は90 に設定し、196.1gのETHOCEL(商標)Std.20粉末、45.05gの酸セバシンジブチル(DBS)、23.85gのオレイン酸、14.55gの28%アンモニア溶液(塩基:酸当量比2.5:1)、及び57.8mlの脱イオン水を充填した。粉末を完全に濡らすための最初の水を添加中、ボウルが密閉された後、ブレードを低速で作動させた。次にボウルを窒素で0.517MPa(75psig)まで加圧し、浴設定点を175 に上昇させた。この温度設定点は最終的に155 の測定ボウル温度をもたらし、この時点でミキサーを最高速度で30分間作動させた。初期の混合後、最初の300mlに10ml/分で、残りの375mlに15ml/分で希釈水を添加し、装填された成分により26.5%固形分のバッチを得た。

30

【0100】

全ての水を添加した後、混合を停止し、加熱器設定値を90 に戻した。測定されたボウルの温度が100 未満に低下したら圧力が抜かれ、ボウルの材料を回収した。

【0101】

回収された物質は、灰色の粉末状の固形体であり、多量の暗褐色の水であった。この水の固形分%測定値(0.4%)から、装填された固体のほとんどが水相にあることが分かる。

40

【0102】

実施例8:Parrrミキサー、低分子量エチルセルロースポリマー、KOH

【0103】

実施例1と同比率。塩基はKOHであった。

【0104】

反応容器は300mLのCowles bladeを取り付けたParrr vessel(モデル4560)反応装置であった。Cowles bladeは約2インチの直径

50

を有する。Parrr容器は、最初に47.60gのEthocel Std. 10粉末、11.02gのセバシン酸ジブチル(DBS)、5.81gのオレイン酸、5.10gのKOH30重量%、16.18mlのDI水を充填した。次いで、容器を密封し、加熱器温度を145に設定し、Cowles混合ブレードを低速で回転させた。反応装置に外部からの圧力は加えられなかった。加熱中に、ミキサーをゆっくりと回転させ、温度が横ばいになったら、ミキサーを30分間最大速度(約1800rpm)で作動させた。初期の混合後、高性能液体クロマトグラフ(HPLC)ポンプにより最初の47.5mlに5ml/分で、残りの120mlに15ml/分で希釈水を添加し、装填された成分により26.05重量%固形分のパッチを得た。希釈中、ミキサーを、最大速度で維持した。

【0105】

全部の水が添加された後、加熱マントルを落下させて、最大速度で混合しながら容器を冷却させた。測定された容器の温度が50未満に下がると、容器内の材料が回収され、下記の分析が行われた。ポウルに装填された固体は、ほぼ完全に明るい灰色分散体に変換された。測定された固形分%は24.56%であり、これは理論上の固形分よりわずかに低い。

【0106】

比較例C-EX(押出機内で作製された分散体)

【0107】

押出成形は連続プロセスであり、本発明の範囲ではない。

【0108】

比較の押出機は、以下の構成成分と条件を使用してETHOCELベースの分散体で調製された。

構成成分1: ETHOCEL Std. 20

構成成分1供給速度: 42.0g/分

構成成分2: セバシン酸ジブチル

構成成分2供給速度: 9.6g/分

構成成分3: オレイン酸

構成成分3供給速度: 5.1g/分

初期水供給速度: 14.6g/分

塩基: 28重量%アンモニア水中溶液

塩基供給速度: 1.9g/分

希釈水供給速度: 140g/分

ポリマー溶解ゾーンでの押出機温度: 145

押出機速度: 470rpm

【0109】

基本手順は以下の通りであった。

【0110】

構成成分1は、制御された速度供給装置を使用して、上記のようなグラム/分(g/min)の供給速度で、25ミリメートル(mm)直径の2軸押出機に供給された。構成成分2及び3は、押出機の熔融ゾーン中の液体注入器内に供給され、構成成分1と混合して液体熔融材料を形成した。

【0111】

押出機の温度特性は約145に上昇された。水及び塩基は混合され、初期の水導入部位で中和のために上記に示した割合で押出機に供給された。次いで、希釈水は、上記に示した速度で速度制御したポンプによって押出機の希釈ゾーンに供給された。押出機の速度は毎分(rpm)約470回転であった。押出機出口で、背圧調整器を使用して、押出機パレル内の圧力を、蒸気形成を減少させるのに適した圧力に調整した(一般に、圧力は約2MPa(約300psia))。

【0112】

水性分散体の固体粒子の粒径は、Coulter LS-230粒径分析器(Beck

10

20

30

40

50

man Coulter Corporationから入手可能)を用いて測定した。

【0113】

実施例9：選択された実施例の結果

Ex = 実施例の番号

Amm = アンモニア

EC P = エチルセルロースポリマー

低 = ETHOCEL (商標) Std. 10

高 = ETHOCEL (商標) Std.

20

塩基量 = 塩基 : 酸当量比

連続 = 連続プロセス

モード = 粒径モード、マイクロメートル単位

V平均 = 容積平均粒径サイズ、マイクロメートル単位

D < 90% = 容積単位で90%未満の粒子が存在する直径

分散体なし = 分散体形成なし

リボン = 図1で表されるリボンミキサー

インペラ = インペラ付き Parr 反応

装置

押出 = 押出機

【0114】

【表1】

Ex	ミキサー	塩基	EC P	塩基量	ショット	モード	V平均	D < 90%
1	リボン	KOH	低	1.4 : 1	1	0.106 μm	0.491 μm	0.214 μm
2	リボン	KOH	高	1.4 : 1	2	0.106 μm	0.704 μm	0.210 μm
3	リボン	Amm	高	8 : 1	2	98.5 μm	35.4 μm	122 μm
4	リボン	Amm	高	8 : 1	1	0.358 μm	4.185 μm	10.32 μm
5	リボン	Amm	低	4 : 1	2	分散体なし	分散体なし	分散体なし
6	リボン	Amm	低	3.5 : 1	1	分散体なし	分散体なし	分散体なし
7	リボン	Amm	高	2.5 : 1	1	分散体なし	分散体なし	分散体なし
8	インペラ	KOH	高	1.4 : 1	1	0.117 μm	37.44 μm	140 μm
C-Ex	押出	Amm	高	1.8 : 1	連続	0.141 μm	0.144 μm	0.230 μm

【0115】

本発明の方法は、リボンミキサーまたはインペラミキサーのいずれかを使用して分散体を生産することができる。リボンミキサーは、一般により小さい粒径の分散液を生産する。KOHは、より低いモル量の塩基で分散体を生産した。良好な分散体は、低分子と高分子の両方のエチルセルロースポリマーで生産された。アンモニアサンプル中で、より良い分散体はより多量の塩基で生産された。

【0116】

比較例C-A : 4ピンミキサー

【0117】

4ピンミキサーは、例えば、国際公開特許第2008/052112号に記載されてい

10

20

30

40

50

る。4ピンミキサーは、中に4つの円筒形ロッドを備え、そのロッドは平行またはわずかに傾きがあって正方形に配置されている装置で、混合される成分と共に容器に挿入され、ロッドはそれぞれ自身の軸の周りを回転する。ロッドが回転すると、ロッド自体の容積以外の空間内の任意の点で遭遇することはない。したがって、ロッドが回転しても、ロッドが以前に混合された材料によって占められていた空間内の任意の点に遭遇することはない。したがって、4ピンミキサー用VUNC%は100%である。

【0118】

試験した4ピンミキサーは加熱しなかったので、4ピンミキサーの有効性は、エチルセルロース及び脂肪酸の代わりにシリコンオイルと界面活性剤を使用して、周囲温度(約23)で評価した。シリコンオイルは、100,000MPa-s(100,000cps)の粘度を有するシリコンオイル、または300,000MPa-s(300,000cps)の粘度を有するシリコンオイルいずれかであった。界面活性剤は、様々な比率による、水とShellのNEODOL(商標)23-65のエトキシレートの混合物であった。シリコンオイルと界面活性剤/水混合物の重量比は94:6であった。ピンは、二つの異なる方式に従って回転し、一方式では全てのロッドは同じ方向に回転し、他の方式では隣接したロッドは反対方向に回転した。混合物は5分または10分のいずれかで処理された。高濃度分散体は4ピンミキサーで製造され、次に高濃度分散体は希釈され、クーラー計数記を用いて粒径は分析された。

10

【0119】

4ピンミキサーを使用する種々の配合物及びプロセス変数の組み合わせの中で、いくつかは安定した分散体となったが、それらのいずれかによって生産された最小の粒子サイズは2マイクロメートルの容積平均粒径を有していた。

20

【0120】

比較例C-B:図1のミキサー内のシリコンオイル

【0121】

比較例C-Aに記載されているようなシリコンオイル配合物は、実施例1で使用した同じミキサーで処理された。成分は以下の通りである。

Oil-100=100mPa-sの粘度を有するシリコンオイル

Oil-300=300mPa-sの粘度を有するシリコンオイル

Surf-1=Shellの界面活性剤 NEODOL(商標)23-65

30

Surf-2=Huntsmanの界面活性剤 EMPIRICOL(商標)ESB70

【0122】

二つの異なる混合手順を使用した。「プレミックス」手順では、ミキサーにシリコンオイルを配置するに先立って、水と界面活性剤と一緒に混合した(下表中で括弧内の界面活性剤と水を入れたことを意味する)。「ノープレミックス」手順では、シリコンオイル、界面活性剤、及び水を全てミキサーで一緒にした。材料(重量部)及び分散体として得られる粒径を下表に示す。粒径は容積平均直径である。

【0123】

【表 2】

混合物	混合条件	サイズ (μm)
90 Oil-1/6 界面活性剤-1/4 水	5分43rpm	2.1
90 Oil-1/6 界面活性剤-1/4 水	10分120rpm	0.7
95 Oil-1/3 界面活性剤-1/2 水	5分43rpm	1.4
95 Oil-1/3 界面活性剤-1/2 水	10分120rpm	0.8
90 Oil-1/10 (界面活性剤-1/水 60:40)	5分43rpm	4.0
90 Oil-1/10 (界面活性剤-1/水 60:40)	10分120rpm	1.6
95 Oil-1/5 (界面活性剤-1/水 60:40)	5分43rpm	1.9
95 Oil-1/5 (界面活性剤-1/水 60:40)	10分120rpm	0.8
94.8 Oil-2/5.8 界面活性剤-2/3.5 水	10分120rpm	1.8

10

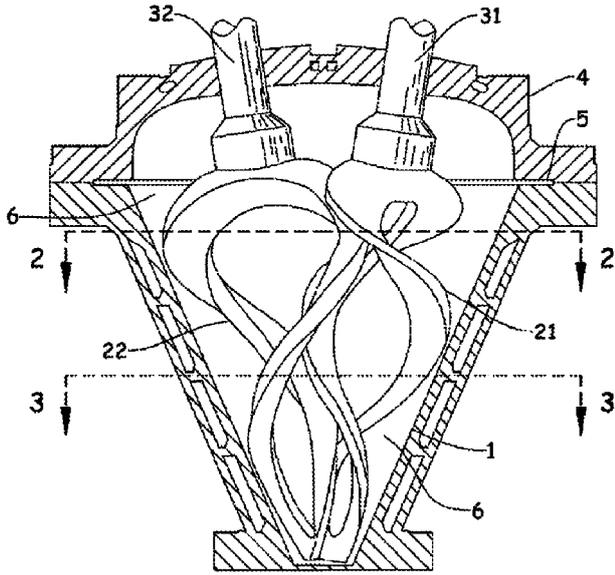
20

30

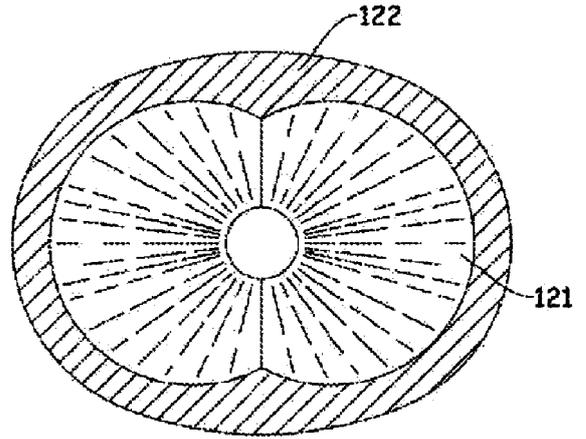
【0124】

比較例 C - A と C - B の結果は、C - A で使用される 4 ピンミキサーよりも C - B で使用される ツインリボンミキサーの優位性を示す。C - B で生産されるほぼ全ての分散体は、C - A によって生産される非常に最小の結果 (2 マイクロメートル) よりも小さい粒子サイズを有していた。もし同じ 2 つのミキサーがエチルセルロースポリマー分散体の生産に使用された場合、ツインリボンミキサーを再び 4 ピンミキサーよりも小さい粒子サイズを生産することが企図される。

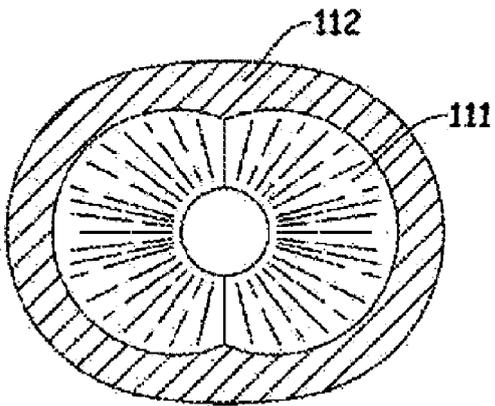
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/055473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K47/02 A61K47/12 A61K47/14 A61K9/107 A61K47/38 ADD. A61K9/50		
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) A61K		
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, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 502 888 A (LENG DOUGLAS E [US] ET AL) 5 March 1985 (1985-03-05) cited in the application the whole document column 6, line 25 - line 31; example 1 -----	1-5
<input 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 21 December 2015		Date of mailing of the international search report 08/01/2016
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 Palma, Vera

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/055473

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4502888	A	05-03-1985	
		AU 572811 B2	19-05-1988
		AU 2198083 A	21-06-1984
		BR 8306929 A	24-07-1984
		CA 1219101 A	17-03-1987
		DE 3382287 D1	20-06-1991
		EP 0113443 A2	18-07-1984
		JP H0643516 B2	08-06-1994
		JP S59130533 A	27-07-1984
		NZ 206486 A	30-06-1987
		PH 19415 A	10-04-1986
		US 4502888 A	05-03-1985

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 スーザン・エル・ジョーダン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19426 カレッジビル アーコラ・ロード 400

Fターム(参考) 4F070 AA02 AC12 AC13 AC14 AC40 AC46 AE02 AE30 BA02 BB08

CA11 CA12 CB02 CB11