

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4334015号
(P4334015)

(45) 発行日 平成21年9月16日(2009.9.16)

(24) 登録日 平成21年7月3日(2009.7.3)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/7048	(2006.01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 K 9/16	(2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04

請求項の数 14 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願平9-517384	(73) 特許権者	391008788
(86) (22) 出願日	平成8年10月18日(1996.10.18)		アボット・ラボラトリーズ
(65) 公表番号	特表平11-514646		ABBOTT LABORATORIES
(43) 公表日	平成11年12月14日(1999.12.14)		アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
(86) 国際出願番号	PCT/US1996/016794		パーク アボット パーク ロード 10
(87) 国際公開番号	W01997/016174		0
(87) 国際公開日	平成9年5月9日(1997.5.9)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成15年5月9日(2003.5.9)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	60/007, 150	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成7年11月1日(1995.11.1)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100140523
(31) 優先権主張番号	08/722, 288		弁理士 渡邊 千尋
(32) 優先日	平成8年10月9日(1996.10.9)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クラリスロマイシンの水性粒状化方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マクロライド系抗生物質の顆粒を製造する方法であって、次の工程即ち

(a) マクロライド系抗生物質およびカルボマーを 1 : 10 と 5 : 2 の間の重量比にて混合し、

(b) この混合物を水で湿潤させ、

(c) この混合物をマクロライド系抗生物質 - カルボマー顆粒が形成せしめられるのに十分な時間ブレンドし、しかもこのブレンドは、0 ~ 70 の温度に維持されているヘッドスペースを有する容器中で達成され、そして

(d) これらのマクロライド系抗生物質 - カルボマー顆粒を乾燥することからなる上記方法。

【請求項 2】

カルボマーがアクリルポリマーである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

抗生物質マクロライドが、エリスロマイシンおよびクラリスロマイシンから成る群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

抗生物質マクロライドがクラリスロマイシンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

工程 (a) において形成される混合物が 1 : 10 と 5 : 2 の間の比率のクラリスロマイシ

10

20

ンおよびアクリルポリマーからなる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

混合物が工程 (b) において 1 . 5 重量部と 2 . 5 重量部の間の水で湿潤される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

混合物が工程 (b) において 1 . 5 重量部と 2 . 5 重量部の間の水で湿潤される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

顆粒が主に 4 0 ~ 8 0 メッシュ粒子から成る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 (d) に先立って、工程 (c) において形成されたマクロライド系抗生物質 - カルボマー顆粒を結合剤の水溶液と混合する追加的工程を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 0】

結合剤がポリビニルピロリドンである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

ヘッドスペース温度が水ジャケットにより維持される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

ヘッドスペース温度が 3 0 ~ 5 0 の温度に維持される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

ヘッドスペース温度が、水ジャケットの入口温度を 2 0 ~ 4 0 に維持することにより維持される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

顆粒が主に 4 0 ~ 8 0 メッシュ粒子から成る、請求項 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

関連出願の相互参照

本願は、1 9 9 5 年 1 1 月 1 日に出願された米国仮出願第 6 0 / 0 0 7 , 1 5 0 号の利益を主張する。

技術分野

本発明は、クラリスロマイシンおよびアクリル酸カルボマーから成る顆粒のようなマクロライド系抗生物質の製薬顆粒を製造する方法に関する。一層特に、本発明は、有機溶媒が利用されないかかる顆粒の改良製造方法に関する。

本発明の背景

マクロライド系抗生物質は、広範な細菌感染症を処置する際に広範に用いられてきた。マクロライド系抗生物質である 6 - O - メチルエリスロマイシン A (クラリスロマイシン) は、中耳および上気道の普通小児感染症を処置する際に特に有用である。マクロライド系抗生物質が固体投薬形態 (タブレットまたはカプセルのような) を飲み込むのに困難または嫌気を経験する子供および他の患者に投与されるとき、溶液、乳濁液および懸濁液のような液状処方物が好ましい。しかしながら、マクロライド系抗生物質は極めて苦く、そして液状投薬形態中に溶解された微量でさえしばしば不快であると知覚される。従って、薬物の溶解をそれらの粒子が飲み込まれる後まで防ぐ薬剤で被覆または密封されている微細粒子の、香味液体中の懸濁液として製造することにより、かかる薬物の味覚を遮断しようと努められてきた。このやり方で、適切な味覚遮断が、所望の薬物動力学的性質を維持しながら達成されてきた。今日までで最も好都合な結果は、1 9 8 9 年 2 月 2 8 日に F u L u 等に出された米国特許第 4 , 8 0 8 , 4 1 1 号に記載されているような、上記の粒子がマクロライド系抗生物質およびカルボマーの複合体または吸収物から成る経口用懸濁液でもって得られてきた。

これらの複合体または吸収物は、典型的には、薬物をアセトンおよびアルコールの混合物中に溶解しそしてカルボマーを添加することによりまたはアセトンもしくはアセトン / アルコール混合物中の薬物およびカルボマーのスラリーを混合することにより製造される。しかしながら、工業的規模での上記の方法の利用は、従業員の安全性、大気への溶媒蒸気

10

20

30

40

50

の放出およびコストを含めて多数の問題を呈する。従って、アルコールまたは有機溶媒を用いない方法に対する格別のニーズがある。

発明の概要

第1の側面において、本発明は、マクロライド系抗生物質の顆粒を製造する方法であって、次の工程即ち

(a) マクロライド系抗生物質およびカルボマーを約1:10と約5:2の間の重量比にて混合し、

(b) この混合物を水性溶媒で湿潤させ、

(c) この混合物をマクロライド系抗生物質 - カルボマー顆粒が形成せしめられるのに十分な時間ブレンドし、しかもこのブレンディングは、約0~約70の温度に維持されているヘッドスペースを有する容器中で達成され、そして

(d) これらのマクロライド系抗生物質 - カルボマー顆粒を乾燥することからなる上記方法を提供する。

好ましくは、カルボマーはカーボポール(CARBOPOL)974Pアクリル酸ポリマーのようなアクリルポリマーであり、そして抗生物質マクロライドはエリスロマイシンおよびクラリスロマイシンから成る群から選択され、好ましくはクラリスロマイシンである。一般に、工程(a)において形成される混合物は約1:10と約5:2の間通常約5:3の比率のクラリスロマイシンおよびアクリルポリマーからなり、そして該混合物は工程(b)において約1.5重量部と約2.5重量部の間の水で湿潤される。最適には、工程(b)の水性溶媒は、有機溶媒を本質的に含まない。

変型において、上記に記載された方法は、工程(d)に先立って、工程(c)において形成されたマクロライド系抗生物質 - カルボマー顆粒を結合剤典型的にはポリビニルピロリドンの水溶液と混合する追加的工程を更に含む。

最適には、反応温度は、約30と約50の間理想的には約40に維持される。該温度は、水ジャケットにより典型的には約20~約40に維持され得る。

別の側面において、本発明は、上記に記載された方法のいずれかにより製造されたところの、クラリスロマイシンおよびカルボマーからなる製薬顆粒を提供する。

別の側面において、本発明は、マクロライド系抗生物質 - カルボマーの製薬顆粒の硬度を増大する方法であって、次の工程即ち

(a) 該顆粒を結合剤、典型的にはポリビニルピロリドンの水溶液と混合し、そして

(b) これらの顆粒を乾燥する

ことからなる上記方法を提供する。

本方法において形成されたクラリスロマイシン - カルボマー顆粒は、味覚遮断および液状投薬形態での使用についての適合性に関して、アルコールまたはアルコール/アセトン混合物を用いて形成されたものに匹敵し得る。

【図面の簡単な説明】

図1は、600リットルのグラル(GRAL)におけるクラリスロマイシン - カーボポール(CARBOPOL)974Pの粒状化についての、粒状化およびジャケット温度の関数としてのヘッドスペース温度のグラフを示す。

図2は、600リットルのグラル(GRAL)におけるクラリスロマイシン - カーボポール(CARBOPOL)974Pの粒状化についての、粒状化時間および回分規模の関数としてのヘッドスペース温度のグラフを示す。

図3は、600リットルのグラル(GRAL)において生成された被覆されていないクラリスロマイシン粒子についての粒度分布の比較並びにPVP粒状化中の微粉の混入の効果を示すグラフである。

図4は、600リットルのグラル(GRAL)において生成された被覆されていないクラリスロマイシン粒子についての篩分け時間の関数としての発生微粉パーセントの比較並びにPVP粒状化中の微粉の混入の効果を示すグラフである。

図5は、600リットルのグラル(GRAL)におけるクラリスロマイシン - カーボポール(CARBOPOL)974Pの粒状化についての、ヘッドスペース温度の関数として

10

20

30

40

50

のエーテル抽出可能物質のグラフを示す。星印(*)は、ヘッドスペース温度が67kgの回分規模についての第1粒状化の終わりにおいて得られたことを指摘する。

図6は、25 / 30 および30 / 35 のジャケット温度を有する1200リットルのグラル(GRAL)におけるクラリスロマイシン-カーボポール(CARBOPOL)974Pの粒状化についての、粒状化時間の関数としてのヘッドスペース温度のグラフを示す。

図7は、図6に示された値の直線関係を示すグラフである。

図8は、25 / 30 のジャケット温度を有する1200リットルのグラル(GRAL)におけるクラリスロマイシン-カーボポール(CARBOPOL)974Pの粒状化についての、粒状化時間の関数としてのヘッドスペース温度のグラフを示す。

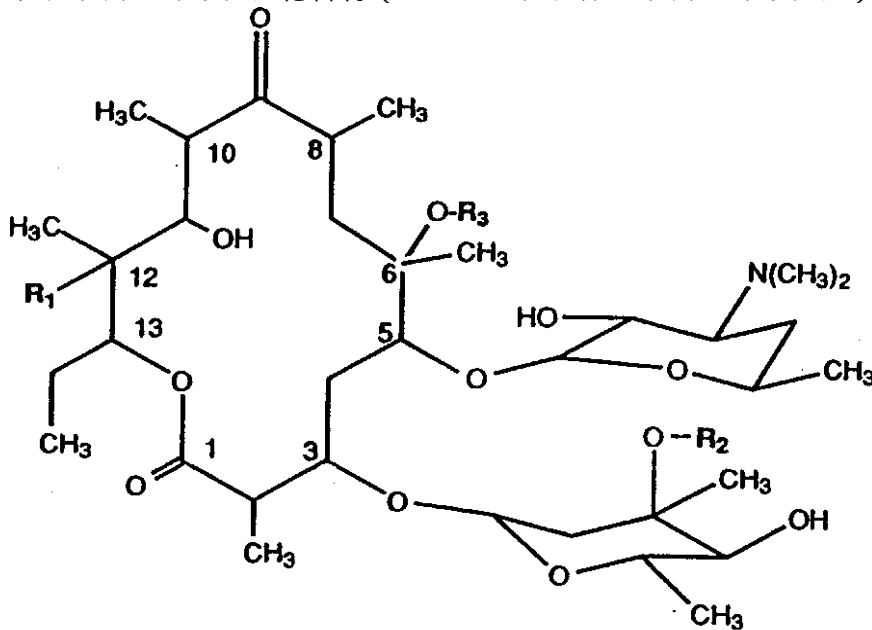
10

詳細な説明

ここにおいて用いられる用語“マクロライド系抗生物質”は、エリスロマイシンA、B、CおよびDにおいて見られるような14員マクロラクトン環および2個のO結合糖分子を有することにより典型的に特徴づけられる化合物を指す。有用なマクロライド系抗生物質は、エリスロマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、キタサマイシン、タイロシン、ロキスロマイシン、ロキタマイシン、オレアンドマイシン、ミオカマイシン、フルリスロマイシン、ロサラマイシン、アジスロマイシンおよびクラリスロマイシンを含むが、しかしそれらに制限されない。

クラリスロマイシン化合物(6-O-メチルエリスロマイシン)は、式

20



30

(I)

[ここで、 R_1 はOHまたはHのいずれかであり、 R_2 は CH_3 またはHのいずれかであり、そして R_3 は CH_3 である。]

により表される1つの小群のマクロライド系抗生物質である。いくつかのタイプのクラリスロマイシンがある。例えば、クラリスロマイシンAは、 R_1 がOHであり、 R_2 が CH_3 でありそして R_3 が CH_3 である式Iの化合物である。クラリスロマイシンBは、 R_1 がHであり、 R_2 が CH_3 でありそして R_3 が CH_3 である式Iの化合物である。クラリスロマイシンCは、 R_1 がOHであり、 R_2 がHでありそして R_3 が CH_3 である式Iの化合物である。クラリスロマイシンDは、 R_1 がOHであり、 R_2 がHでありそして R_3 が CH_3 である式Iの化合物である。特定の形態のクラリスロマイシンまたはマクロライド系抗生物質が本発明の実施にとって必須ではないけれども、クラリスロマイシンAが現在のところ好ましい。

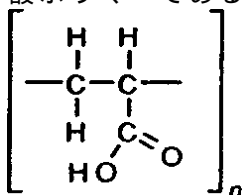
40

本発明の方法は、水単独の存在下でマクロライド系抗生物質(クラリスロマイシンのような)およびカルボマーの粒状化生成物(即ち、“顆粒”)を形成させることを伴う。ここにおいて用いられる用語“顆粒”は、約25%~約90%のマクロライド系抗生物質およ

50

び約10%～約75%のカルボマーからなる物質の組成物に言及する。いかなる特定の理論にも制限されるよう意図されていないけれども、該顆粒は、(i)典型的なマクロライド系抗生物質のアミノ糖基とカルボマーのカルボニル基の間のイオン引力および(ii)カルボマーのゲル特性のような、相互作用により一緒に保持されると信じられる。

本発明において用いられるカルボマーは、高度の架橋および増粘能を有する分枝アクリル酸ポリマーである。それらは、一般式



[ここで、nは約10,000～約60,000である。]を有する。平均当量は76であり、一方分子量はおおよそ3百万である。前溶媒相において、カルボマーは密に巻かれた分子でありそしてその増粘性質は限られている。しかしながら、その比較的高い分子量および広範な樹脂架橋に因り、カルボマーは高粘度ゲルを生じ得る。このゲル化は、最初に水和および部分的巻き戻しの結果として起こると信じられる。分子を更に巻き戻して高粘度溶液を生じせしめるために、有機または無機塩基の適当な塩基でのカルボマーの酸基の中和が必要とされる。

伝統的には、マクロライド系抗生物質/カルボマー顆粒の形成は、最初に所望カルボマーの医薬塩を該カルボマーを溶媒中に分散させそして次いで生じたポリマーを種々のアミンまたは無機塩基で中和することにより生成させることにより達成された(Secard, 1962; Breneckker, 1989; Misek等, 1956)。その代わりに、カルボマー塩の形成が達成され得なかったとき、薬物が固体カルボマーマトリックスゲル中に物理的に捕捉された。この技法において、カルボマー中における薬物の分散後ゲル構造が崩壊し、しかしてこのことがカルボマーマトリックス中における薬物分子の捕捉を導く(Secard, 1962)。上記の両方の技法共、薬物はポリマーが適切な溶媒中に完全に分散された後のみ添加された。

或るマクロライド系抗生物質/カルボマー顆粒、特に被覆されていないクラリスロマイシン顆粒の製造は、薬物およびカルボマーの相互作用が固体状態で起こり得、並びに粒状化用溶媒が添加される時にクラリスロマイシンおよびカルボマーの両方共存在するので幾分独特である。溶媒は、クラリスロマイシンおよびカルボマーの分子間の効果的な相互作用にとって十分な期間にわたって添加される。クラリスロマイシンとカルボマーの間の相互作用は固体状態で起こると予期されるので、乾燥固体としての特定のカルボマーの物理的性質も考慮されるべきであり、何故ならこれらの性質はクラリスロマイシンとのその相互作用において有意的役割を演じるからである。

適当なカルボマーの例は、カーボポール(CARBOPOL)974Pである。上記に挙げた性質を有することに加えて、カーボポール(CARBOPOL)974Pは、その高純度グレードおよび広範な毒性の研究に因り、製薬工業における使用が推奨される。この特定のカルボマーは、その比較的高い分子量(即ち、おおよそ3,000,000の平均MW)および広範な樹脂架橋に因り高粘度ゲルを生じ得る。最初に、このポリマーのゲル化は、水分子による部分的膨潤の結果として起こると信じられている。しかしながら、有機または無機塩基でのこのポリマーの酸基の中和は、粘度およびゲル化の更なる増大を導く。

“粒状化”は、通常、微細粉末を一緒に結合させることによりそれらをだんだん大きい粒子サイズにさせる過程に言及する。本願において、“粒状化”は、マクロライド系薬物およびカルボマーポリマーを一緒にしてだんだん大きい複合体にすることを説明するために同じように用いられる。

マクロライド系抗生物質“顆粒”を形成させる初期過程において、クラリスロマイシンAのようなマクロライド系抗生物質および適当なカルボマーは、適当な混合容器中に乾燥形態と一緒に添加される。混合容器は、所望のマクロライド系抗生物質およびカルボマーを

10

20

30

40

50

混合またはブレンドする装置である。好ましくは、混合装置は、粒状化装置を含む。粒状化装置は、1種またはそれ以上の化合物を粒状形態、典型的には規定のサイズ範囲を有する形態にてブレンドまたは混合する特別な装置である。好ましくは、混合容器はまた、ヘッドスペース温度を測定する手段を備える。ここにおいて用いられる“ヘッドスペース”は、粒状化装置中に含有されている化合物と粒状化装置の蓋の内側の間に存在する空隙を指す。“ヘッドスペース温度”はヘッドスペース中の空気の温度を指し、そして容器内に含有されている混合物の温度の指標となる。ヘッドスペース温度を測定する手段の例は、粒状化装置の蓋を通じてヘッドスペース領域中に挿入され得る温度プローブである。記載されたタイプの粒状化装置は、当業者に周知である。

選ばれる混合容器のタイプは、使用者が混合しようとする薬物およびカルボマーの体積に依存する。例えば、小規模では、薬物およびカルボマーは、ステンレス鋼製ボウルまたは乳鉢中で混合され得る。一層大きい規模では、バターソン-ケレー(Patterson-Kelley) V形ブレンダーのようなV形ブレンダーまたはグレン(Glen)混合機およびホバート(Hobart)混合機のような遊星形混合機が用いられ得る。好ましい混合装置は、グラル(GRAL)装置(Collette Manufacturing Co.)のような高剪断粒状化装置を利用する。

本発明の方法によれば、1:10と5:2の間の比率好ましくは5:2ないし5:3の比率の6-O-メチルエリスロマイシンAおよびカルボマーが、乾燥状態で一緒に混合またはブレンドされる。カルボマーは、適当な温度および水中濃度にてゲル化し得るいかなるアクリル酸ポリマーでもよい。好ましいカルボマーは、カーボポール(CARBOPOL) 974P, NF(B.F. Goodrich Co. から商業的に入手できる)である。

本方法のその次の工程において、混合物は水で好ましくは有機溶媒の不存在下で湿潤され、そして粒状化が起こるのに十分な時間混合される。ここにおいて用いられる用語“有機溶媒”は、当該マクロライド系抗生物質または当該カルボマーのいずれかを溶解することの可能ないかなる有機化合物をも指す。代表的な例は、エタノールまたはイソプロパノールのようなアルコール、エーテルおよびアセトンを含む。用語“本質的に不存在下で”は、水性溶媒がいかなる有機溶媒をも完全に欠くかまたは不純物として微量のみの有機溶媒を含有することを意味する。“本質的に不存在下で”は、マクロライド系抗生物質およびカルボマーの粒状化中有機溶媒の存在を意図せず、また望ましいこともないという意味を含んでいる。

一般に、薬物-カルボマー混合物への水の量を増加することは、薬物-カルボマーの相互作用の効率を増大する。この一層効率的な相互作用は、カルボマーの可撓性を高めることにおける水の役割におよび水性相中の薬物の増大濃度に帰せられる。しかしながら、水濃度を増大することは、究極的には、乾燥するのが困難であるペーストの形成に通じる。かくして、最も好ましい具体的態様においては、1kgの粉末に対して1.5~2.5kgの水が60分にわたって添加され、そして次いで更に30~60分間混合される。

薬物-カルボマー顆粒の形成には、薬物-カルボマーの相互作用に因る熱の発生が伴う。しかしながら、反応の温度を約20と70の間に維持することが望ましい。反応温度は、いかなる適当な手段によっても例えば反応容器の周りの水ジャケットにより制御され得る。反応温度は、いかなる適当な熱センサー手段によっても、例えばヘッドスペースまたは反応混合物中に挿入された温度プローブにより監視され得る。一般に、得られる顆粒の品質は、温度を約70(これを越えるとマクロライド系抗生物質は分解する傾向にある)まで増大させるにつれて増大する。同時に、粒状化過程は、過度冷却により遅延される。かくして、最適温度はいくつかの因子に依存するが、しかし一般に一層良好な粒状化と加工の容易性の間の釣合を伴う。

反応温度を維持する好ましい手段は、容器を取り巻く水ジャケットによる。かくして、温度を監視する好都合な手段は、水ジャケットの入口および出口の温度を監視することによる。無論、これは、混合容器の大きさ、ヘッドスペースの容積および反応混合物から水ジャケットへの典型的な熱伝達損失を考慮に入れた後なされる。例えば、約60~120k

10

20

30

40

50

g 物質の回分規模を有する 600 L のグラル (GRAL) 高剪断粒状化装置において、ヘッドスペースについての好ましい温度は約 30 ~ 35 であり、しかしてこれは約 20 ~ 25 の冷却ジャケット温度ということになる。

顆粒は次いで、例えば乾燥炉または流動床乾燥機において乾燥されそして例えばスウェコ (Sweco) 装置を用いてサイズ分けされる。かかる乾燥装置は、当業者に周知である。小児用懸濁液における使用のためには、40メッシュと80メッシュの間(420~177ミクロン)の粒子サイズを有する顆粒が所望される。40メッシュ篩を通過しない顆粒は、40~80メッシュ粒子の収率を増大させるために粉碎され得る。フィッツミル・コミニューター (Fitz Mill Comminutor) のようなハンマーミルまたは流動空気ミルが、粒子サイズを低減させるのに最も有効である。

一層有効な味覚遮断および更なる加工中無傷のままである能力の増大のために、一層硬い顆粒が所望される。顆粒の硬度は、追加的凝集性を顆粒に付与するのに役立つ結合剤を用いる第2粒状化により増大され得る。適当な結合剤は、デンプン、ゼラチン、およびシュクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜およびラクトースのような糖、並びにアラビアガム、アルギン酸ナトリウム、ヤハズツノマタの抽出物、パンウォー (panwar) ガム、ガッチガム、イサポール (isapol) 殻の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ビーガムおよびカラマツアラボガラクトンのような天然および合成ガムを含む。他の可能な結合剤は、ポリエチレングリコール、エチルセルロース、ロウ、水およびアルコールを含む。水およびアルコールは真の結合剤でないけれども、薬物-カルボマー顆粒に対するそれらの溶媒作用が、粉末化物質の顆粒への変換を助勢し得る。結合剤の好ましいクラスは、ポリビニルピロリジノン (PVP 類) である。特に好ましい結合剤は、ISP Technology Inc. (ニュージャージー州ウェイン) から入手できるポヴィドン (POVIDONE) (PVP K-90) である。結合剤は、乾燥形態で分散された後適切な溶媒で湿潤され、適切な溶媒中の薬物-カルボマー顆粒のスラリーもしくは懸濁液に添加され、または粒状化用溶液中において用いられ得る。好ましい具体的態様において、初期粒状化物を乾燥した後得られた粒子は、蒸留水またはエタノール中の PVP K-90 の溶液を用いてもう一度粒状化され、そして次いで上記に記載されたようにサイズ分けおよび粉碎される。最も好ましい具体的態様においては、蒸留水中の PVP K-90 の 10 ~ 15 % 溶液が第2粒状化のために用いられる。水性粒状化の予期されない結果は、粒状化用溶媒として水の代わりにアルコールが用いられる先行技術の方法により生成される顆粒に比較して増大された硬度の顆粒である。

水性粒状化およびアルコール粒状化において生成された顆粒の相対硬度が、第1表に示されている。相対硬度は、「“タブレット結合剤の評価, パートI: 溶液結合剤”, Powder Technology, 1983, 34, 39~51」において Krycer および Pope により記載されている篩硬度試験を用いて決定された。この技法において、一揃いの篩 (40および80メッシュおよび受皿)、篩振盪機 (型式 No. SS-15, Gilson Sieve Co.) 並びに各々が約16グラムの重さでありかつ同様なサイズである12個のセラミック球が利用された。セラミック球は80メッシュ篩上に置かれ、そして40~80メッシュ顆粒が40メッシュ篩の上面に置かれそして種々の時間間隔の間振盪された。80メッシュ篩を通過する粒子の質量が、顆粒の相対硬度についての有用な情報を与える。

10

20

30

40

第 1 表

アルコール粒状化および水性粒状化において生成された顆粒の相対硬度

篩時間	初期粒状化後の 微粉 %	PVP粒状化後の 微粉 %	アルコール粒状化 後の微粉 %
10	8.1	4.1	10
20	12.4	7.4	14
30	18.3	11	16

上記に記載されたサイズ分け・粉碎方法は、30%までの微粉（80メッシュ篩を通過する粒子）を発生する。所望の40～80メッシュ粒子の収率は、該微粉を蒸留水または蒸留水中のPVPの2～3%溶液でもって再粒状化することにより増大され得る。この再粒状化工程で得られる40～80メッシュ粒子の収率は、典型的には約50%である。

6-O-メチルエリスロマイシンAの水性粒状化により与えられる味覚防護は、顆粒のポリマー被膜により更に高められる。様々なポリマー物質を用いることができ、しかしそれらはエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびセラックを含むが、しかしそれらに制限されない。商品名により一般的に知られている他のポリマーは、Rohm and Haas Companyから入手できるユードラギト（EUDRAGIT）E-100、S-100およびL-100を含む。最も好ましい被膜は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである。

以上のことは次の例により一層十分に理解することができ、しかしかかる例は例示の目的のために与えられており、本発明の範囲を制限するようには意図されていない。

一般的実験処理操作

1. 被覆されていないクラリスロマイシン粒子の一般的製造

a. 第1粒状化：第1粒状化中、クラリスロマイシン粒子を最初にカーボポール（CARBOPOL）974Pと5：3の質量比で15分間混合して、十分な混合を確実にした。次いで、この混合物を蒸留水でもって種々の期間および種々の温度にて粒状化した。粒状化が完了した後、これらの顆粒を流動床乾燥機に移し、そして少なくとも1時間または5%未満の乾燥減量（LOD）値が達成されるまで乾燥した。

b. 第2粒状化：第2粒状化において、乾燥されたクラリスロマイシン-カーボポール（CARBOPOL）974P顆粒を、蒸留水中のポリビニルピロリドン（PVP）の溶液でもって再粒状化した。この粒状化工程の終わりに、この物質を、2%未満のLOD値（下記参照）を達成するまで流動床乾燥機においてもう一度乾燥した。

c. 再粒状化：粉碎および加工の結果生成された微細粒子（即ち、80メッシュ篩を通過する物質の画分）を、粒子サイズを増大して40～80メッシュの被覆されていないクラリスロマイシン粒子の全体的収率を改善するために再粒状化した。この再粒状化過程において、処方の間ずっとPVPの濃度を一定に維持するために、蒸留水が粒状化用溶媒として（別段特記されていなければ）利用された。

2. 加工中の温度制御の測定

75リットル、600リットルおよび1200リットルのグラル（GRAL）において遂行された実験のすべてについて、熱電対（52K/J型温度計、ワシントン州エヴェレットのJohn Fluke Manufacturing）が粒状化用固体の上のヘッドスペース中に挿入されそして定期的に測定が記録された。

10リットルのグラル（GRAL）におけるジャケット温度は、循環水浴を用いて制御さ

10

20

30

40

50

れた。利用され得る循環水の制限容量のため、75リットルのグラル (GRAL) についてのジャケット温度は冷水道水を用いて制御され、しかして入口および出口のジャケット温度の両方が5分間隔にて記録された。600リットルのグラル (GRAL) のジャケット温度は、ハウジング内冷却系を用いて制御された。75リットル、600リットルおよび1200リットルのグラル (GRAL) におけるすべての実験についての混合機および細断機の電力の読みが監視され、そして時間の関数として記録された。

3. 顆粒の硬度試験

各粒状化工程後生成された顆粒の相対硬度が、篩硬度試験 (Krycer および pope, 1983) を用いて調べられた。被覆されていないクラリスロマイシン粒子についての所望粒子サイズ範囲は40~80メッシュの間にあるので、80メッシュ篩を通過する物質の画分の測定が、これらの粒子の相対硬度に関して有用な情報を与える。この技法において、一揃いの篩 (40、80メッシュおよび受皿)、篩振盪機 (型式 No. SS-15, Gilson Sieve Co.)、並びに80メッシュ篩上に置かれた12個のセラミック球 (各球がおおよそ16グラムの重さでありかつすべての球が比較的同様なサイズである) が利用された。40~80メッシュの被覆されていないクラリスロマイシン粒子が40メッシュ篩の上面に置かれ、そして次いで種々の時間間隔の間振盪された。80メッシュ篩を通過する顆粒の質量が計量され、そして記録された。

4. 分析検定

a. HPLC 検定:

この技法は、両方の粒状化工程が完了された後のクラリスロマイシンの濃度を定量するために利用された。用いられた検定技法は、標準化された文献的方法である。

b. 赤外 (IR) 技法:

この分析方法は、粒状化用溶媒として水がアルコールに対して置き換えられるときに生じ得る構造変化を調べそして比較するために用いられた。粒状化の種々の段階における顆粒のIR図形が、各成分およびアルコール粒状化により得られた顆粒のそれと比較された。各サンプルの定性調査が、臭化カリウムペレットを用いての赤外分光光度計を用いて行われた。

c. X線粉末回折測定:

種々のサンプルの定性X線粉末回折測定が、室温にて動作しかつ各2 散乱角にて25点測定するニコレット (Nicoret) X線回折計 (ソフトウェアバージョン2.41を備えた型式I2であるマイクロ-ヴァックス (Micro-Vax) コンピューターシステム, Siemens Analytical X-ray Distributors) を用いて行われた。

d. エーテル抽出分の分析:

この検定は、主として、各粒状化工程後の遊離クラリスロマイシンの濃度を評価するために利用された。このエーテル抽出分の分析は、カーボポール (CARBOPOL) 947P およびPVPがエーテルに完全に不溶であり、一方クラリスロマイシン分子は非常に高いエーテル溶解性を有するという単純な原理に基づいて開発された。粒状化過程中的クラリスロマイシンおよびカーボポール (CARBOPOL) 947Pの分子間の相互作用の結果として、クラリスロマイシン-カーボポール (CARBOPOL) 947P粒子はエーテルに不溶のままになる。エーテル中のこれらの顆粒の混合物の濾過はクラリスロマイシン-カーボポール (CARBOPOL) 947Pまたはクラリスロマイシン-カーボポール (CARBOPOL) 947P-PVPの粒子の捕捉に通じる一方、遊離クラリスロマイシンは溶液中に残存しそして濾過溶液の溶媒部分が蒸発される時回収される。詳細な処理操作は、4/07/92に発行された「スタンダード・コントロール・プロシージャ (Standard Control Procedure) (SCP), リスト番号31043」(Abbott Labs) に見られ得る。

e. 乾燥減量:

2種の重量測定技法即ち60 における真空炉技法および110 におけるコンピュータック (Comptrac) 技法が、種々の粒状化段階における水の濃度を確証するため

10

20

30

40

50

に利用された。

f. 溶解：

水性粒状化でもって生成された被覆されていないクラリスロマイシン粒子についての溶解速度が、現行（即ち、アルコール粒状化）の被覆されていない粒子と比較された。検定するために利用された H P L C 処理操作は、上記に記載されている。

例 1

10 リットルの グラル (G R A L) における クラリスロマイシン / カーボポール (C A R B O P O L) 9 7 4 P 顆粒の形成

A. 第 1 粒状化：

第 1 粒状化過程（クラリスロマイシンおよびカルボマーの）に影響を及ぼし得る種々の変数を調べるために、予備実験が計画された。水性粒状化法を調べるために、多数のレベルの要因計画が利用された。これらの系列の実験において、625 グラムのクラリスロマイシンおよび 375 グラムのカーボポール (C A R B O P O L) 9 7 4 P (5 : 3 w / w) が専ら用いられた。粒状化用溶媒は、100% 水であった。ジャケット温度、水添加速度および添加水の総量の効果が、この研究において調べられた変数であった。粒状化に対するこれらの変数の効果は、

(1) 流動化の容易性および (2) エーテル抽出可能物質（即ち、クラリスロマイシン）の % を決定することにより測定された。第 2 表は、10 リットルの グラル (G R A L) において行われたすべての実験の要約を示す。

1. ジャケット温度の効果：

第 2 表に指摘されているように、比較的少量の水（即ち、1.6 kg 水 / 1.0 kg 粉末）において、ジャケット温度は顆粒の流動化の容易性に有意には影響せず、またジャケット温度の 12 の変化は所与の粒状化時間についての最終生成物の品質（即ち、エーテル抽出分の分析により測定されるようなクラリスロマイシンとカーボポール (C A R B O P O L) 974 P の間の相互作用の程度）に影響を及ぼさなかった。しかしながら、比較的低温度における粒状化は、比較的流動性の物質の形成をもたらす傾向にあった（ゲルの形成が比較的有効的に遅延されたので）。比較的高濃度の水（即ち、2.0 kg 水 / 1.0 kg 粉末）において、ジャケット温度を増大することは、形成される粒子の品質（即ち、流動化の容易性に関して）を改善すると共に、測定されたエーテル抽出分の濃度を低減した。

。

10

20

30

第 2 表

実験 番号	ジャケット 温度 (°C)	添加水 (k g)	粒状化時間 (分)	外観/ 乾燥法	LOD %	エーテル 抽出可能 物質%
1	0	1.61	60	易流動化	1.0	14.0
2	0	1.61	120	易流動化	1.2	9.0
3	0	2.0	60	ペースト/ 棚乾燥	—	—
4	0	2.5	60	ペースト/ 棚乾燥	—	—
5	12	1.61	60	易流動化	2.1	15.0
6	12	1.61	120	易流動化	1.0	7.0
7	12	2.0	60	過湿潤/ 流動化	0.9	8.0
8	12	2.5	60	過湿潤/ 流動化	1.1	1.6
9	12	2.5	120	ペースト/ 棚乾燥	—	—
10	0	2.0	60 + 60	易流動化	0.9	2.5
11	12	1.6	60 + 30	易流動化	3.3	3.7
12	12	1.6	60 + 60	易流動化	2.8	1.8
13	12	1.61	60 + 60	易流動化	0.9	1.1
14	12	1.8	60 + 30	易流動化	4.5	6.1
15	12	1.8	60 + 60	易流動化	2.6	5.7
16	12	2.0	60 + 60	過湿潤/ 流動化	1.0	1.3

2. 水の量 :

やはり第 2 表に示されているように、同じ粒状化時間について所与の温度において添加水の量を増加することはペーストの形成に通じるが、しかしエーテル抽出分の値を改善する(即ち、低下する)。例えば、12 のジャケット温度において、水の濃度を増大することは、15% (1.6 kg 水について、実験番号 5 参照) から 10% 未満 (2.5 kg 水について、実験番号 8 参照) へのエーテル抽出分の値の低減をもたらした。かくして、水の量を増加することはクラリスロマイシンおよびカーボポール (CARBOPOL) 97

10

20

30

40

50

4 P の分子間の相互作用の効率を改善した、と思える。ポリマーと薬物の間のかかる一層効果的相互作用は、ポリマーの可撓性を高めることにおける水の役割（ガラス転移温度が低減されるので）におよびまた溶液相中のクラリスロマイシンの濃度の増大に帰せられ得る。しかしながら、水の濃度を増大することは一層広範なゲル化に通じ、流動化傾向を低減するという不利を有する。

3. 粒状化時間：

粒状化時間を増大することは、上記の第2表に示されているように、同じジャケット温度および水含有率についてエーテル抽出分の値を低下することになる。しかしながら、水が粒状化の最初の1時間にわたって添加されそして次いでこの物質が更なる期間粒状化するようにされた場合、エーテル抽出分の値は更に改善された。例えば、エーテル抽出分の値は、水が2時間にわたって連続的に添加されたときの7.0%のエーテル抽出分の値（実験番号6参照）に比べて、水が最初の1時間にわたって添加されそして次いで当該物質が更に1時間粒状化されたとき2%未満に低減された（実験番号12および13参照）。粒状化の最初の1時間にわたっての水の添加は、後半段階（即ち、後半の1時間）の間、クラリスロマイシンおよびカーボポール（CARBOPOL）974Pの分子間の相互作用のために水を利用できる水総濃度にした。

B. 第2粒状化：

粒子の第2粒状化は、15 に設定されたジャケット温度でもって行われた。蒸留水またはアルコール中のPVPの13.9%溶液が粒状化用溶媒として用いられ、そして当該物質は1時間粒状化された。第3表は、13.9%濃度のPVP水溶液が粒状化用溶媒として用いられた5つの粒状化のエーテル抽出の結果を示す。この表に示されているように、被覆されていないクラリスロマイシン粒子は、第1粒状化工程後に形成された顆粒に比べて、一層低いエーテル抽出分の値を示す。例えば、第1粒状化後得られた6.1%および5.7%のエーテル抽出分の値は、PVP粒状化後それぞれ2.6%および1.8%に低減された。独立的研究により、PVP溶液でもっての粒状化は顆粒の外表面におけるPVPの沈着、従って一層低いエーテル抽出分の結果と十分に一致してPVPによる或る量の薬物マスキングをもたらすことが示されている（CMRレポート（Report）No. 93276）。

水性のクラリスロマイシンおよびカーボポール（CARBOPOL）974P粒状化並びに水性PVP粒状化は、75リットル、600リットルおよび1200リットルのグラル（GRAL）高剪断粒状化装置へと首尾よくスケールアップされた。被覆されていない粒子は、アルコール粒状化でもって生成された現行の被覆されていない粒子と同様な物理的および化学的特性を示した。水性粒状化法には、さらに取扱いおよび運搬を容易にするという利点があった。2つのタイプの粉砕機即ちコミル（Comil）およびフルイド・エア・ミル（Fluid Air Mill）の評価は、剪断粉砕作用を有するコミル（Comil）が水性粒状化により生成される被覆されていない粒子のサイズを低減するのに有効でなかったことを示した。

例2

600リットルのグラル（GRAL）におけるクラリスロマイシン/カーボポール（CARBOPOL）974P顆粒の形成

A. 第1粒状化：

600Lのグラル（GRAL）混合装置に、6-O-メチルエリスロマイシンA（50kg）およびカーボポール（CARBOPOL）974P（B. F. Goodrich Co.）（30kg）を添加した。グラル（GRAL）のジャケット入口温度を20 に設定し、そして出口温度を25 に設定した。混合機を低に設定し、粒状化装置を低に設定し、そして混合物を15分間ブレンドした。混合機および粒状化装置を低に設定し、そして蒸留水（128.4kg）をグラル（GRAL）の液体添加口を通じて60分にわたって添加した。グラル（GRAL）を開放し、側面から付着物をこすり落とし、そして次いで粒状化を更に60分間続行した。

グラル（GRAL）の排出シュートを開放し、そして内容物を速やかに乾燥ボウル中に排

10

20

30

40

50

出した。乾燥ボウルはエアロマチック (Aeromatic) 流動床乾燥機中に設置されており、そして70の出口空気温度が達成されるまで粒状化物を乾燥し(入口空気温度90, 空気流量4500CFM)、そしてその後乾燥を更に15分間続行しそして次いで15分の冷却サイクルを行った。次いで、流動空気ミル(逆転速度2500rpm, 供給スクリー30rpm)を用いて粒状化物を0.625インチ穴帯を通じて粉碎し、そして上記に記載されたように再乾燥した。次いで、乾燥された顆粒を、流動空気ミルにおいて0.028インチサイズ帯を通じて粉碎した(正転速度3000rpm, 供給速度30rpm)。

B. 第2粒状化:

粉碎された顆粒を600Lのグラル(GRAL)混合装置中に入れ、グラル(GRAL)のジャケット入口温度を20に設定し、そして出口温度を25に設定した。混合機および粒状化装置を低に設定し、そして蒸留水中のPVP K-90の15%溶液(46kg)をグラル(GRAL)の液体添加口を通じて60分にわたって添加した。

次いで、乾燥された粒状化物を、スウェコ(Sweco)篩装置を用いて30、40および80メッシュの篩で篩分けした。40~80メッシュの顆粒および80メッシュより小さい顆粒を集め、そして過大サイズの物質を減らすために30メッシュより大きい顆粒から40メッシュまでの顆粒を流動空気ミル(0.156インチ帯, 2700rpm, スクリュー供給装置30rpm)において粉碎した。次いで、粉碎された顆粒を上記に記載されたように篩分けし、そして40~80メッシュ顆粒を上記で得られたものと一緒にした。

次いで、上記の過程を更に4つの50kgロットの6-O-メチルエリスロマイシンAについて繰り返した。5つの実験のすべてからの40~80メッシュ顆粒を一緒にして、291.9kgの40~80メッシュ顆粒および111.9kgの微粉(80メッシュより小さい顆粒)が得られた。

C. 微粉の再粒状化:

工程Bからの微粉(80メッシュより小さい顆粒)を600Lのグラル(GRAL)混合装置中に入れ、グラル(GRAL)のジャケット入口温度を20に設定し、そして出口温度を25に設定した。混合機および粒状化装置を低に設定し、そして蒸留水(60kg)をグラル(GRAL)の液体添加口を通じて60分にわたって添加した。次いで、再粒状化物質を、上記の例1の工程Bに記載されているようにグラル(GRAL)から排出しそして流動床乾燥機において乾燥した。次いで、乾燥された再粒状化物質をスウェコ(Sweco)篩装置を用いて30、40および80メッシュの篩で篩分けして、70.9kgの40~80メッシュ顆粒および38.9kgの80メッシュより小さい顆粒が得られた。例1および2の両方からの40~80メッシュの6-O-メチルエリスロマイシン顆粒の総収量は、362.8kg(理論量の83%の収率を成す)であった。

例3

600リットルのグラル(GRAL)におけるクラリスロマイシン/カーボポール(CARBOPOL)974P顆粒の形成

A. 第1粒状化:

600リットルのグラル(GRAL)における粒状化パラメーターもまた、66.7kgおよび80kgの製造回分規模でもって研究された。各成分の量は、利用された回分規模に従って線形的に増加された。図1は、66.7kgの回分規模を用いる種々のクラリスロマイシンおよびカーボポール(CARBOPOL)947P粒状化実験についての、粒状化時間の関数としてのヘッドスペース温度を示す。10リットルおよび75リットルのグラル(GRAL)の研究からの結果に基づいて、最初に12°/14の入口/出口ジャケット温度が利用された。しかしながら、第1粒状化についてのヘッドスペース温度の比較は、75リットルのグラル(GRAL)において行われた同様な粒状化実験(データは示されていない)に比べて、幾分低い値を示した。600リットルのグラル(GRAL)および比較的小さい相対回分規模における顆粒の比較的効率的な混合が、観測された低ヘッドスペース温度の原因であり得る。更に、600リットルのグラル(GRAL)にお

10

20

30

40

50

けるジャケット温度を制御するために利用された冷却系は負フィードバック機構に基づいて動作し、従って出口の温度を増大させ得る加工中に発生される熱は入口温度が自動的に低下することにより相殺される。比較的初期の研究に基づくと、ヘッドスペース温度がクラリスロマイシンおよびカーボポール(CARBOPOL)947Pの分子間の相互作用の程度に関しての情報を間接的に与えるということが示され、かくして所望のヘッドスペース温度を得るためにジャケット温度の調節が必要であると考えられた。入口/出口ジャケット温度を20°/25に増大することは、クラリスロマイシンおよびカーボポール(CARBOPOL)947Pの分子間の効果的な相互作用にとって要求される30より高いヘッドスペース温度が達成される必要温度を与えた。第9表は、種々のクラリスロマイシンおよびカーボポール(CARBOPOL)947P粒状化についてのエーテル抽出分およびLODの試験の結果を示す。これらの結果から、ジャケット温度を20°/25に増大することは、ヘッドスペース温度の観測された増大(図1)と十分に一致してエーテル抽出分の値の低減に通じる。75リットルと600リットルのグラル(GRAL)の間のヘッドスペース温度の比較は、66.7kgの回分について600リットルのグラル(GRAL)においてはるかに小さい熱蓄積濃度を示し、粒状化の後半段階中の温度増大はわずかに数度に限られた。

図2は、それぞれ66.7kgおよび80kgの回分規模でもっての2つの異なる粒状化実験(20°/25のジャケット温度にて)についてのヘッドスペース温度の比較を示す。予期されたように、大きい方の回分規模は、比較的高い測定ヘッドスペース温度になった。80kgの回分規模でもって得られた比較的低いエーテル抽出分の値(下記の第3表に示されている)は、観測された比較的高いヘッドスペース温度と十分に一致している。

第3表

ロット 番号	回分規模 (kg)	粒状化時間 (分)	LOD %	エーテル抽出可能物質 %
R2	66.67	60+30	2.3	7.5, 7.6
R3	66.67	60+60	5.0	4.6, 4.6
R4	80.0	60+30	1.4	4.4
R5	80.0	60+60	1.2	1.8

B. 第2粒状化:

クラリスロマイシン粒子の第2粒状化を、下記の第4表に示されているような種々のジャケット温度にて1時間にわたって行った。ジャケット温度を増大することは、PVP粒状化工程に有意的影響を及ぼさなかった。

第 4 表

第2粒状化 ロット番号	設定ジャケット温度 入口/出口 (°C)	第1粒状化 ロット番号	LOD %	エーテル抽出 可能物質%
R 1	1 2 / 1 4	R 1	1 . 2	2 . 5
R 2	1 5 / 1 8	R 2	0 . 8	1 . 4
R 3	1 5 / 2 0	R 3	0 . 7	0 . 9
R 4	2 0 / 2 5	R 4	0 . 6	1 . 2

10

C . 微粉の混入でもっての第 2 粒状化 :

加工時間を最小にするために、再粒状化工程を省く手段として、第 2 P V P 粒状化への微粉の混入の効果の評価が試みられた。2 種の異なる濃度の微粉が P V P 粒状化工程に混入される実験が行われた。図 3 では、スウェコ (S w e c o) 装置を用いて顆粒がサイズ分けされた後に、無充填の被覆されていないクラリスロマイシン粒子でもってのこれらの粒状化試行についての粒度分布を比較する。このグラフに示されているように、8 0 メッシュ篩上に保留された被覆されていない粒子の濃度 (即ち、収率) における有意的改善は観測されなかった。しかしながら、かかる水性粒状化に混入される微粉の濃度を増大することは、当初に混入された微粉の濃度に対してほとんど直線関係にて発生微粉パーセントの増大をもたらすことが示された。この結果は、第 2 粒状化に微粉を混入することは 4 0 ~ 8 0 メッシュの発生粒子の収率を低減することを示唆している。

20

図 4 は、種々の水性粒状化およびアルコール粒状化についての顆粒の硬度試験の結果を示す。種々の粒状化についての発生微粉パーセントの比較は、アルコールを用いて粒状化された同様な被覆されていない粒子に比べて、被覆されていない粒子が水性粒状化により生成されたときの比較的硬い粒子 (混入された微粉の有無に関係なく) を示す。2 つの異なるアルコール粒状化、無充填物質 (P V P 粒状化後)、および 4 0 ~ 8 0 メッシュサイズの再粒状化粒子でもっての無充填顆粒の配合物の比較は、有意的変化を示さなかった。かくして、いったん 4 0 ~ 8 0 メッシュ粒子が形成されると、それらは硬度または強度において有意的には変動しない、と思える。

30

D . 再粒状化 :

2 0 ° / 2 5 の入口 / 出口ジャケット温度でもって 1 k g / 分の速度にて蒸留水および 3 % P V P 溶液を用いて、微粉の再粒状化が行われた。2 種の異なる粒状化用溶液を用いての再粒状化実験の比較は同様な濃度の 4 0 ~ 8 0 メッシュ粒子をもたらし、しかしてこれは P V P の存在に因る収率の有意的改善はないことを示唆している。両方の再粒状化実験後の 4 0 ~ 8 0 メッシュ粒子のパーセントは、約 5 5 % であると算出された。

例 4

1 2 0 0 リットルのグラル (G R A L) におけるクラリスロマイシン / カーボポール (C A R B O P O L) 9 7 4 P 顆粒の形成

40

2 0 / 2 5 の入口 / 出口ジャケット温度でもって 1 2 0 0 リットルのグラル (G R A L) における単一実験の粒状化実験が、本質的に例 3 のように行われた。物質は適切に加工されたが、しかし第 2 粒状化実験 (即ち、P V P 粒状化) 後の報告されたエーテル抽出分の値は 1 . 0 % のプロセス制御を越えていた (即ち、1 . 6 %) 。6 0 0 グラル (G R A L) における以前の研究に基づく、粒状化実験中測定されたエーテル抽出分の値とヘッドスペース温度の間の直接的関係が示され、即ち、第 1 粒状化中の一層高いヘッドスペース温度は一般に一層低いエーテル抽出分の結果に通じる (図 5) 。これらの発見に基づいてそして 1 2 0 0 グラル (G R A L) において行われる粒状化についてのエーテル抽出分の値を改善するために、2 5 / 3 0 および 3 0 / 3 5 の一層高い予備設定ジャケット温度を用いる 2 つの追加的実験の実験が行われた。図 6 は、1 2 0 0 リットルのグ

50

ラル (GRAL) において行われた両方の第1粒状化実験についての、時間の関数としてのヘッドスペース温度を示す。この図に示されているように、ヘッドスペース温度は水添加工程中わずかに増大し、そして水のすべてが添加された後 (即ち、粒状化の後半の1時間中) 速い増大が続く。第1粒状化の後半の1時間中のヘッドスペース温度のデータの最小二乗適合は粒状化時間との直線関係を示し、即ち、一層高いジャケット温度にて行われた実験について比較的高い傾きが算出された (図7)。しかしながら、第1粒状化後の測定エーテル抽出分の値の比較は、いったんジャケット温度が20 / 25 より高く増大されると有意的差を示さなかった。その代わりに、PVP粒状化後の測定エーテル抽出分は、一層高いジャケット温度の設定でもっての粒状化実験についてわずかに一層低い値を示した。かくして、600リットルのグラル (GRAL) におけるPVP粒状化中のエーテル抽出分の値の低減はジャケット温度により有意的には影響されないけれども、この後半の粒状化工程中ジャケットの温度を増大することは1200リットルのグラル (GRAL) において幾分一層低いエーテル抽出分の値に通じ得る、と思える。一層高いジャケット温度の設定の効果を評価するために、1200リットルのグラル (GRAL) における2つの追加的粒状化が行われた (第5表に示されている)。

第5表

粒状化	ジャケット温度 入口 / 出口 (°C)	エーテル抽出可能物質 %
第1粒状化		
実験1	25 / 30	1.1
実験2	30 / 35	1.1
第2粒状化		
実験3	25 / 30	0.9
実験4	30 / 35	0.4

図8は、25 / 30 の同じジャケット温度にて遂行された3つの異なる“第1”粒状化実験についての、粒状化時間の関数としてのヘッドスペース温度についての良好な再現性を示す。第1および第2粒状化後得られたエーテル抽出分の値は下記の第6表に示されており、しかしてこれらの値は第2粒状化後の所要限度を満たす (特定のエーテル抽出分限度は、第1粒状化後については要求されない)。かくして、この結果に基づくと、1200リットルのグラル (GRAL) 粒状化についての入口 / 出口のジャケット温度の設定を第1粒状化工程について25 / 30 にそして第2粒状化工程について30 / 35 に修正することが望ましい。

第 6 表

粒 状 化	ジャケット温度 入口/出口 (°C)	エーテル抽出可能物質 %
第 1 粒 状 化		
実験 1	25/30	2.9, 5.2, 3.7 (3.9) *
実験 2	25/30	5.1, 4.8, 3.7 (4.5) *
第 2 粒 状 化		
実験 3	30/35	0.3, 0.6, (0.4) *
実験 4	30/35	0.2, 0.4, 0.4 (0.3) *

10

【 図 1 】

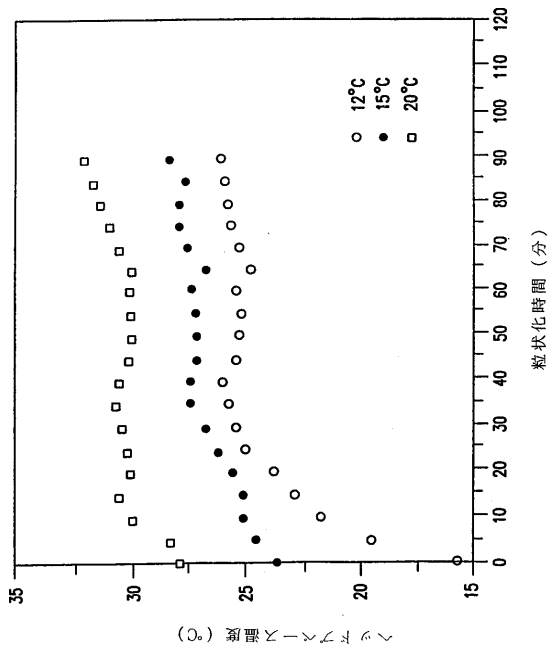


FIG.1

【 図 2 】

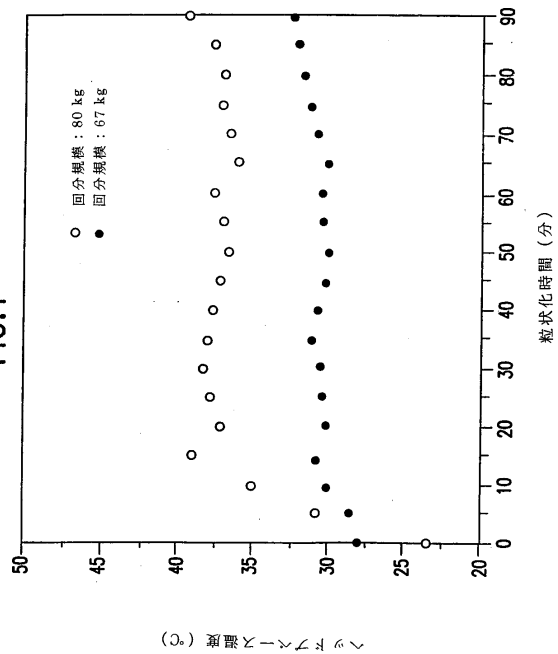


FIG.2

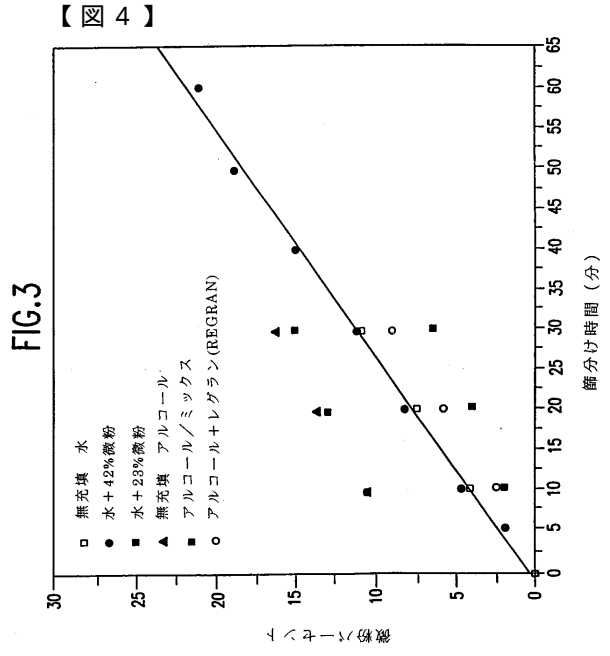
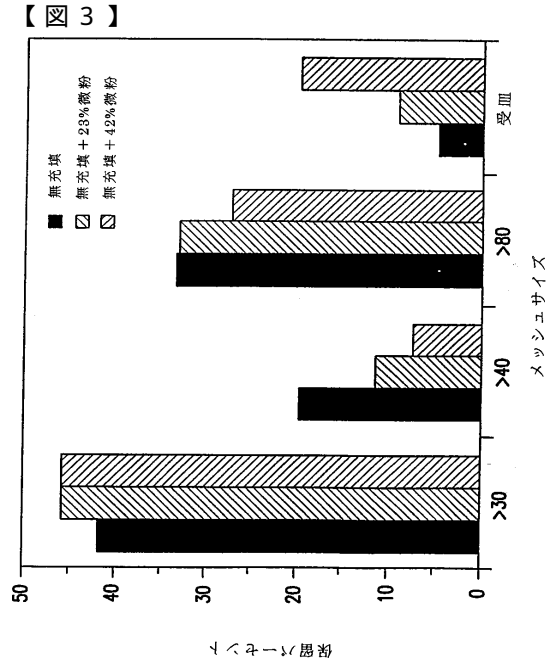


FIG.3

FIG.4

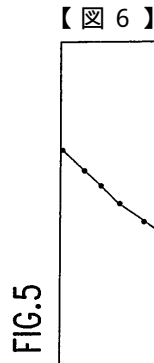
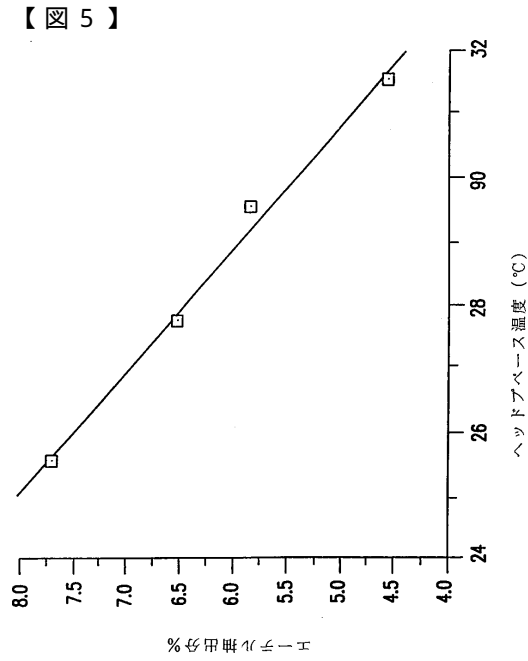


FIG.5

FIG.6

ヘッドスペース温度 (°C)

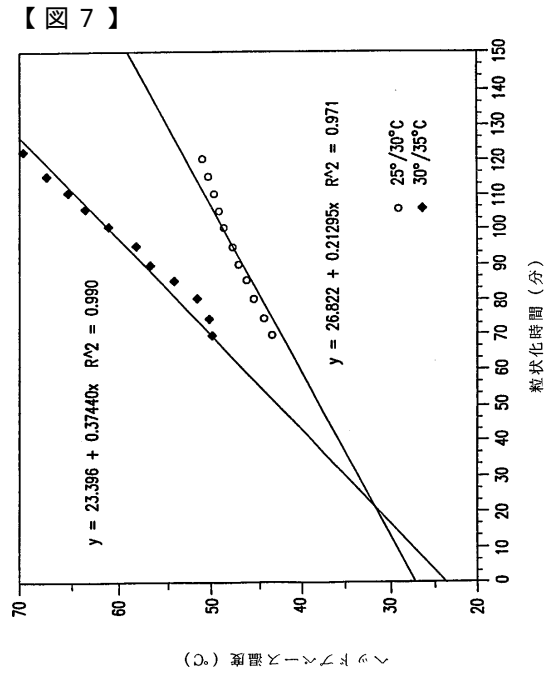


FIG.7

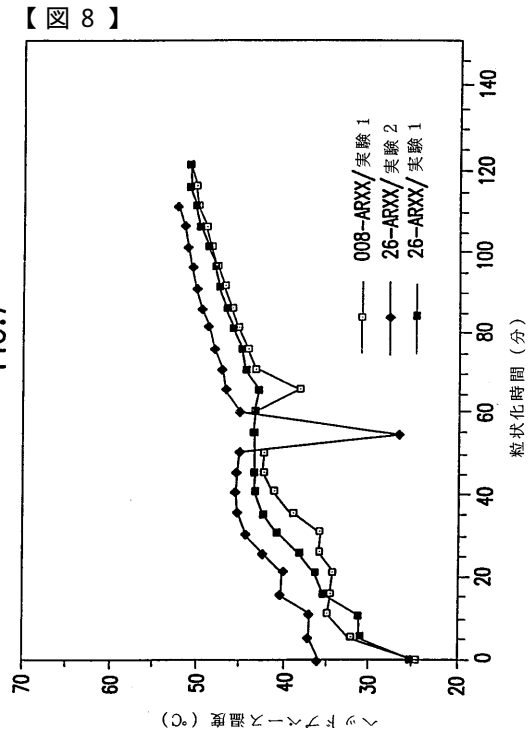


FIG.8

フロントページの続き

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 サレキ - ゲルハルト , アジタ

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、バージニア・アベニュー・1113

(72)発明者 ケスケ , アーネスト・アール

アメリカ合衆国、イリノイ・60087、ウオーケガン、ロングビュー・ロード・823

審査官 淵野 留香

(56)参考文献 特開平02 - 000104 (JP, A)

特開昭63 - 310832 (JP, A)

LU, M.F. et al., A Polymer Carrier System for Taste Masking of Macrolide Antibiotics,
Pharmaceutical Research, 1991年 6月, Vol.8/No.6, p.706-712

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 ~ 31/80

A61K 9/16, 47/32

CAPLUS(STN)

MEDLINE(STN)

BIOSIS(STN)

EMBASE(STN)

WPIDS(STN)