

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 11 月 8 日 (08.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/126039 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/7048 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
 A61K 9/16 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
 A61K 9/20 (2006.01) A61P 33/00 (2006.01)
 A61K 47/32 (2006.01) A61P 33/02 (2006.01)

(74) 代理人: 吉谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府
大阪市北区堂島 2 T 目 1 番 3 1 号 O R I X 堂島ビル
3 階 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/059144

(22) 国際出願日: 2007 年 4 月 27 日 (27.04.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権子ータ:
特願 2006-125693 2006 年 4 月 28 日 (28.04.2006) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義
製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 T 目 1 番 8 号
Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田 達守
(YOSHIDA, Tatsumori) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼
崎市杭瀬寺島 2 T 目 1 番 3 号 塩野義製薬株式会
社内 Hyogo (JP). 船木 健至 (FUNAKI, Takeshi) [JP/JP];
〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島 2 T 目 1 番 3 号
塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 小林 百合絵
(KOBAYASHI, Yurie) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼
崎市杭瀬寺島 2 T 目 1 番 3 号 塩野義製薬株式会
社内 Hyogo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), -X- ラシ T (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

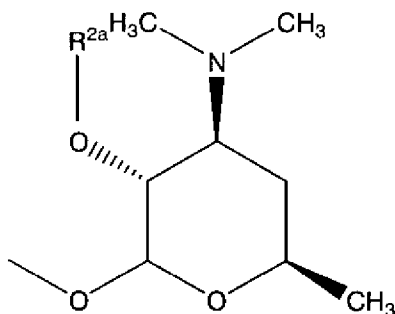
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COATED MACROLIDE ANTIBIOTIC PREPARATION

(54) 発明の名称: マクロライド系抗生物質の被覆製剤



(I)

(57) Abstract: Disclosed is a coated macrolide
antibiotic preparation which comprises a
macrolide antibiotic having a group represented
by the partial structural formula (I): [wherein R^{2a}
represents a hydrogen atom or a protecting group
for a hydroxyl group] or a pharmaceutically
acceptable salt thereof or a hydrate of the
antibiotic or the salt, and which is coated with
a coating agent comprising mainly a polyvinyl
alcohol or a polyvinyl alcohol copolymer.(57) 要約: 下記部分構造式 (I): (式
中、R^{2a}は、水素原子または水酸基の保護
基を表す。)で示される基を有するマクロ
ライド系抗生物質、その製薬上許容される
塩、またはそれらの水和物を含有し、ポリ
ビニルアルコールまたはポリビニルアルコー

ル共重合体を主成分とする被覆剤で被覆されていることを特徴とする、マクロライド系抗生物質の被覆製剤。

WO 2007/126039 A1

明 細 書

マクロライド系抗生物質の被覆製剤

技術分野

[0001] 本発明は、細菌、マイコプラズマ、真菌（カビ）、原虫などによる各種感染症の治療に有効な、マクロライド系抗生物質の安定化被覆製剤に関する。

背景技術

[0002] マクロライド系抗生物質は、哺乳動物、魚類および鳥類における細菌、マイコプラズマ、真菌（カビ）、原虫などによる広範囲の各種感染症の治療に有用であることが知られている。代表的なマクロライド系抗生物質としてエリスロマイシン（特許文献1、2）が、その特徴的な抗菌力および良好な組織移行性、そして少ない副作用などの長所を有することから臨床上有用な抗生物質として長年使用されてきている。その後、種々のマクロライド系抗生物質が、上市されたり、臨床開発中であったり研究開発中である。そのようなマクロライド系抗生物質としては、14～16員環のマクロライド系抗生物質、例えば、エリスロマイシン（特許文献1、2）、オレアンドマイシン（特許文献3、4）、クラリスロマイシン（特許文献5）、ロキシスロマイシン（特許文献6）、アジスロマイシン（特許文献7）、ジリスロマイシン（特許文献8）、テリスロマイシン（特許文献9）、セスロマイシン（特許文献10）、フルリスロマイシンエチルサクシネート（特許文献11）、後記する化合物II（特許文献12、13）、L-701677（特許文献14）、マイシナミシン（非特許文献1）、その他の数多くの誘導体が知られている。

[0003] また、ポリビニルアルコールおよび／またはその誘導体の存在下で、少なくとも1種の重合性ビニル単量体を重合または共重合した重合体または共重合体を主体とする硬カプセルを使用することにより、従来の硬カプセルでは充填できなかった難溶性薬効成分溶解用溶剤（ポリエチレングリコール等）を充填することのできる硬カプセルが知られている（特許文献15）。しかしながら、この特許文献15に開示された発明は、ポリビニルアルコール共重合体を硬カプセルの剤皮成分として使用するものであり、ポリビニルアルコール共重合体を主薬あるいはそれを含有する固形物の被覆剤として使用するものではない。

[0004] さらにまた、ポリビニルアルコール共重合体を主成分とする医薬、動物薬、農薬、肥料、食品等のコーティング剤として有用な樹脂組成物が知られている(特許文献16)。この特許文献16に記載された発明では、被覆すべき対象としての医薬が記載されているが、マクロライド系抗生物質製剤の安定化については何も具体的に記載されていない。ましてや、後記する特定の基を有するマクロライド系抗生物質の長期保存安定性についての記載も示唆もされていない。

[0005] これまで、これらの公知マクロライド系抗生物質の製剤については、経口投与用あるいは非経口投与用の種々の剤型が開発され、使用されてきている。しかしこれらのマクロライド系抗生物質製剤を長期間、保存した場合、製剤中に主薬の分解が認められることがあり、必ずしも満足すべき安定性とはいえなかった。また、安定性の向上を図るために、その製剤化に際して、安定¹⁴剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、被覆剤等の添加剤を多量に使用した場合には、製造される経口用製剤は一般に大きな剤型となるきらいがあり、老人、小児等の患者にとって服用しがたいれづ欠点があった。

[0006] これらのマクロライド系抗生物質の公知製剤として、ポリビニルアルコールまたはその共重合体をマクロライド系抗生物質あるいはそれを含有する素錠、素顆粒などの被覆剤として用いた、安定¹⁴被覆製剤に関する先行技術はこれまでに知られていなかった。

[0007] 特許文献1:US2653899

特許文献2:US2823203

特許文献3:US2757123

特許文献4:US2842481

特許文献5:US4331803

特許文献6:US4349545

特許文献7:US4517359

特許文献8:EP511799

特許文献9:US5635485

特許文献10:US5866549

特許文献11:EP56291

特許文献12:WO2 003／ 097659 A1

特許文献13:WO2 005／ 081821 A2

非特許文献1:J. Antibiot 45(1), 1 (1992)

特許文献14:EP508699

特許文献15:WO2002／17848

特許文献16:WO2005／ 019286

発明の開示

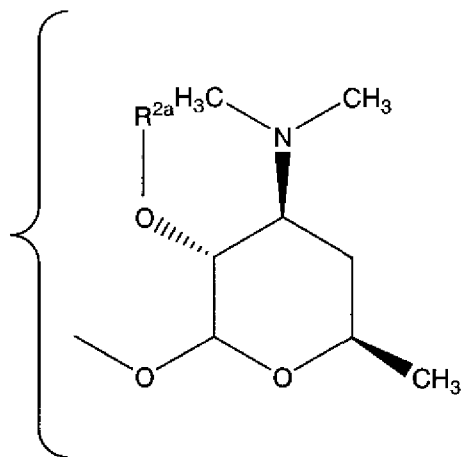
発明が解決しようとする課題

[0008] 前記実情に鑑み、当該分野では、長期間保存に耐え得るマクロライド系抗生物質、特に13～16員環系マクロライド系抗生物質製剤の安定^{イロ}製剤の開発が切望されている。特に錠剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤等の固形製剤の安定性の改善が要望されている。

課題を解決するための手段

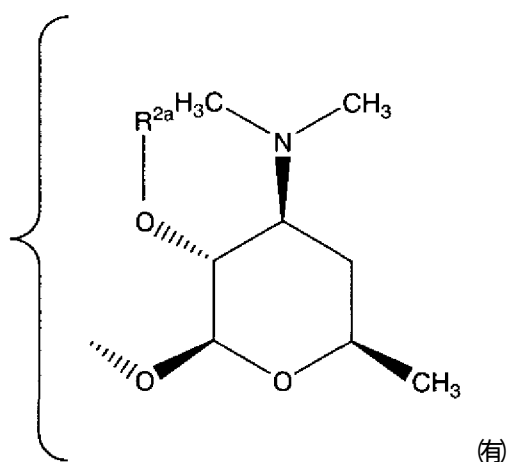
[0009] そこで、マクロライド系抗生物質製剤の安定^{イロ}について種々、検討した結果、次式：

[化1]



(式中、R^九は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)、好ましくは次式：

[イロ2]

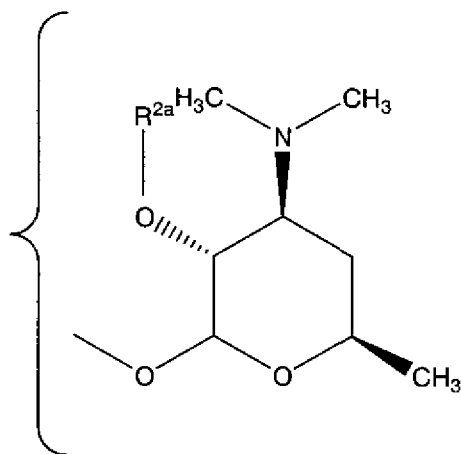


で示される部分構造式を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物、あるいはそれらを含む固形物を、ポリビニルアルコール (PVA) またはポリビニルアルコール共重合体を主成分とする被覆剤を用いて被覆することにより、安定化されたマクロライド系抗生物質の被覆製剤が得られることを知見し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、

項1. 下記部分構造式:

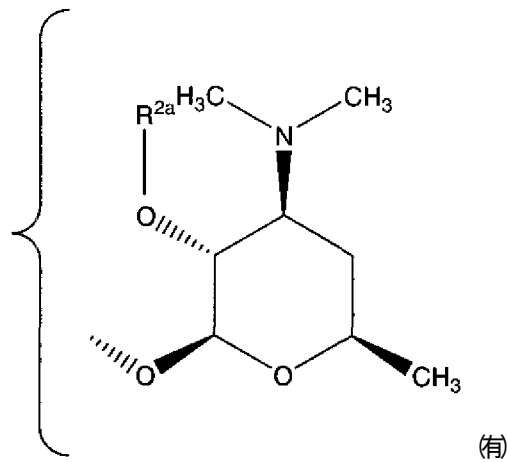
[化3]



(式中、 R^9 は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される基を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含む、ポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体を含む被覆剤で被覆されていることを特徴とする、マクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0011] 項2. マクロライド系抗生物質が、下記部分構造式 (9):

[化4]

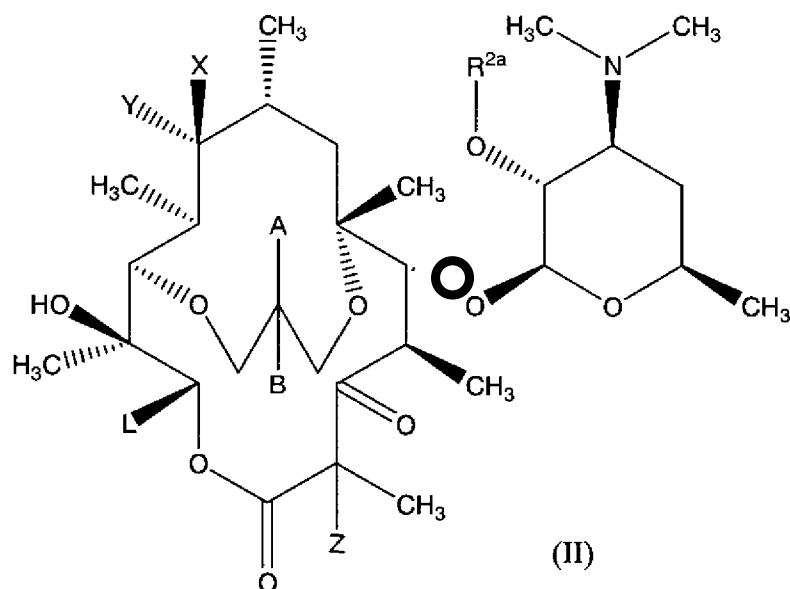


(式中、 $R^{\text{九}}$ は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される基を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物であることを特徴とする項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0012] 項3. マクロライド系抗生物質が14～16員環系マクロライド系抗生物質であることを特徴とする、項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0013] 項4. マクロライド系抗生物質が、一般式(11)：

[化5]



(式中、Aは、

a) $-\text{OH}$ 、

- b) $-OR^{\circ}$ (式中、 R° は水酸基の保護基を表す。)、
- c) $-R^1$ (式中、 R^1 は(1)アリール基、(2)置換アリール基、(3)ヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を表す。)、
- d) $-OR^1$ (式中、 R^1 は前記と同意義を有する。)、
- e) $-R^2$ (式中、 R^2 は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル基、(4)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルケニル基、または(5)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルキニル基を表す。)、
- f) $-OR^2$ (R^2 は前記と同意義を有する。)、
- g) $-S(O)_n R^{11}$ (式中、 n は0、1または2を、 R^{11} は、独立して水素原子、 R^1 または R^2 を表し、 R^1 および R^2 は前記と同意義を有する)、
- h) $-NHC(O)R^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、
- i) $-NHC(O)NHR^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、
- j) $-NHS(O)_2 R^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、
- k) $-NR^{14}R^{1\circ}$ (式中、 $R^{1\circ}$ および $R^{1\circ}$ は、それぞれ独立して、 R^{11} を表し、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、および
- l) $-NHR^3$ (式中、 R^3 はアミノ基保護基を表す。)

から選ばれる基を表し;

B は、

a) 水素原子、

b) 重水素、

- c) ハロゲン原子、
 d) $-\text{OH}$ 、
 e) $-\text{R}^1$ (R^1 は前記と同意義を有する。)、
 f) $-\text{R}^2$ (R^2 は前記と同意義を有する。)、または
 g) $-\text{o R}^p$ (R^p は前記と同意義を有する。を表し、
 但し、Bがハロゲン、 $-\text{O}_\text{H}$ または $-\text{O}_{\text{R}^p}$ のとき、 A は $-\text{R}^1$ または $-\text{R}^2$ を表し、あるいはAおよびBは、結合している炭素原子と一緒にあって、

- a) $\text{C}=\text{O}$
 b) $\text{C}(\text{OR}^2)_2$ (R^2 は前記と同意義を有する。)、
 c) $\text{C}(\text{s R}^2)_2$ (R^2 は前記と同意義を有する。)、
 d) $\text{C}[-\text{O}-\text{C}(\text{H})_{2m}]_2$ (m は2または3である。)、
 e) $\text{C}[-\text{S}-\text{C}(\text{H})_{2m}]_2$ (m は前記と同意義である。)、
 f) $\text{C}=\text{CHR}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、
 g) $\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、または
 h) $\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{Ar}^1-\text{M}-\text{Ar}^2$

[式中、

1) $-\text{A}^1-$ は、 R^{31} を表し、 R^{31} は独立して、

- a) R^1 から水素元素を除いて形成される2価の基 (R^1 は前記と同意義を有する。)、
 b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキレン基、
 c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルケニレン基、または
 d) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロ

アリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルキニレン基を表し;

2) $-M-$ は、結合手あるいは

(a) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子および $-C \equiv N-$ 、 $-N \equiv N-$ および $-C(O)-$ から選ばれる0〜3個の基を任意に含む、

C_1-C_{12} アルキレン基、

(b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子および $-C \equiv N-$ 、 $-N \equiv N-$ および $-C(O)-$ から選ばれる0〜3個の基を任意に含む、

C_2-C_{12} アルケニレン基、

(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子および $-C \equiv N-$ 、 $-N \equiv N-$ および $-C(O)-$ から選ばれる0〜3個の基を任意に含む、

C_2-C_{12} アルキニレン基、

(d) 置換アリーレン基、

(e) 置換ヘテロアリーレン基または

(f) 置換ヘテロシクロアルキレン基を表し; および

3) $-Ar^2$ は、

(a) アリール基、

(b) 置換アリール基、

(c) ヘテロアリール基、または

(d) 置換ヘテロアリール基を表す□;

i) $C \equiv NHHR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

j) $C \equiv NNHC(O)R^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

k) $C \equiv NNHC(O)NHR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

l) $C \equiv NNHS(O)R^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

m) $C \equiv NNHR^3$ (R^3 は前記と同意義を有する。)、

n) $C \equiv NR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

o) $C \equiv NR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、または

p) $C \equiv N-N-CHR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)を表し;

XおよびYの一方は、水素原子を表し、他方は、

- a) 水素原子、
- b) 重水素、
- c) $-\text{OH}$ 、
- d) $-\text{OR}^{\circ}$ (R° は前記と同意義を有する。)、
- e) $-\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ (R° および R° は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル基、または

(3) R° および R° は、結合している窒素原子と共に一緒になって、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜2個のヘテロ原子を含む3〜10のヘテロアルキル環を表し、あるいはXおよびYは結合している炭素原子と共に、

(a) $\text{C}=\text{O}$ または

(b) $\text{C}=\text{N}-\text{Q}$

(式中、Qは

(1) $-\text{R}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

(2) アミノ保護基、

(3) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

(4) $-\text{OR}^6$ (R^6 は独立して、

(a) 水素原子、

(b) $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、

(c) $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ (n は前記と同意義を有する。)、

(d) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル基、

(e) $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ シクロアルキル基、

(f) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル基、

(g) $-C(O)-C_3-C_{12}$ シクロアルキル基、

(h) $-C(O)-R^1$ (R^1 は前記と同意義を有する。) または

(i) $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ (R^a, R^b および R^c は、それぞれ独立して、 C_1-C_{12} アルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。) を表し; または

(5) $O-C(R^7)(R^8)-O-R^6$ (R^6 は前記と同意義を有する。但し、 R^6 は、 $C(O)-C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C(O)-C_3-C_{12}$ シクロアルキル基または $C(O)-R_1$ ではなく、 R_7 および R_8 は、結合している炭素原子と共に、 C_3-C_{12} シクロアルキル基を形成するか、あるいは (1) 水素原子または (2) C_1-C_{12} アルキル基を表す。) を表し;

L は、

a) $-CH_3$ 、

b) $-CH_2CH_3$ 、

c) $-CH(OH)CH_3$ 、

d) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、

e) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_6 アルケニル基、または

f) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_6 アルキニル基を表し;

Z は、

a) 水素原子、

b) メチル基 または

c) ハロゲン原子を表し;

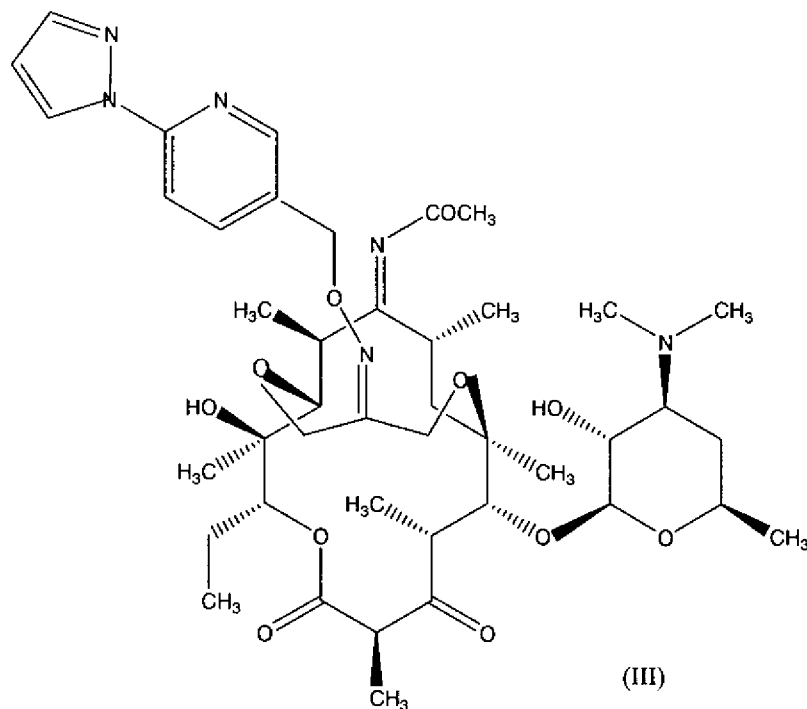
R^{2a} は、水素原子または水酸基の保護基を表す。}

で表される化合物、その製薬上許容される塩もしくはそれらの水和物であることを特徴とする、項3に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0014] 項5. マクロライド系抗生物質が、

(1) 下記式 (III) :

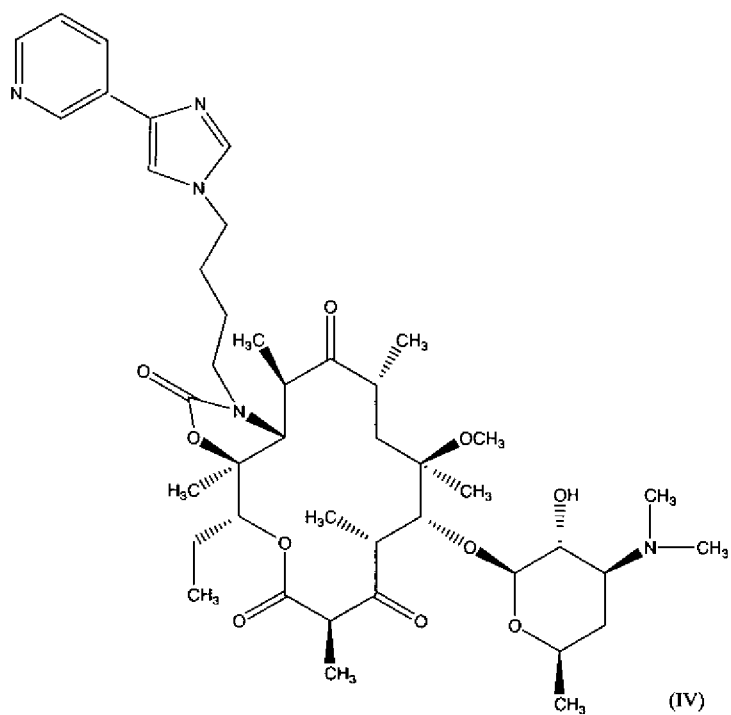
[化6]



で表される (1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 16S, 18R) -N-[9-(3, 4, 6-トリデオキシ-3-ラメチルアミノ-β-D-キシロヘキソピラノフルオキシ)-3-エチル-2-ヒドロキシ-2, 6, 8, 10, 16, 18-ヘキサメチル-5, 7-セプトキノ-13-[(E)-[6-(ピラゾール-1-イル)ピリペレ-3-イル]メトキシイミノ]-4, 11, 15-トリオキサヘラクロ[8, 5, 4]ノナデカ-17E-イリデン]アセタミド

(2) 下記式 (IV) :

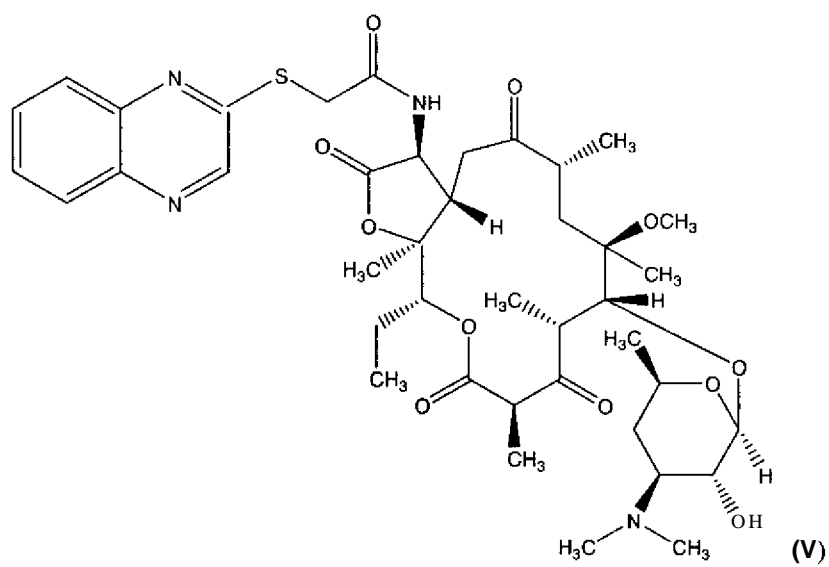
[化7]



で表されるテリスロマイシン、

(3) 下記式 (V) :

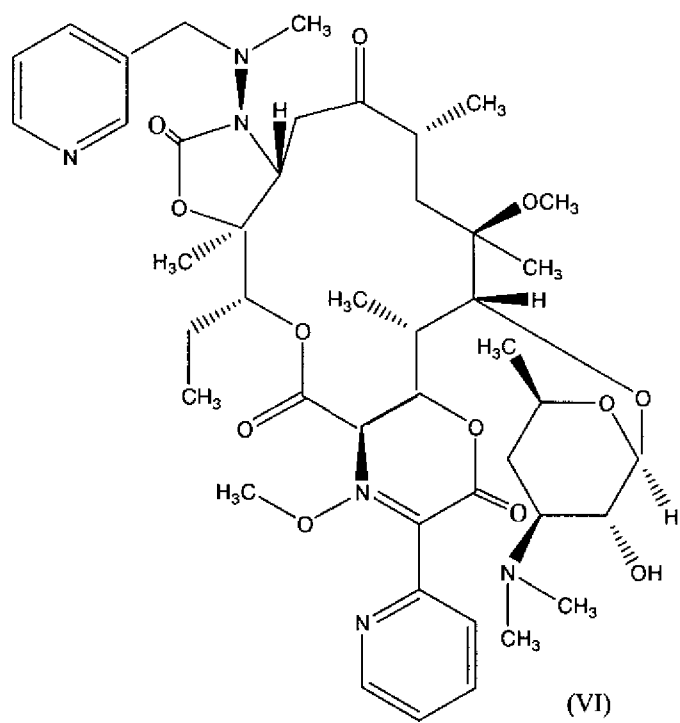
[化8]



で表されるGW773546、

(4) 下記式 (VI) :

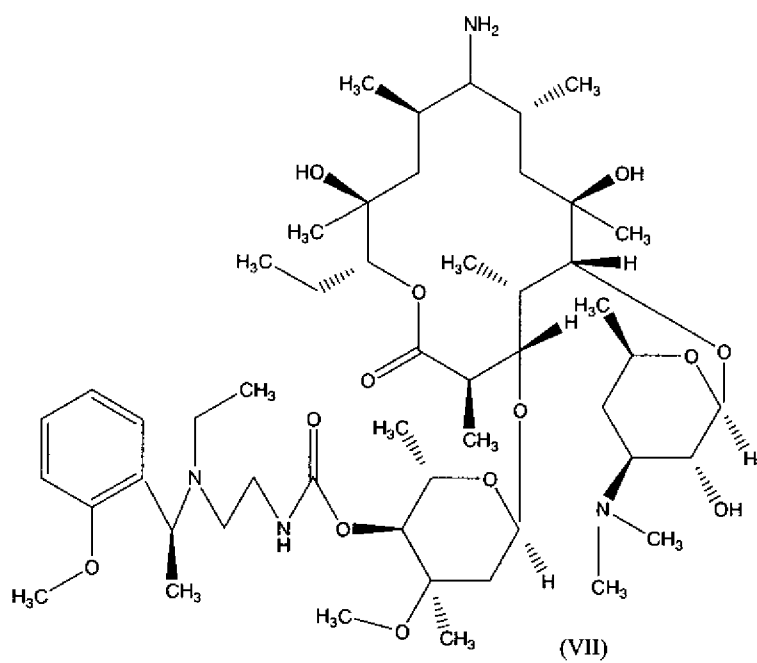
[化9]



で示されるTEA-O₇₇₇、

(5) 下記式(V)：

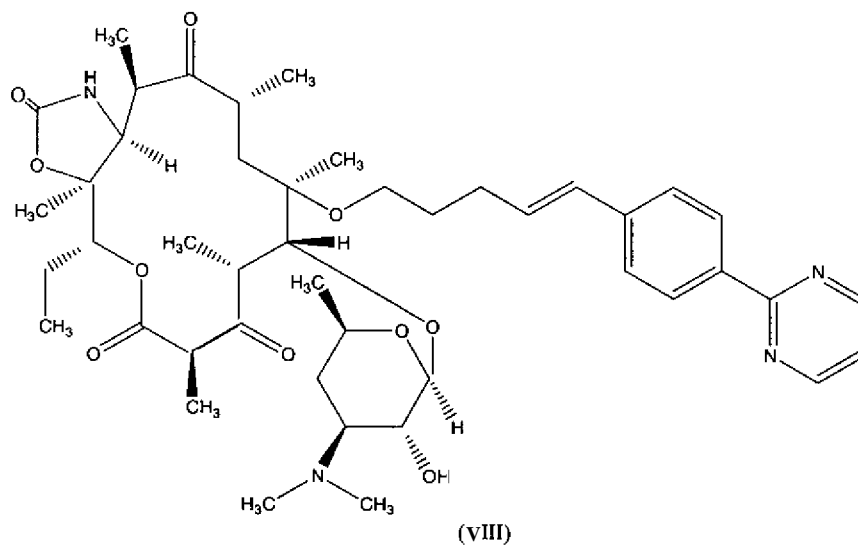
[化1d]



で示されるC_P-544372、

(6) 下記式(VIII)：

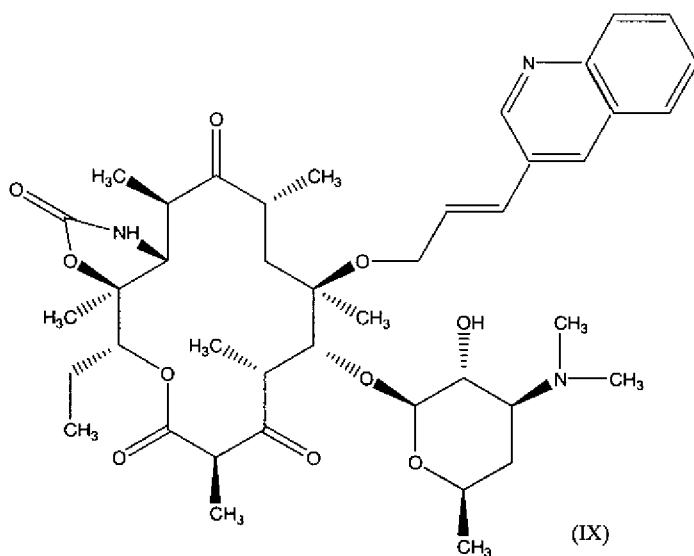
[化11]



で示されるJNJ-17 069546、

(7) 下記式 (IX) :

[化12]



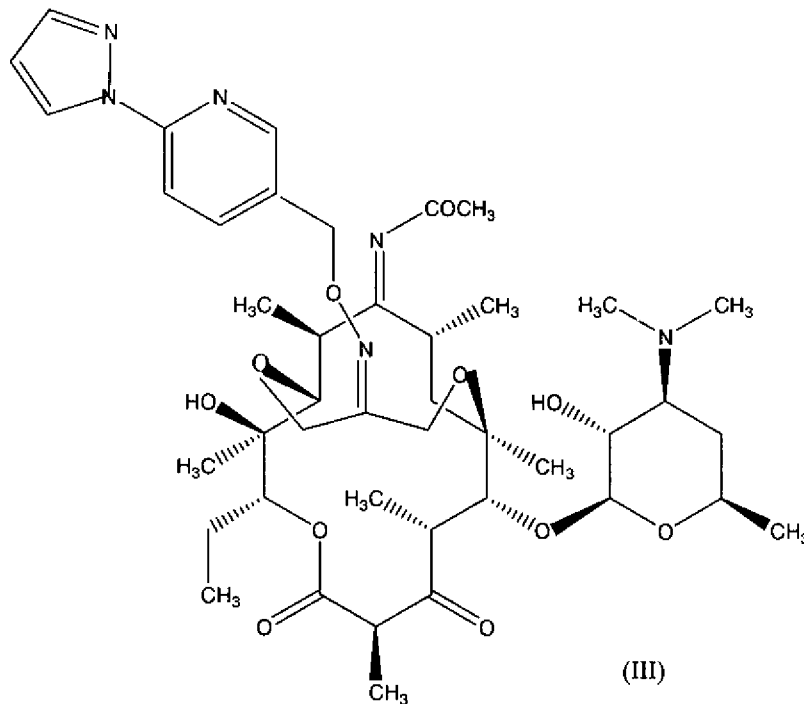
で表されるセクロマイシン、もしくは

(8) (1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 16S, 18R) - N - [9 - (3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - ジメチルアミノ - β - D - キシロヘキソリボフラノルオキシ) - 3 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 2, 6, 8, 10, 16, 18 - ヘキサメチル - 5, 7 - ビンセントキソ - 13 - [(E) - [6 - (2 - アミノリボラレ - 6 - イル) リボラレ - 3 - イル] メトキシイミノ] - 4, 11, 15 - トリオキサシクロ[8, 5, 4]ノナデカ - 17E - イリデン] アセタミド

またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの水和物であることを特徴とする、項4に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0015] 項6. マクロライド系抗生物質が、下記式(III):

[化13]



で表される(1R, 2R, 3R, 6R, 8R, gR, 10R, 16S, 18R)–N–[9–(3, 4, 6–トリデオキシ–3–ジメチルアミノ–β–D–キシロ–ヘキソピラノシルオキシ)–3–エチル–2–ヒドロキシ–2, 6, 8, 10, 16, 18–ヘキサメチル–5, 7–ジオキソ–13–[(E)–[6–(ピラゾール–1–イル)ピリジン–3–イル]メトキシイミド–4, 11, 15–トリオキサビシクロ[8, 5, 4]ノナデカ–17E–イリデン]アセタミド、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物であることを特徴とする、項5に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0016] 項7. マクロライド系抗生物質が、粉末X線回折パターンにおいて、2θ=14.3、14.5、15.1、18.5、20.5、22.2、24.9、25.6、29.0、34.1、37.7、38.1、38.9および40.4(単位:度)から選ばれる少なくとも1個のピークを有する、(1R, 2R, 3R, 6R, 8R, gR, 10R, 16S, 18R)–N–[9–(3, 4, 6–トリデオキシ–3–ジメチルアミノ–β–D–キシロ–ヘキソピラノシルオキシ)–3–エチル–2–ヒドロキシ–2, 6, 8, 10, 16, 18–ヘキサメチル–5, 7–ジオキソ–13–[(E)–[6–(

ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]メトキシイミド-4, Ⅲ, 15-トリオキサビシクロ[8, 5, 4]ノナデカ-17E-イリデン]アセタミドの1型結晶であることを特徴とする、項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0017] 項8. 該1型が無水物結晶であることを特徴とする、項7に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0018] 項9. 被覆製剤が、固形製剤であることを特徴とする、項1記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0019] 項10. 固形製剤が、錠剤または顆粒剤であることを特徴とする、項9記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0020] 項Ⅲ. 被覆剤が、平均重合度1300以下のポリビニルアルコールと、少なくとも1の重合性ビニル単量体とを重量比で6:4〜9:1の割合で共重合させて得られるポリビニルアルコール共重合体を含むものであることを特徴とする、項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0021] 項12. ポリビニルアルコールの平均重合度が900以下であることを特徴とする、項Ⅲに記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0022] 項13. ポリビニルアルコールの平均重合度が200〜600であることを特徴とする、項12に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0023] 項14. ポリビニルアルコールが部分けん化ポリビニルアルコールであることを特徴とする、項11に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0024] 項15. 重合性ビニル単量体が、不飽和カルボン酸類、不飽和カルボン酸のエステル類、不飽和ニトリル類、不飽和アミド類、芳香族ビニル類、脂肪族ビニル類、不飽和結合含有複素環類およびそれらの塩からなる群より選ばれるものであることを特徴とする、項11に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

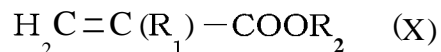
[0025] 項16. ポリビニルアルコールと2以上の重合性ビニル単量体を共重合させたものであり、2以上の重合性ビニル単量体のうち、少なくとも1つが不飽和カルボン酸類またはそれらの塩であり、少なくとも他の1つが不飽和カルボン酸のエステル類であることを特徴とする、項11に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0026] 項17. 不飽和カルボン酸類またはそれらの塩類が、アクリル酸、メタクリル酸、クロ

トン酸、フマル酸、マレイン酸、イタコン酸およびそれらの塩からなる群から選ばれるものであり、不飽和カルボン酸のエステル類がメチルメタクリレート、メチルアクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ブチルアクリレート、イソブチルメタクリレート、イソブチルアクリレート、シクロヘキシルメタクリレート、シクロヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ポリエチレングリコールとメタクリル酸とのエステル、ポリエチレングリコールとアクリル酸とのエステルおよびポリプロピレングリコールとアクリル酸とのエステルからなる群から選ばれるものであることを特徴とする、項16に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0027] 項18. 不飽和カルボン酸類、それらの塩類および不飽和カルボン酸のエステル類が、一般式(X)

(化14)



(式中、 R_1 は水素原子またはメチル基を示し、 R_2 は水素原子または1～4個の炭素原子を有するアルキル基を示す。)で示される化合物またはその塩であることを特徴とする、項15に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0028] 項19. 不飽和カルボン酸類またはそれらの塩が、アクリル酸またはその塩であり、不飽和カルボン酸のエステル類がメチルメタクリレートであることを特徴とする、項16に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0029] 項20. 共重合する際におけるアクリル酸またはその塩とメチルメタクリレートとの重量比が3:7～0.5:9.5であることを特徴とする、項19に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0030] 項21. 平均重合度300から500の部分けん化ポリビニルアルコールと、重合性ビニル単量体とを重量比で6:4～9:1の割合で共重合させて得られ、かつ当該重合性ビニル単量体がアクリル酸およびメチルメタクリレートであり、共重合する際におけるアクリル酸とメチルメタクリレートとの重量比が3:7～0.5:9.5であることを特徴とする、項11に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0031] 項22. 平均重合度300から500の部分けん化ポリビニルアルコール、メチルメタク

リレートおよびアクリル酸の共重合する際における重量比が60:90:7~38:0.5~12であることを特徴とする、項21に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0032] 項23. 被覆剤の含量が、素錠または素顆粒に対して2%(重量比)以上であることを特徴とする、項10に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0033] 項24. マクロライド系抗生物質の被覆製剤を25°C、相対湿度60%の条件で3ヶ月保存後の類縁物質の総量が3%以下であることを特徴とする、項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

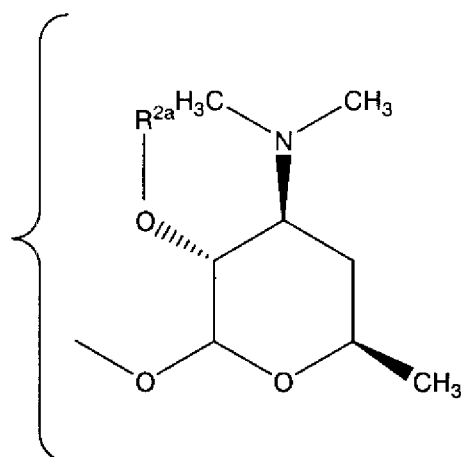
[0034] 項25. マクロライド系抗生物質が(1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 8R, 10R, 16S, 18R)-N-[9-(3,4,6-トリデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-D-キシロヘキソピラノシルオキシ)-3-エチル-2-ヒドロキシ-2,6,8,10,16,18-ヘキサメチル-5,7-ジオキソ-13-[(E)-[6-(ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]メトキシイミド-4,14,15-トリオキサビシクロ[8,5,4]ノナデカ-17E-イリデン]アセタミドの1型結晶であり、被覆剤が酸化チタンを含有しているか又は含有していないポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体であり、25°C、相対湿度60%の条件で3ヶ月保存後の類縁物質の総量が1.5%以下であることを特徴とする、項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0035] 項26. マクロライド系抗生物質が(1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 8R, 10R, 16S, 18R)-N-[9-(3,4,6-トリデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-D-キシロヘキソピラノシルオキシ)-3-エチル-2-ヒドロキシ-2,6,8,10,16,18-ヘキサメチル-5,7-ジオキソ-13-[(E)-[6-(ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]メトキシイミド-4,14,15-トリオキサビシクロ[8,5,4]ノナデカ-17E-イリデン]アセタミドの1型結晶であり、25°C、相対湿度60%の条件で3ヶ月保存後の類縁物質の総量が1.5%以下であることを特徴とする、マクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0036] 項27. PTP(プレスルーパッケージ)包装またはボトル包装されていることを特徴とする、項26に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[0037] 項28. 下記部分構造式:

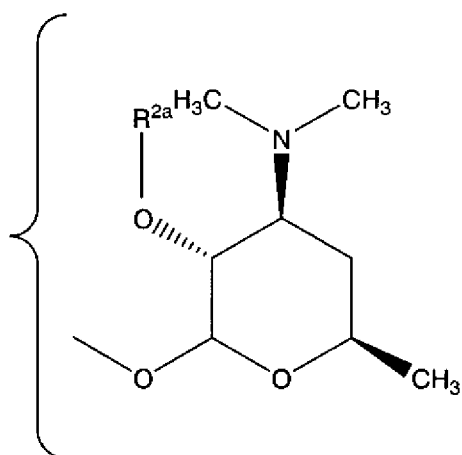
[化15]



(式中、 R^{2a} は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される基を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物またはそれらを含む固形物を、ポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体を含む被覆剤で被覆することを特徴とする、当該マクロライド系抗生物質の類縁物質の生成を抑制する方法。

[0038] 項29. 下記部分構造式:

[化16]



(式中、 R^{2a} は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される基を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物またはそれらを含む固形物を、ポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体を含む被覆剤で被覆することを特徴とする、該マクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物の安定方法。

に関する。

発明の効果

- [0039] 本発明の、ポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体を含有する被覆剤で被覆されたマクロライト系抗生物質の被覆製剤は、優れた抗菌活性を有して各種感染症の治療に用いることが可能であり、長期間、製剤学的に安定であり、また服用しやすいのでヒト用の医薬、ヒトを除く哺乳動物、魚類、鳥類等の動物薬として非常に有用である。また、被覆剤としてのポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体は、主薬の微小粒子や小型の固形物にも被覆が可能であるので、服用製剤の大型化を防止でき、老人、小児等の患者にも服用しやすい錠剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤等の固形製剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

- [0040] [図1]は、実施例1のマクロライト系抗生物質の被覆製剤の製造フローチャートを示す。
- [図2]は、実施例1で行った、1ヶ月保存した被覆製剤についての液体クロマトグラフィーのクロマトグラフを示す。
- [図3]は、実施例1で行った、マクロライト系抗生物質被覆製剤の安定性の評価結果を示すグラフである。図中、○印は素錠を、●印はポリビニルアルコール共重合体により被覆した錠剤を示す。縦軸は、25℃、60%相対湿度、無包装の条件下における、0.5ヶ月後、1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後の被覆製剤中の主薬に対する類縁物質の総量(w/w%)を示す。
- [図4]は、ポリビニルアルコール共重合体の素錠に対する被覆量の比率(w/w%)と、40℃、相対湿度75%、無包装の条件下で1週間保存した後の主薬に対する類縁物質の総量(w/w%)との関係を示す。
- [図5]は、実施例2のマクロライト系抗生物質の被覆製剤の製造フローチャートを示す。
- [図6]は、実施例2のマクロライト系被覆製剤の安定性の評価結果を示すグラフである。図中、○印は素錠を、●印は酸化チタン配合ポリビニルアルコール共重合体により被覆した錠剤を示す。縦軸は、25℃、60%相対湿度、無包装の条件下における、0.5ヶ月後および1ヶ月後の被覆製剤中の主薬に対する類縁物質の総量(w/w%)

を示す。

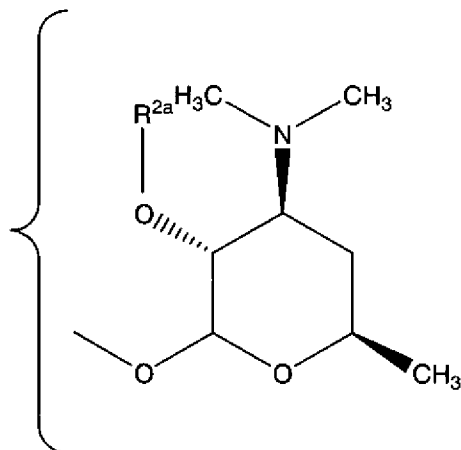
[図7]は、実施例3のマクロライド系抗生物質の被覆製剤の製造フローチャートを示す。

[図8]は、実施例3のマクロライド系抗生物質被覆製剤の安定性の評価結果を示すグラフである。図中、○印は素錠を、●印はポリビニルアルコールによる被覆錠を示す。25°C、60%相対湿度、無包装の条件下における、0.5ヶ月、1ヶ月、2ヶ月および3ヶ月後の被覆製剤中の主薬に対する類縁物質の総量(w/w%)を示す。

発明を実施するための最良の形態

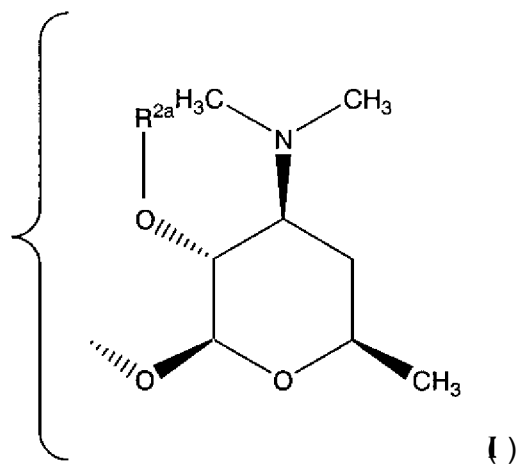
[0041] 本発明のマクロライド系抗生物質の被覆製剤において、マクロライド系抗生物質としては、好ましくは14～16員環のマクロライド系抗生物質が挙げられる。これらのマクロライド系抗生物質のうち、好ましいのは、下記部分構造式：

[化17]



(式中、 R^{2a} は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)、さらに好ましいのは、下記部分構造式(有)：

[化18]

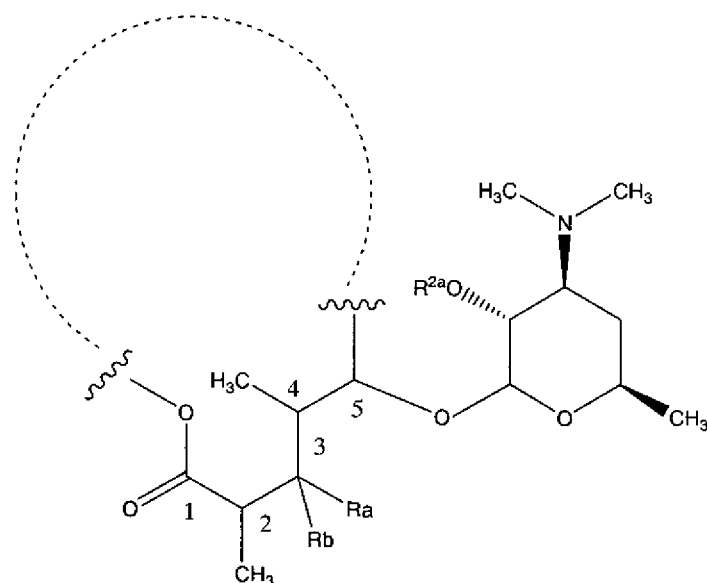


(式中、 R^{A} は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される基(以下、総称して“ $-Q$ ”とも表す)を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を挙げることができる。

[0042] 本発明者らの検討により、被覆剤によって上記部分構造が安定化されることが判明した。よってその構造式中に、上記一般式(Ⅰ)で表される基を有するマクロライド系抗生物質である限り、本発明製剤においては、医薬活性成分として使用することができる。

[0043] マクロライド環内において上記部分構造式の結合部位は必ずしも限定されないが、好ましくは以下に例示されるような態様で、マクロライド環に結合している。

[化19]

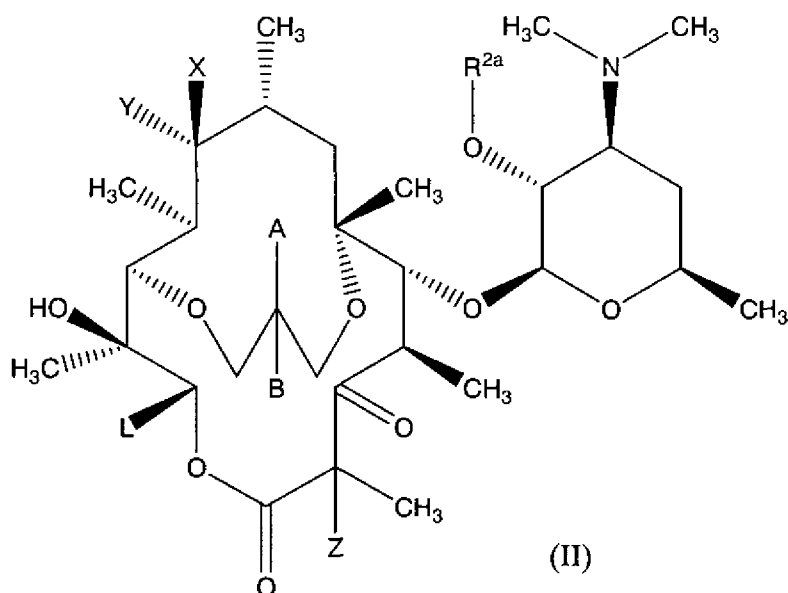


(式中、 R_a 、 R_b は、一緒になってオキシまたは、一方が水素原子で他方が—O—糖残基を示す。好ましくは R_a 、 R_b は、一緒になってオキシを示す。孤状の点線は、マクロライド環の残りの部分構造を示す。)

[0044] なお上記のナンバリングは典型的な場合に従ってつけたものであり、このような場合には、即ち、前記“—Q”で示される部分構造がマクロライド環の5位に結合する。しかし、マクロライド環の種類によっては、ナンバリングは変わり得る。

[0045] 14員環のマクロライド系抗生物質としては、WO2 003/097669に記載の以下に示す架橋構造を有する一般式(II)で示される化合物、その製薬上許容される塩もしくはそれらの水和物がより好ましい。

[化20]



{式中、Aは、

- a) —OH、
- b) —OR[°] (式中、R[°]は水酸基の保護基を表す。)、
- c) —R¹ (式中、R¹は(1)アリール基、(2)置換アリール基、(3)ヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を表す。)、
- d) —O—R¹ (式中、R¹は前記と同意義を有する。)、
- e) —R² (式中、R²は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリー

ル基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル基、(4)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルケニル基、または(5)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルキニル基を表す。)、

- f) $-OR^2$ (R^2 は前記と同意義を有する。)、
- g) $-S(O)_n R^{11}$ (式中、 n は0、1または2を、 R^{11} は、独立して水素原子、 R^1 または R^2 を表し、 R^1 および R^2 は前記と同意義を有する)、
- h) $-NHC(O)R^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、
- i) $-NHC(O)NHR^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、
- j) $-NHS(O)_2 R^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、
- k) $-NR^{14}R^{10}$ (式中、 R^{10} および R^{14} は、それぞれ独立して、 R^{11} を表し、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、および
- l) $-NHR^3$ (式中、 R^3 はアミノ基保護基を表す。)

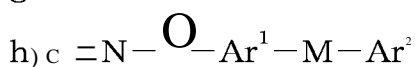
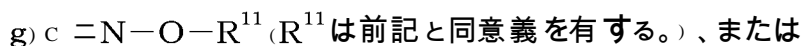
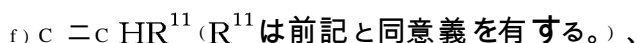
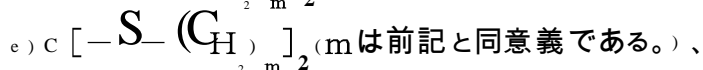
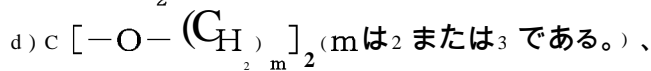
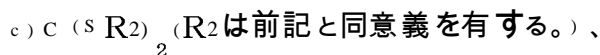
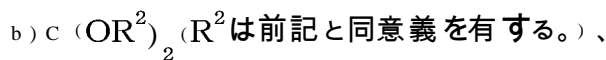
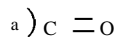
から選ばれる基を表し;

B は、

- a) 水素原子、
- b) 重水素、
- c) ハロゲン原子、
- d) $-OH$ 、
- e) $-R^1$ (R^1 は前記と同意義を有する。)、
- f) $-R^2$ (R^2 は前記と同意義を有する。)、または
- g) $-OR^p$ (R^p は前記と同意義を有する。を表し;

但し、Bがハロゲン、 $-OH$ または $-OR^p$ のとき、Aは $-R^1$ または $-R^2$ を表し、ある

いはAおよびBは、結合している炭素原子と一緒にあって、



[式中、

1) $-A^{1-}$ は、 R^{31} を表し、 R^{31} は独立して、

a) R^1 から水素元素を除いて形成される2価の基 (R^1 は前記と同意義を有する。)、

b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキレン基、

c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルケニレン基、または

d) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルキニレン基を表し;

2) $-M-$ は、結合手あるいは

(a) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子および $-C=N-$ 、 $-N=N-$ および $-C(O)-$ から選ばれる0〜3個の基を任意に含む、

C_1-C_{12} アルキレン基、

(b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子および
 $-C \equiv N-$ 、 $-N \equiv N-$ および $-C(O)-$ から選ばれる0〜3個の基を任意に含む、
 C_2-C_{12} アルケニレン基、

(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子および
 $-C \equiv N-$ 、 $-N \equiv N-$ および $-C(O)-$ から選ばれる0〜3個の基を任意に含む、
 C_2-C_{12} アルキニレン基、

(d) 置換アリーレン基、

(e) 置換ヘテロアリーレン基または

(有) 置換ヘテロシクロアルキレン基を表し; および

3) $-Ar^2$ は、

(a) アリール基、

(b) 置換アリール基、

(c) ヘテロアリール基、または

(d) 置換ヘテロアリール基を表 \square ;

i) $C \equiv NHHR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

j) $C \equiv NNHC(O)R^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

k) $C \equiv NNHC(O)NHR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

l) $C \equiv NNHS(O)_2R^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

m) $C \equiv NNHR^3$ (R^3 は前記と同意義を有する。)、

n) $C \equiv NR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

o) $C \equiv NR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、または

p) $C \equiv N-N-CHR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)を表し;

XおよびYの一方は、水素原子を表し、他方は、

a) 水素原子、

b) 重水素、

c) $-OH$ 、

d) $-O^{\circ}$ ($^{\circ}$ は前記と同意義を有する。)、

e) $-NR^{\circ}R^{\circ}$ (R° および R° は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル基、または

(3) R° および R° は、結合している窒素原子と共に一緒になって、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜2個のヘテロ原子を含む3〜10のヘテロアルキル環を表し、あるいはXおよびYは結合している炭素原子と共に、

(a) $C=O$ または

(b) $C=N-Q$

(式中、Qは

(1) $-R^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

(2) アミノ保護基、

(3) $-C(O)R^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

(4) $-OR^6$ (R^6 は独立して、

(a) 水素原子、

(b) $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、

(c) $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ (n は前記と同意義を有する。)、

(d) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル基、

(e) $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル基、

(f) $-C(O)-C_1-C_{12}$ アルキル基、

(g) $-C(O)-C_3-C_{12}$ シクロアルキル基、

(h) $-C(O)-R^1$ (R^1 は前記と同意義を有する。) または

(i) $-\text{Si}(R^a)(R^b)(R^c)$ (R^a 、 R^b および R^c は、それぞれ独立して、 C_1-C_{12} アルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。) を表し; または

(5) $O-C(R^7)(R^8)-O-R^6$ (R^6 は前記と同意義を有する。但し、 R^6 は、 $C(O)-C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C(O)-C_3-C_{12}$ シクロアルキル基または $C(O)-R^1$ ではなく、

R_7 および R_8 は、結合している炭素原子と共に、 C_3-C_{12} シクロアルキル基を形成するか、あるいは (1) 水素原子または (2) C_1-C_{12} アルキル基を表す。) を表し;

L は、

a) $-CH_3$ 、

b) $-CH_2CH_3$ 、

c) $-CH(OH)CH_3$ 、

d) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基 および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、

e) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基 および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_6 アルケニル基、または

f) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基 および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_6 アルキニル基を表し;

Z は、

a) 水素原子、

b) メチル基 または

c) ハロゲン原子を表し;

R^9 は、水素原子または水酸基の保護基を表す。}

[0046] 上記化合物 (11) において各基の詳細な定義は、WO2 003/ 097659 に記載の通りである。化合物 (11) の好ましい態様は以下の通りである。

A および B は、結合している炭素原子と一緒に、

h) $C=N-O-Ar^1-M-Ar^2$

[式中、

1) $-Ar^1-$ は、 R^{31} を表し、 R^{31} は好ましくは、

b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基 および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} ア

ルキレン基であり、より好ましくは C_1-C_3 アルキレン基であり、

2) $-M-$ は、好ましくは結合手であり、

3) $-A^2$ は、好ましくは(d)置換ヘテロアリール基を示す。該ヘテロアリール基は、好ましくは5または6員のN, S, Oから選択されるヘテロ原子を1〜4個含有していてもよい芳香族ヘテロ環基であり、より好ましくはピリジルである。該ヘテロアリール基上の置換基としては、アミノ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ等で置換されていてもよい同様の芳香族ヘテロ環基(例:ピラゾール)が例示される。

[0047] XおよびYは、好ましくは結合している炭素原子と共に、

(b) $C \equiv N-Q$

(式中、Qは好ましくは

(3) $-C(O)R^{11}$ (R^{11} は、好ましくは低級アルキル))で示される基を示す。

Lは、好ましくは C_1-C_6 の低級アルキル、より好ましくは $b)-CH_2-CH_2-CH_3$ である。

Zは、好ましくは、a)水素原子である。

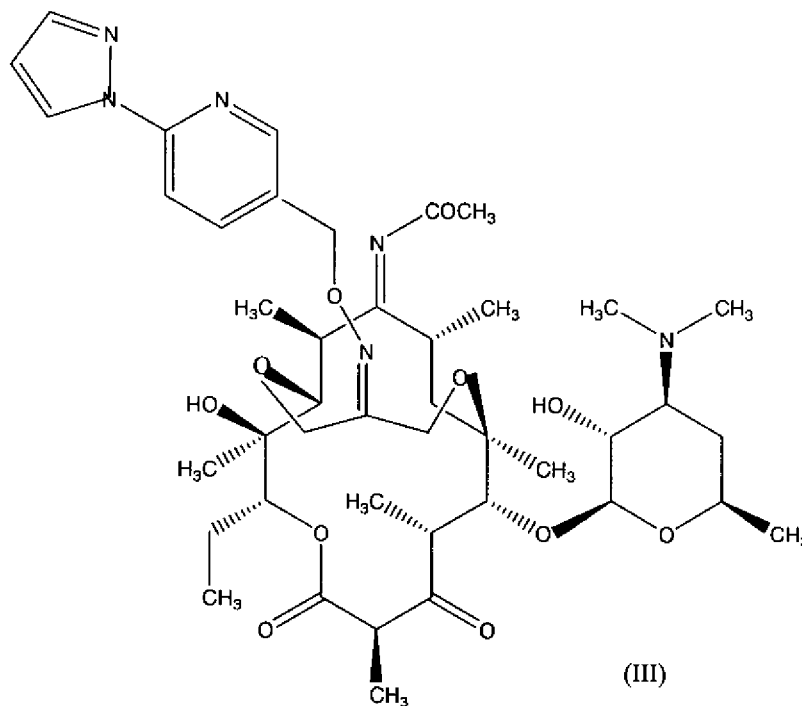
[0048] より具体的なマクロライド系抗生物質の例示としては、エリスロマイシン(14員環)、6-デオキシエリスロマイシン(14員環)、オレアンドマイシン(14員環)、クラリスロマイシン(14員環)、ロキシスロマイシン(14員環)、ジリスロマイシン(14員環)、テリスロマイシン(14員環、前記化合物(IV))、セスロマイシン(14員環、前記化合物(IX))、フルリスロマイシン(14員環)、フルリスロマイシンエチルサクシネート(14員環)、GW773546 (14員環、前記化合物(V))、TEA-0769 (14員環)、TEA-0777 (14員環、前記化合物(VI))、TEA-0929 (14員環)、JNJ-17069546 (14員環、前記化合物(VIII))、CP-279107 (14員環)、A-185684 (14員環)、A-63483 (14員環)、A-70310 (14員環)、A-75729 (14員環)、CP-544372 (14員環、前記化合物(VII))、CP-642959 (14員環)、CP-654743 (14員環)、RU-004 (14員環)、PL-1.2.9 (14員環)、RWJ-415663 (14員環)、RWJ-415667 (14員環)、G1-448 (14員環)、LY-281389 (14員環)、前記化合物(III) (14員環架橋構造)、アジスロマイシン(15員環)、PL-1.1.3 (15員環)、L-701677 (15員環)、PL-1.4.18 (16員環)、PL-1.4.2 (16員環)、PL-1369 (16員環)

、YM-17K(16員環)、A-74950(16員環)、マイシナミシン(16員環)、(1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 16S, 18R)-N-[9-(3,4,6-トリデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-D-キシロヘキソビラノシルオキシ)-3-エチル-2-ヒドロキシ-2,6,8,10,16,18-ヘキサメチル-5,7-ジオキソ-13-[(E)-[6-(2-アミノピリジン-6-イル)ピリジン-3-イル]メトキシイミノ]-4,11,15-トリオキサビシクロ[8,5,4]ノナデカ-17E-イリデン]アセタミドなどが挙げられる。

[0049] このうち、特に好ましいのは、

(1) 下記式(III)：

[化21]



で表される化合物(II1)、または前記のテリスロマイシン、GW773546、TEA-0777、CP-544372、JNJ-17069546 およびセスロマイシン、またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの水和物などである。

[0050] 特に好ましくは、化合物(II1)の一態様である化合物(II1)、その製薬上許容される塩もしくはそれらの水和物である。

[0051] 化合物(III)においては、前記の部分構造式(-Q)は9位に結合しており、また化合物(II1)の化学名は、(1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 16S, 18R)-N-[9-(3,4,6-トリデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-D-キシロヘキソビラノシルオ

キシ)－3－エチル－2－ヒドロキシ－2,6,8,10,16,18－ヘキサメチル－5,7－ジオキソ－13－[(E)－[6－(ピラゾール－1－イル)ピリジン－3－イル]メトキシイミド]－4,11,15－トリオキサビシクロ[8,5,4]ノナデカ－17E－イリデン]アセタミドである。

[0052] また、マクロライド系抗生物質の好ましい例として、(1R,2R,3R,6R,8R,9R,10R,16S,18R)－N－[9－(3,4,6－トリデオキシ－3－ジメチルアミノ－β－D－キシロヘキソピラノシルオキシ)－3－エチル－2－ヒドロキシ－2,6,8,10,16,18－ヘキサメチル－5,7－ジオキソ－13－[(E)－[6－(2－アミノピリジン－6－イル)ピリジン－3－イル]メトキシイミド]－4,11,15－トリオキサビシクロ[8,5,4]ノナデカ－17E－イリデン]アセタミドも例示される。

[0053] 本発明者らは特に、化合物(II)、殊にその結晶(例:WO2005/081821に記載の1型結晶、特にその無水物結晶)の保存安定性が極めて悪いことを発見した。特に長期保存下で湿度や酸素に対して不安定であることを発見した。またHPLC検査、NMR解析等から、化合物(II)の不安定性が前記(有)で示される部分構造に起因していることも発見した。そして前記の被覆剤を使用することにより、該部分構造の安定性が改善されて、該部分構造の変化によって生じる類縁物質の生成が顕著に抑制されることも確認した。よって、本発明の安定効果は、同様の部分構造を有する種々の薬物、特にマクロライド系抗生物質に幅広く適用される。またそれらを主薬として含有する製剤、特に種々の固形製剤、好ましくは錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の安定性も改善される。

[0054] 前記の部分構造の変化によって生じる類縁物質とは、典型的には、後記実施例の図2で示されるように、HPLC分析において主薬のマクロライド系抗生物質のピークよりも前に出現し、安定性試験で経時的に増加する2種類の分解物を意味する。

[0055] なお、この1型結晶は、WO2005/081821に記載の1型多形と実質的に同じ粉末X線回折パターンを示す。好ましくは、回折角度2θ＝14.3、14.5、15.1、18.8、20.5、23.2、24.9、25.6、29.0、34.1、37.7、38.1、38.9および40.4度から選ばれる少なくとも1個の強いピークを示す。また保存条件に応じて0～2水和物の範囲で水分含量が変化する。

[0056] これらのマクロライド系抗生物質は、公知化合物であり、背景技術の項で記載した先行文献に基づいてあるいはそれに準じた方法により製造することができる。また、Expert Opin. Ther. Patents (2003) 13 (6), p. 787-805あるいは「明日の新薬」(テクノミッ列 <https://asushin.com/shinyaku6/sssearch>等に記載の方法あるいはそれに準じた方法によっても製造することができる。

[0057] マクロライド系抗生物質の塩としては、薬学的に許容できる塩であればいかなる塩も使用することができ、特に限定されることはない。具体的には、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸との塩；硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸、炭酸、ホウ酸等の無機酸との塩；酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、穆酸、マロン酸、シュウ酸、安息香酸、マンデル酸、酪酸、吉草酸、マレイン酸、プロピオン酸、ヘプタン酸、蟻酸、リンゴ酸、ラウリン酸、パルミチン酸等の有機カルボン酸との塩；アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩；ツタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩；リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩；またはアンモニウム塩等の4級アンモニウム塩等が挙げられる。

[0058] マクロライド系抗生物質の溶媒和物における、溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、水、ツタノール、エタノール、イソプロパノール、などのアルコール類；テトラヒドロフランなどのエーテル類などが挙げられる。

[0059] これらの公知のマクロライド系抗生物質は、各種の細菌、マイコプラズマ、真菌(カビ)、原虫およびそれらの耐性菌などに有効であるので、これらを主薬とする本発明の被覆製剤は、ヒトを含む哺乳動物、魚類および鳥類等の細菌感染症、マイコプラズマ感染症、真菌(カビ)感染症、原虫感染症の治療に非常に有効である。

[0060] ここで、そのような疾患の起因菌と疾患名としては以下のものを例示することができる。

ストレプトコッカス・ニューモニエ(*Streptococcus pneumoniae*)、ヘモフィルス・インフルエンゼ(*Haemophilus influenzae*)、モラクセラ・カタラーリス(*Moraxella catarrhalis*)、スタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、ペプトスト

レプトコッカス (*Peptostreptococcus*) 等による肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、扁桃炎、および乳様突起炎; ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、連鎖球菌CおよびG群、クロストリジウム・ジフセリエ (*Clostridium diptheriae*)、またはアクチノバシラス・ヘモリチカム (*Actinobacillus haemolyticum*) 等による咽頭炎、リウマチ熱、および糸球体腎炎; マイコプラズマ・ニューモニエ (*Mycoplasma pneumoniae*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、ヘモフィルス・インフルエンゼ (*Haemophilus influenzae*)、またはクラミジア・ニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*) 等による気道感染症; スタヒロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタヒロコッカス・エピデルミディス (*S. epidermidis*)、S. ヘモリチカス (*S. hemolyticus*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (*Streptococcus agalactiae*)、連鎖球菌C-F群 (*Groups C ~F Streptococcus*)、ストレプトコッカス・ビリダンス (*Streptococcus viridans*)、コリネバクテリウム・ミニユチシマム (*Corynebacterium minutissimum*)、クロストリジウム (*Clostridium*) またはバルトネラ・ヘンセレ (*Bartonella henselae*) による末併発の皮膚および軟部組織感染症、膿瘍および骨髓炎、ならびに産褥熱; スタヒロコッカス・サプロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) またはエンテロコッカス (*Enterococcus*) による急性尿路感染症; 尿道炎および子宮頸管炎; クラミジア小ラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、ヘモフィルス・デュクレイ (*Haemophilus ducreyi*)、トレポネーマ・パリダム (*Treponema pallidum*)、ウレアプラズマ・ウレアリチカム (*Ureaplasma urealyticum*)、またはナイセリア・ゴノロエエ (*Neisseria gonorrhoeae*) による性感染症; S. アウレウス、) 、または連鎖球菌A、B、およびC群による食中毒、トキシックショック症候群、毒素疾患; ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) による潰瘍; ボレリア・リカレンチス (*Borrelia recurrentis*) による全身注熱性症候群; ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*) によるライム病; クラミジア小ラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、ナイセリア・ゴノロエエ (*Neisseria gonorrhoeae*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、スタフィロコ

ツカス・ピオゲネス (*Staphylococcus pyogenes*)、ヘモフィルス・インフルエンゼ (*Haemophilus influenzae*)、またはリステリア (*Listeria*) 属菌による結膜炎、角膜炎、および涙嚢炎; マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、またはマイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*) による播種性マイコバクテリウム・アビウム複合 (MAC) 疾患; カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) による胃腸炎; クリプトスポリジウム (*Cryptosporidium*) 属菌による腸内原虫類; ビリダンス連鎖球菌による歯原性感染症; ボルデテラ・ペルツシス (*Bordetella pertussis*) による持続性咳; クロストリジウム・パーフリンゲンス (*Clostridium perfringens*) またはバクテロイデス (*Bacteroides*) 属菌によるガス壊疽; ならびにヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) またはクラミジア・ニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*) によるアテローム動脈硬化症等が挙げられる。

- [0061] 動物における治療または予防することのできる細菌感染症および原虫類感染症並びにこのような感染症に関係した疾患としては以下のものが挙げられる: パスツレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella hemolytica*)、パスツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、マイコプラズマ・ボビス (*Mycoplasma bovis*) またはボルデテラ (*Bordetella*) 属菌によるウシ呼吸疾患; 大腸菌または原虫類 (即ち、コクシジウム (*Coccidium*) 類、クリプトスポリジア (*cryptosporidia*) 等) による感染に関係したウシ腸疾患; スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、ストレプトコッカス・ユベリス (*Streptococcus uberis*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・ディスガラクティエ (*Streptococcus dysgalactiae*)、クレブシエラ (*Klebsiella*) 属菌、コリネバクテリウム (*Corynebacterium*) 属菌、またはエンテロコッカス (*Enterococcus*) 属菌による感染に関係した乳牛の乳腺炎; A. プレウロ (*pleuro*)、P. マルトシダ、またはマイコプラズマ属菌による感染に関係したブタ呼吸疾患; 大腸菌、ローソニア・イントラセルラーリス (*Lawsonia intracellularis*)、サルモネラ (*Salmonella*)、またはセルプリナ ナオジスインテリエ (*Serpulina hyodysenteriae*) による感染に関係したブタ腸疾患; フソバクテリウム (*Fusobacterium*) 属菌による感染に関係したウシ腐蹄症; 大腸菌による感染に関係したウシ子宮炎; フソバクテリウム・ネクロフォーラム (*Fusobacterium necrophorum*) またはバクテロイデ

ストリプス(Bacteroides nodosus)による感染に関係したウシ毛様ゆうぜい;モラクセラ・ボビス(Moraxella bovis)による感染に関係したウシのピンクアイ;原虫類(即ち、ネオスポリウム(neosporium))による感染に関係したウシの早期流産;大腸菌による感染に関係したイヌおよびネコにおける尿路感染症;スタフィロコッカス・エピデルミデイス(Staphylococcus epidermidis)、スタフィロコッカス・インターメジウス(S. intermedius)、またはパスツラ・マルトシダ(Pasteurella multocida)によるイヌおよびネコにおける皮膚および軟部組織感染症;アルカリゲネス(Alcaligenes)属菌、バクテロイデス(Bacteroides)属菌、クロストリジウム(Clostridium)属菌、エンテロバクター(Enterobacter)属菌、ユウバクテリウム(Eubacterium)属菌、ペプトストレプトコッカス(Peptostreptococcus)属菌、ポルフィロモナス(Porphyromonas)属菌、またはプレボテラ(Prevotella)属菌によるイヌおよびネコにおける歯または口腔感染症。マクロライド系抗生物質により治療または予防することのできる他の細菌感染症および原虫類感染症並びにこのような感染症に関係した疾患は、J. P. サンフォードU. P. Sanford)等、抗微生物治療に対するサンフォード指針¹、“The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy”、第26版、アンティマイクrobial セラピー社(Antimicrobial Therapy Inc.)、1996”に記載されている。

[0062] 本発明で被覆剤として使用されるポリビニルアルコールまたはその共重合体は、好ましくはWO 02/17848、WO2 005/019286 に記載されたものを使用することができる。付着性等の点で被覆し易いのは、ポリビニルアルコール共重合体である。

[0063] すなわち、本発明で使用されるポリビニルアルコール共重合体は、ポリビニルアルコールまたはその誘導体(例えばエステル類)あるいは塩と、少なくとも1種の重合性ビニル単量体とをそれ自体公知の方法で共重合させることにより製造することができる。

[0064] そのようなポリビニルアルコール共重合体を製造する方法としては、ラジカル重合、例えば溶液重合法、懸濁重合、乳剤重合および塊状重合などのそれ自体公知の方法を挙げることができ、各々の通常の重合条件下で実施することができる。この重合反応は、通常、重合開始剤の存在下、必要に応じて還元剤(例えば、エリソルビン酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸)、連鎖移動剤(例えば2-メルカ

プトエタノール、 α -メチルスチレンダイマー、2-エチルヘキシルチオグリコレート、ラウリルメルカプタン)あるいは分散剤(例えばソルビタンエステル、ラウリルアルコールなどの界面活性剤)等の存在下、水、有機溶媒(例えばメタノール、エタノール、セロソルブ、カルビトール)あるいはそれらの混合物中で実施される。また、未反応の単量体の除去、乾燥、粉碎方法等も公知の方法でよく、特に制限は無い。

[0065] ポリビニルアルコール共重合体の原料となるポリビニルアルコールは、平均重合度約200~1500、好ましくは平均重合度約200~1300、より好ましくは平均重合度約200~900、さらにより好ましくは平均重合度約200~600、最も好ましくは平均重合度約300~500のものを使用すればよい。特に、平均重合度300~500の部分けん化ポリビニルアルコールが好ましく、平均重合度約300~500のけん化度約60~100モル%、好ましくは78~96モル%の部分けん化ポリビニルアルコールがより好ましい。このようなけん化ポリビニルアルコールは、酢酸ビニルをラジカル重合し、得られた酢酸ビニルを適宜、けん化することによって製造することができ、所望のポリビニルアルコールを製造するためには、適宜、重合度、けん化度をそれぞれ公知の方法で制御することによって達成される。

[0066] なお、こうした部分けん化ポリビニルアルコールは、市販品を使用することも可能であり、好ましいポリビニルアルコールの市販品としては、例えばゴーセノールEG05、EG25(日本合成化学製)、PVA203(ケラレ社製)、PVA204(ケラレ社製)、PVA205(ケラレ社製)、JP-04(日本酢ビ・ポバール社製)、JP-05(日本酢ビ・ポバール社製)等が挙げられる。なお、本発明で使用する被覆剤としては、ポリビニル共重合体のみならず、ポリビニルアルコールを単独で使用する事ができ、また重合度、けん化度の異なる2種以上のポリビニルアルコールを目的に応じて適宜併用することができる。例えば、平均重合度300のポリビニルアルコールと平均重合度1500のポリビニルアルコールとを混合して被覆剤として使用することが可能である。また、ポリビニルアルコールを含む市販のプレミクス被覆剤を使用することも可能である。

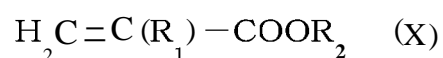
[0067] さらに、該ポリビニルアルコールは各種変性ポリビニルアルコールを使用することができ、例えばアミン変性ポリビニルアルコール、エチレン変性ポリビニルアルコール、カルボン酸変性ポリビニルアルコール、ジアセトン変性ポリビニルアルコール、チオー

ル変性ポリビニルアルコール等を挙げることができる。これらの変性ポリビニルアルコールは、市販品を使用してもよく、あるいは当該分野で公知の方法で製造したものを使用することができる。

[0068] 被覆剤として用いるポリビニルアルコール共重合体の製造において、ポリビニルアルコールと重合させる重合性ビニル単量体としては、アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、フマル酸、マレイン酸、イタコン酸等の不飽和カルボン酸類またはそれらの塩（例えばアルカリ金属塩、アンモニウム塩、アルキルアミン塩）、それらのエステル類（例えば置換または非置換のアルキルエステル、環状アルキルエステル、ポリアルキレングリコールエステル）、不飽和ニトリル類、不飽和アミド類、芳香族ビニル類、脂肪族ビニル類、不飽和結合含有複素環類等を挙げることができる。具体的には、(1)アクリル酸エステル類としては、例えば、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ブチルアクリレート、イソブチルアクリレート、シクロヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ポリエチレングリコールアクリレート、ポリプロピレングリコールアクリレートなどが、(2)メタクリル酸エステル類としては、例えばメチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、イソブチルメタクリレート、シクロヘキシルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリエチレングリコールメタクリレートなどが、(3)不飽和ニトリル類としては、例えばアクリロニトリル、メタアクリロニトリルなどが、(4)不飽和アミド類としては例えばアクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、メタクリルアミドなどが、(5)芳香族ビニル類としてはスチレン、 α -メチルスチレンなどが、(6)脂肪族ビニル類としては、酢酸ビニルなどが、(7)不飽和結合含有複素環類としては、N-ビニルピロリドン、アクリロイルモルホリンなどが例示される。

[0069] また、ポリビニルアルコール共重合体を製造する際の重合性ビニル単量体としての不飽和カルボン酸類およびそれらのエステル類は、下記一般式(X)：

(化22)



(式中、 R_1 は水素原子またはメチル基を示し、 R_2 は水素原子または1～4個の炭素原子を有するアルキル基を示す。)で表すことができる。

[0070] これらの重合性ビニル単量体は、1種または2種以上を組み合わせ、ポリビニルアルコールと共重合させることができるが、好ましくは、アクリル酸とメタクリル酸エステル（例えばメチルメタクリレート）との混合物をポリビニルアルコールと共重合させるのがよい。ここにポリビニルアルコールと重合性ビニル単量体との重量比は、約6:4から9:1、好ましくは約8:2である。また、重合性ビニル単量体としてアクリル酸とメチルメタクリレートを使用する場合には、その重量比は約3:7から約0.5:9.5、好ましくは約1.25:8.75である。被覆剤の主成分として使用する好ましいポリビニルアルコール共重合体は、ポリビニルアルコール（平均重合度約200～1300未満）、メチルメタクリレートおよびアクリル酸からなり、その構成比は重量比で、約60～90:7～38:0.5～12が好ましく、約70～90:15～20:2～3がより好ましく、約80:17.5:2.5がさらに好ましい。

[0071] 重合開始剤としては、当該分野で用いられているものを使用することができる。例えば、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム、過酸¹⁰水素等の無機過酸¹⁰物、過酢酸や α -ブチルハイドロパーオキシド、ジ-n-プロピルパーオキシジカーボネート等の有機過酸¹⁰物、あるいは2,2'-アゾビス(2-アミジノプロパン)ハイドロクロライド、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルバレロニトリル)等のアゾ¹⁰化合物が挙げられる。

[0072] 本発明でマクロライド系抗生物質の被覆に使用する被覆剤は、種々の形態を取りうるが、一般にその適用に際しては、水性溶液、水性分散液、有機溶媒溶液あるいは有機溶媒分散液の形態で、それ自体公知の散布、噴霧等の手段により実施するのが好ましい。また固形の被覆剤を噴霧した錠剤や、被覆剤を含有する顆粒を調製した後、加熱熔融させて、表面を被覆させる方法でもよい。被覆剤のポリビニルアルコールまたはその共重合性の量としては、例えばマクロライド系抗生物質の素錠に対して、約2～30重量%、好ましくは約5～20重量%、より好ましくは約7.5～15重量%である。また素顆粒を被覆する場合、一般に素顆粒に対して、約5～100重量%、好ましくは約30～80重量%である。

[0073] なお、ポリビニルアルコール共重合体によるマクロライド系抗生物質の素錠、素顆粒の被覆条件は、一般に以下の通りである。

・ポリビニルアルコール共重合体の重合度:約500

・ポリビニルアルコール共重合体液濃度:約8 ~10重量%

・コーティング機:ハイコーターHCT-48(フロイント産業)

・スプレーガン口径:約0.8mm

・錠剤仕込量:約1 ~1.5kg

・パン回転数:約20rpm

・噴霧空気量:約65 ~70 L/min

・送風温度:約60°C

・送風量 約2.5 m³/min

・排風量 約4.5 m³/min

[0074] 本発明のさらに好ましい実施態様によれば、平均重合度300から500の部分けん化ポリビニルアルコールと、重合性ビニル単量体を重量比で6:4 ~9:1の割合で共重合させて得られ、かつ当該重合性ビニル単量体がアクリル酸およびメチルメタクリレートであり、共重合する際におけるアクリル酸とメチルメタクリレートとの重量比が3:7 ~0.5:9.5である、ポリビニルアルコール共重合体を被覆剤として用い、マクロライド系抗生物質またはその含有固形物(例えば、素錠、素顆粒)を被覆することを特徴とするマクロライド系抗生物質の安定被覆製剤が提供される。

[0075] 本発明において、マクロライド系抗生物質を含有する素錠としては、a) マクロライド系抗生物質をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはその他の適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な公知の方法で顆粒(素顆粒)とした後、滑沢剤などを加え圧縮成型する、またはb) マクロライド系抗生物質の素顆粒をそのまま又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはその他の適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型することにより製造するか、またはあらかじめ製造したマクロライド系抗生物質を含まない顆粒に、マクロライド系抗生物質をそのままもしくは適当な添加剤と共に加えて均等に混合した後、圧縮成型して製造する方法が好ましい例として挙げられる。また、素顆粒も当該分野で公知の手段により製造することができる。

[0076] また素錠に対して、ポリビニルアルコール共重合体をコーティングする前にプレコーティング層を施すことができる。コーティング剤としては当該分野で周知のものが使用

可能であり、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖等が挙げられる。

[0077] このポリビニルアルコールあるいはポリビニルアルコール共重合体で被覆されるマクロライドの固形製剤、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤は、常法により製造することができる。

[0078] 錠剤としては、その崩壊性を高めるために好ましくは崩壊剤を含有し得る。崩壊剤としては、当該分野で周知のものが使用可能であり、例えば部分 α 化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-H^{PC})、クロスカルメロースナトリウム(例えば、Ac-Di-S_Q、旭化成(株))、ポリビニルポリピロリドン等が例示され、好ましくはカルボキシメチルスターチナトリウムである。崩壊剤の含量は、錠剤をすばやく崩壊させるのに十分な量であればよく、例えば、日本薬局方に規定の第1液または第2液中で数十分以内、好ましくは数分以内で崩壊せしめる量であればよく、通常、錠剤100重量部に対して約0.5～10重量部、好ましくは約1～10重量部、より好ましくは約2～10重量部である。

[0079] マクロライド系抗生物質を含有する錠剤は、さらに任意に賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤(例えば、酸化チタン)など製剤学上許容される添加剤を含むことができる。酸化チタンの含量は、錠剤100重量部に対して約0.05～1重量部、好ましくは約0.1～1重量部である。

[0080] 賦形剤としては、当該分野で周知のものを幅広く使用することが可能であり、例えば乳糖、白糖、マンニトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ等が例示されるが、好ましくはマンニトール、結晶セルロースである。賦形剤の含量は、主薬含量、目的とする錠剤の大きさ等を考慮して適宜設定すればよいが、通常、錠剤100重量部に対して約5～10重量部、好ましくは約10～10重量部である。

[0081] 結合剤としては、当該分野で周知のものを幅広く使用することが可能であり、例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、デキストリン等が例示されるが、好ましくはヒドロキシプロピルセルロース(H_{PC})である。結合剤の含量は、通常、錠剤100重量部に対して約0.

5 ～重量部、好ましくは約1 ～3重量部である。

[0082] 滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シヨ糖脂肪酸エステルなどが例示され、その含量は通常、極微量、例えば錠剤100重量部に対して約1 ～3重量部である。

[0083] 本発明における、マクロライド系抗生物質を含有する錠剤は、上記原料を用いて、混合、造粒、造粒乾燥、整粒、滑沢剤混合、製錠等の各操作を当該分野で周知の方法に準じて行うことにより製造できる。尚、造粒操作に関しては、例えば攪拌造粒機、流動層造粒機、ブラベンダー、双軸造粒機等の装置を使用すればよいが、均質な顆粒を得る点から攪拌型造粒機を用いるのが好ましい。また製錠は市販の打錠機を使用して、通常、約0.2 ～1.5tの打錠圧で行えばよい。

[0084] 本発明の好ましい錠剤組成の一態様は以下の通りである。

錠剤全重量中、

主薬である、化合物(II)、その製薬上許容される塩、またはその水和物:約40～70%;

崩壊剤、好ましくはカルボキシメチルスターチナトリウム:約2～10%;

賦形剤、好ましくはD-マンニトールと結晶セルロースの総量:約10～40%;

結合剤、好ましくはヒドロキシプロピルセルロース:約1～3%;

滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム:約1～3%

であり、また素錠重量に対して

被覆剤、好ましくはポリビニルアルコール共重合体は約5～20重量%である。

[0085] 本発明のマクロライド系抗生物質の被覆製剤は、ヒトまたは動物に、上記した疾患の治療の有効量を投与すればよい。患者あるいは治療対象の動物の年齢、体重、症状、性別などにより投与量は変わりうるが、通常1回または数回に分けて、上記マクロライド系抗生物質、その薬理学的に許容される塩またはその水和物に換算して、例えば0.01～50mg/kgを経口的に投与することができる。

[0086] また本発明製剤は、例えば、25℃、相対湿度60%の条件で3ヶ月保存後の類縁物質の総量が、好ましくは3%以下、より好ましくは1.5%以下である。

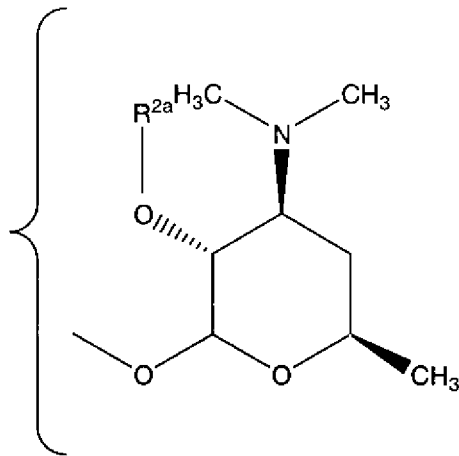
[0087] また本発明製剤は、好ましくは、安定性をより向上させるために、PTP(プレスル

一パッケージ)包装またはボトル包装(例:ポリ瓶、ガラス瓶、アルミ缶)されていてもよい。

[0088] また本発明のマクロライド系抗生物質の被覆剤は、前記マクロライド系抗生物質以外の抗菌剤を含有していてもよい。また被覆剤の主成分は、ポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体であるが、その他の被覆成分を含有していてもよい。

[0089] また、本発明は、下記部分構造式:

[化23]



(式中、 R^{2a} は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される基を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物またはそれらを含有する固形物を、ポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体を含有する被覆剤で被覆する、当該マクロライド系抗生物質の類縁物質の生成抑制方法を提供する。マクロライド系抗生物質、その塩、それらの水和物、被覆剤、被覆方法などは前述した通りである。

[0090] また、本発明は、上記部分構造式で示される基を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物またはそれらを含有する固形物を、ポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体を含有する被覆剤で被覆することを特徴とする、該マクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物の安定化方法も提供する。マクロライド系抗生物質、その塩、それらの水和物、被覆剤、被覆方法などは前述した通りである。

[0091] 以下に実施例を記載して本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら制限されるものではない。

実施例

[0092] 実施例1

ポリビニルアルコール共重合体被覆剤が主薬の安定性に及ぼす影響の検討

(1)被覆剤の製造

図1に示す製造フローチャートに従い、以下の表1に示す組成の被覆剤(製剤1)を得た。

[0093] [表1]

		製剤 1
顆粒内	化合物 (1 I I) (1 型結晶)	1 0 0 . 0 mg
	D-マンニトール	3 8 . 4 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 . 6 m 目
顆粒外	カルボキシメチルスターチナトリウム	1 5 . 0 mg
	ステアリン酸マグネシウム	4 . 0 mg
素錠計		1 6 2 . 0 mg
被覆剤	ポリビニルアルコール共重合体	1 8 . 0 mg
被覆量計		1 8 . 0 mg
合計		1 8 0 . 0 mg
被覆割合 (重量%) (対素錠)		1 1 . 1 %

[0094] なお、上記素錠のポリビニルアルコール共重合体による被覆錠は、以下の工程(有)〜(7)を経て製造された。

(有) 撹拌造粒機により湿式造粒させた顆粒を用いて、 ϕ 8mm及び ϕ 9mm2段Rの錠剤をロータリー打錠機により製する。

(2) 重合度500のポリビニルアルコール共重合体を精製水に徐々に撹拌添加することにより、8〜10重量%ポリビニルアルコール共重合体水溶液を調製する。酸化チタンを配合する場合には、TKロボミクス(特殊機化工業)にて撹拌分散させながら、酸

ヒチタン含有ポリビニルアルコール共重合体水溶液を調製する。

- (3) 2流体ノズルを有する通気式コーティング機ハイコーターHCT-48に、錠剤を1〜1.5kg仕込む。
- (4) 送風温度60°C、送風量2.5m³/分、排風量4.5m³/分で一定時間加温し、品温40°C以上を維持させる。
- (5) スプレーガン口径0.8mm、噴霧空気量65〜70L/分、パン回転数20rpmの条件で、錠剤品温を40°C以上に保つように、8〜10重量%ポリビニルアルコール共重合体水溶液を5〜10g/分の範囲で噴霧し、錠剤にポリビニルアルコール共重合体を被覆させる。
- (6) 所定量のポリビニルアルコール共重合体を被覆終了後、タルク及びステアリン酸マグネシウムまたはその両方を錠剤表面に散布し、錠剤を通気式コーティング機ハイコーターHCT-48から排出させる。
- (7) 棚式乾燥機を用いて調製したコーティング錠を乾燥させる(送風温度65°C、乾燥時間90分間)。

[0095] (2) マクロライド系被覆製剤の安定性の評価

上記のようにして得られたマクロライド系被覆製剤(製剤1)の安定性を、被覆していない素錠と比較した。評価方法は以下の通りである。

- [0096] 被覆剤及び素錠を各1錠ずつ、25°C、60%相対湿度、無包装、遮光の条件下で、3ヶ月間保存した。0.5ヵ月後、1ヶ月後、2ヶ月後、及び3ヶ月後に、主薬である化合物(II1)の残存量及び類縁物質の生成量を、液体クロマトグラフィーにより測定した。なお、被覆剤と素錠とは、同じ製造ロットのマクロライド系抗生物質(化合物 仰I)を用いた。

[0097] ＜液体クロマトグラフィー用の試料溶液の作製＞

- (1) 被覆剤及び素錠の各1錠を、それぞれ薬包紙に包んで手早く粉碎した後、全量を100mLメスフラスコに入れた。
- (2) 液体クロマトグラフ用アセトニトリル/水混液(7:3)70mLを加えた。アセトニトリルは高速液体クロマトグラフ用のものを用いた(以下、同様。)
- (3) 10分間振とうした。

(4) 液体クロマトグラフ用アセトニトリル／水混液 (7:3) を加え、正確に100mLとした。

(5) (4) の液を孔径 $0.45 \mu\text{m}$ のメンブランフィルター (ケラボウ社製、クロマトディスク 非水系13N) でろ過し、初めのろ液2mLを除き、残りのろ液を試料溶液とした。

[0098] ＜標準溶液の作製＞

標準物質として使用するため、被覆剤及び素錠に用いたのと同じ製造ロットの化合物 (II1) の原薬を約10mg精密に秤量した。これを70%アセトニトリルに溶かし、正確に10mLとした。

[0099] ＜液体クロマトグラフィー条件＞

主薬及び類縁物質によるピーク面積を自動算出法により測定した。

検出器: 紫外吸光光度計

(測定波長範囲: 195 ~ 400nm、抽出波長: 210nm)

カラム: L-column ODS, $5 \mu\text{m}$, $4.6 \times 250\text{mm}$ (理学物質評価研究機構)

カラム温度: 40°C 付近の一定温度

移動相A: pH8.0の0.005mol/Lリン酸二水素カリウム緩衝液／アセトニトリル (3/2) 混液

移動相B: アセトニトリル／pH8.0の0.012mol/Lリン酸二水素カリウム緩衝液 (3/1) 混液

グラジエントプログラム:

[0100] [表2]

試料注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 5	70	30
5 ~ 40	70 → 0	30 → 100
40 ~ 65	0	100
65 ~ 65.01	0 → 70	100 → 30
65.01 ~ 80	70	30

流量: 1.0 mL/分(設定時の主成分の保持時間は約3.0分)

注入量: 10 μ L

サンプルクーラー温度: 25°C

ニードル洗浄液: アセトニトリル

面積測定範囲: 試料注入後65分間

[0101] ＜システム適合性の確認＞

システム適合性は、標準溶液10 μ Lについて上記と同様にして液体クロマトグラフィーを行い、主成分の保持時間が約3.0分であることにより確認した。

[0102] ＜類縁物質の比率の計算方法＞

個々の類縁物質質量(%)及び総類縁物質質量(%)は、以下の式より計算した。

$$\text{個々の類縁物質質量(\%)} = (A_i / \Sigma A) \times 100$$

$$\text{総類縁物質質量(\%)} = (\Sigma A_i / \Sigma A) \times 100$$

A_i : 個々の類縁物質のピーク面積

ΣA_i : 個々の類縁物質のピーク面積の総和

ΣA : システムピーク以外のピーク面積の総和

1か月保存後の被覆製剤のクロマトグラムを図2に示す。また、各ピークの保持時間、面積、高さを以下の表3に示す。

[0103] [表3]

ピータ番号	保持時間(分)	ピータ面積	ピータ面積 (%)	ピータ高さ
1	10.68	6346	0.05	548
2	18.01	35181	0.26	2099
3	22.96	3650	0.03	247
4	25.81	3946	0.03	269
5	26.95	4038	0.03	258
6	29.52	13691722	99.35	606508
7	30.41	12922	0.09	915
8	34.86	8124	0.06	439
9	36.68	3448	0.03	198
10	39.73	3643	0.03	205
11	49.01	8722	0.06	368

[0104] ピーク6が主薬である化合物(111)に由来するピークである。ピーク6以外の全てのピークは類縁物質に由来するものであるが、特にピーク1及び2が、保存により増加する主な副生成物である。

[0105] 図3に、被覆製剤及び素錠の、主薬に対する類縁物質の総量の比率(%)の推移を示す。図3中、○印は素錠を、●印はポリビニルアルコール共重合体による被覆錠を示す。図3から明らかなように、本発明の被覆製剤は、3ヶ月後でも、殆ど類縁物質質量が変わらないのに対して、被覆されていない素錠では急激に主薬の分解が進み、3ヶ月後には類縁物質質量は約9%に達した。これにより、本発明の被覆製剤の安定性が証明された。

[0106] 実施例2

被覆剤最が主薬の安定性に及ぼす影響

実施例1のマクロライド系被覆製剤の作製方法において、被覆製剤全体に対する被覆剤の比率を5～15重量%の範囲内で種々変換させて被覆製剤を作製した。

[0107] これらの被覆製剤を各1錠づつ、40°C、75%相対湿度、無包装、遮光の条件下で

、1週間保存した。次いで、実施例1と同様にして、主薬に対する類縁物質の総量の比率(%)を算出した。

[0108] 結果を図4に示す。図4から明らかなように、被覆剤としてのポリビニルアルコール共重合体の被覆量が、約7.5～15%(w/w)の範囲内にあるときに本発明のマクロライト被覆製剤は特に安定であった。

[0109] 実施例3

酸化チタン配合ポリビニルアルコール共重合体被覆剤が主薬の安定性に及ぼす影響の検討

図5に示す製造フローチャートに従い、以下の表4に示す組成の被覆製剤(製剤2、3及び5)を得た。被覆条件は、酸化チタン(1重量%濃度)を被覆剤に配合して用いた以外は、実施例1に示したと同じ条件である。

[0110] [表4]

		製剤2	製剤3	製剤5
顆粒内	化合物(III)(1型結晶)	100.0 mg	150.0 mg	200.0 mg
	D-マンニトール	38.4 mg	57.6 mg	76.8 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.6 mg	6.9 mg	9.2 mg
顆粒外	カルボキシメチルスターチナトリウム	8.0 mg	12.0 mg	16.0 mg
	結晶セルロース	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg
	ステアリン酸マグネシウム	4.0 mg	6.0 mg	8.0 mg
素錠副		160.0 mg	240.0 mg	320.0 mg
被覆剤	ポリビニルアルコール共重合体	18.0 mg	18.0 mg	22.5 mg
	酸化チタン	2.0 mg	2.0 mg	2.5 mg
	タルタ	微量	微量	微量
	ステアリン酸マグネシウム	微量	微量	微量
被覆量計		20.0 mg	20.0 mg	25.0 mg
合計		180.0 mg	260.0 mg	345.0 mg
被覆割合(%) (対素錠)		12.5%	8.3%	7.8%
共重合体割合(%) (対素錠)		11.3%	7.5%	7.0%

- [0111] 上記のようにして得られたマクロライト系被覆製剤(製剤2)の安定性を、被覆していない素錠と比較した。評価方法は以下の通りである。
- [0112] 被覆剤及び素錠を各1錠ずつ、25℃、60%相対湿度、無包装、遮光の条件下で、1ヶ月間保存した。0.5ヵ月後、及び1ヶ月後に、主薬である化合物(II1)の残存量及び類縁物質の生成量を、液体クロマトグラフィーにより測定した。なお、被覆剤と素錠とでは、同じ製造ロットのマクロライト系抗生物質(化合物I)を用いた。
- [0113] 図6に、被覆製剤及び素錠の、主薬に対する類縁物質の総量の比率(%)の推移を示す。図6中、○印は素錠を、●印は酸¹⁶ヒタン配合ポリビニルアルコール共重合体による被覆錠を示す。図6から明らかなように、本発明の被覆製剤は、1ヶ月後、殆ど類縁物質量が変わらないのに対して、被覆されていない素錠では急激に主薬の分解が進み、1ヶ月後には類縁物質量は約4%に達し、本発明の被覆製剤の安定性が確認された。
- [0114] 実施例4
ポリビニルアルコール被覆剤が主薬の安定性に及ぼす影響の検討
- 図7に示す製造フローチャートに従い、以下の表5に示す組成の被覆製剤(製剤4)を得た。
- [0115] [表5]

		製剤4
顆粒内	化合物 (III) (1型結晶)	100.0 mg
	D-マンニトール	38.4 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.6 mg
顆粒外	カルボキシメチルスターチナトリウム	15.0 mg
	ステアリン酸マグネシウム	4.0 mg
素錠計		162.0 mg
被覆剤	ポリビニルアルコール	15.5 mg
	タルク	微量
被覆量計		15.5 mg
合計		177.5 mg
被覆割合 (%) (対素錠)		9.6 %

[0116] 上記のようにして得られたマクロライド系被覆製剤(製剤4)の安定性を、被覆していない素錠と比較した。評価方法は以下の通りである。

[0117] 被覆剤及び素錠を各1錠ずつ、25°C、60%相対湿度、無包装、遮光の条件下で、3ヶ月間保存した。0.5ヵ月後、1ヶ月後、2ヶ月後、及び3ヶ月後に、主薬である化合物(II)の残存量及び類縁物質の生成量を、液体クロマトグラフィーにより測定した。なお、被覆剤と素錠とでは、同じ製造ロットのマクロライド系抗生物質(化合物I)を用いた。

[0118] 図8に、被覆製剤及び素錠の、主薬に対する類縁物質の総量の比率(%)の推移を示す。図8中、○印は素錠を、●印はポリビニルアルコールによる被覆錠を示す。図8から明らかなように、ポリビニルアルコールで被覆した本発明のマクロライド系抗生物質の被覆製剤は、3ヶ月保存した後でも製剤中の類縁物質は殆ど生成せず、安定であった。これに対して、素錠のまま保存した場合は急激に類縁物質が生成し、3ヶ月保存後には、主薬に対する類縁物質の総量の比率(%)は約9%(w/w)となった。

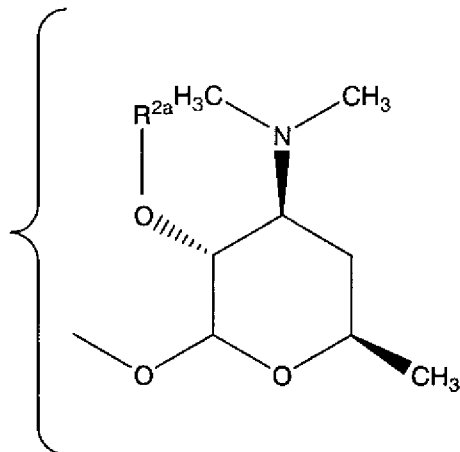
産業上の利用可能性

- [0119] 本発明の、ポリビニルアルコールまたはその共重合体で被覆されたマクロライド系抗生物質の被覆製剤は、ヒトを含む哺乳動物、魚類、鳥類における細菌、マイコプラズマ、真菌（カビ）、原虫などに起因する広範囲の感染症の治療に用いることができる。

請求の範囲

[1] 下記部分構造式：

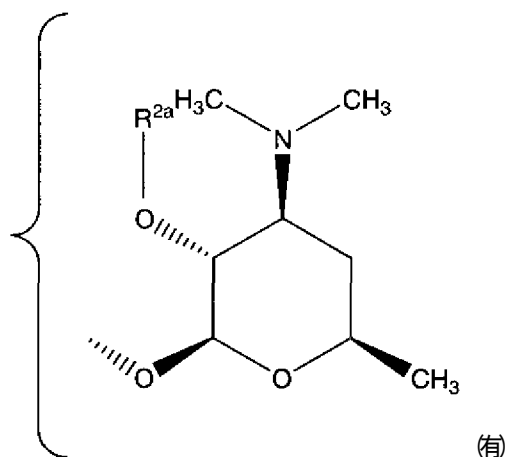
[化1]



(式中、 R^{2a} は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される基を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含むし、ポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体を含む被覆剤で被覆されていることを特徴とする、マクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[2] マクロライド系抗生物質が、下記部分構造式(尙)：

[化2]

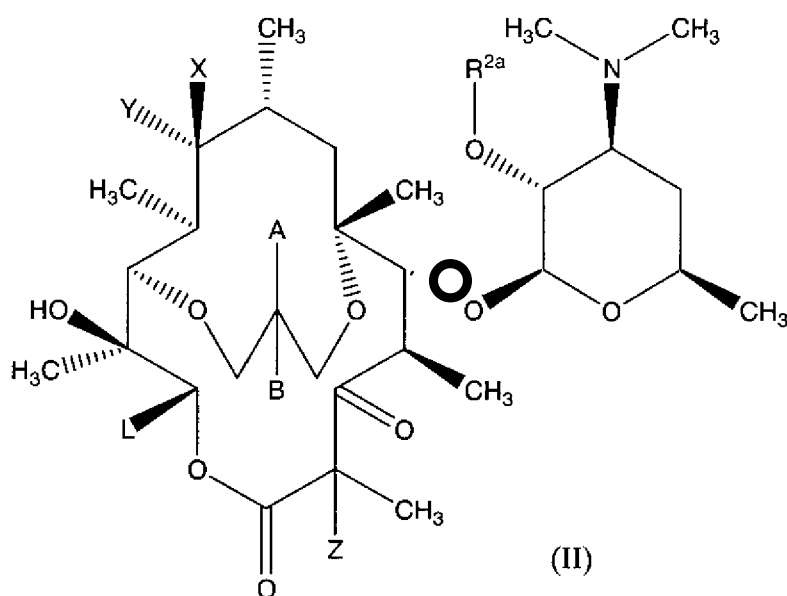


(式中、 $R^{\text{九}}$ は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される基を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物であることを特徴とする請求項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[3] マクロライド系抗生物質が14～16員環系マクロライド系抗生物質であることを特徴とする、請求項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[4] マクロライド系抗生物質が、一般式(11)：

[化3]



{式中、Aは、

- a) $-\text{OH}$ 、
- b) $-\text{OR}^\circ$ (式中、 R° は水酸基の保護基を表す。)、
- c) $-\text{R}^1$ (式中、 R^1 は(1)アリール基、(2)置換アリール基、(3)ヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を表す。)、
- d) $-\text{O}-\text{R}^1$ (式中、 R^1 は前記と同意義を有する。)、
- e) $-\text{R}^2$ (式中、 R^2 は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0～3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル基、(4)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0～3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルケニル基、または(5)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0～3個のヘテロ原

子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 c

$-C_{12}$ アルキニル基を表す。)、

f) $-OR^2$ (R^2 は前記と同意義を有する。)、

g) $-S_{(O)_n}R^{11}$ (式中、 n は0、1または2を、 R^{11} は、独立して水素原子、 R^1 または R^2 を表し、 R^1 および R^2 は前記と同意義を有する)、

h) $-NH_{(O)}R^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、

i) $-NH_{(O)}NHR^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、

j) $-NH_{(O)_2}R^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、

k) $-NR^{14}R^{10}$ (式中、 R^{10} および R^{10} は、それぞれ独立して、 R^{11} を表し、 R^{11} は前記と同意義を有する。)、および

l) $-NHR^3$ (式中、 R^3 はアミノ基保護基を表す。)

から選ばれる基を表し;

B は、

a) 水素原子、

b) 重水素、

c) ハロゲン原子、

d) $-O_H$ 、

e) $-R^1$ (R^1 は前記と同意義を有する。)、

f) $-R^2$ (R^2 は前記と同意義を有する。)、または

g) $-O_{R^p}$ (R^p は前記と同意義を有する。を表し;

但し、Bがハロゲン、 $-O_H$ または $-O_{R^p}$ のとき、Aは $-R^1$ または $-R^2$ を表し、あるいはAおよびBは、結合している炭素原子と一緒にあって、

a) $C=O$

b) $C(OR^2)_2$ (R^2 は前記と同意義を有する。)、

c) $C(sR^2)_2$ (R^2 は前記と同意義を有する。)、

d) $C[-O-(CH_2)_m]_2$ (m は2または3である。)、

e) $C[-S-(CH_2)_m]_2$ (m は前記と同意義である。)、

f) $C \equiv CHR^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

g) $C \equiv N-O-R^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、または

h) $C \equiv N-O-Ar^1-M-Ar^2$

[式中、

1) $-A^{1-}$ は、 R^{31} を表し、 R^{31} は独立して、

a) R^1 から水素元素を除いて形成される2価の基 (R^1 は前記と同意義を有する。)、

b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキレン基、

c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルケニレン基、または

d) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子を任意に含み、ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_{12} アルキニレン基を表し;

2) $-M-$ は、結合手あるいは

(a) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子および $-C \equiv N-$ 、 $-N \equiv N-$ および $-C(O)-$ から選ばれる0〜3個の基を任意に含む、 C_1-C_{12} アルキレン基、

(b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子および $-C \equiv N-$ 、 $-N \equiv N-$ および $-C(O)-$ から選ばれる0〜3個の基を任意に含む、 C_2-C_{12} アルケニレン基、

(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0〜3個のヘテロ原子および $-C \equiv N-$ 、 $-N \equiv N-$ および $-C(O)-$ から選ばれる0〜3個の基を任意に含む、 C_2-C_{12} アルキニレン基、

(d) 置換アリーレン基、

(e) 置換ヘテロアリーレン基または

(有) 置換ヘテロシクロアルキレン基を表し; および

3) $-\text{Ar}^2$ は、

(a) アリール基、

(b) 置換アリール基、

(c) ヘテロアリール基、または

(d) 置換ヘテロアリール基を表 \square ;

i) $\text{C}=\text{NHR}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

j) $\text{C}=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

k) $\text{C}=\text{NNHC}(\text{O})\text{NHR}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

l) $\text{C}=\text{NNHS}(\text{O})\text{R}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

m) $\text{C}=\text{NNHR}^3$ (R^3 は前記と同意義を有する。)、

n) $\text{C}=\text{NR}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

o) $\text{C}=\text{NR}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、または

p) $\text{C}=\text{N}-\text{N}-\text{CHR}^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)を表し;

XおよびYの一方は、水素原子を表し、他方は、

a) 水素原子、

b) 重水素、

c) $-\text{OH}$ 、

d) $-\text{OR}^p$ (R^p は前記と同意義を有する。)、

e) $-\text{NR}^o\text{R}^o$ (R^o および R^o は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル基、または

(3) R^o および R^o は、結合している窒素原子と共に一緒になって、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる0~2個のヘテロ原子を含む3~10のヘテロアル

キル環を表し、あるいはXおよびYは結合している炭素原子と共に、

(a) $C=O$ または

(b) $C=N-Q$

(式中、Qは

(1) $-R^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

(2) アミノ保護基、

(3) $-C(O)R^{11}$ (R^{11} は前記と同意義を有する。)、

(4) $-OR^6$ (R^6 は独立して、

(a) 水素原子、

(b) $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、

(c) $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ (n は前記と同意義を有する。)、

(d) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル基、

(e) $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル基、

(f) $-C(O)-C_1-C_{12}$ アルキル基、

(g) $-C(O)-C_3-C_{12}$ シクロアルキル基、

(h) $-C(O)-R^1$ (R^1 は前記と同意義を有する。)または

(i) $-\text{Si}(R^a)(R^b)(R^c)$ (R^a , R^b および R^c は、それぞれ独立して、 C_1-C_{12} アルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。)を表し;または

(5) $O-C(R^7)(R^8)-O-R^6$ (R^6 は前記と同意義を有する。但し、 R^6 は、 $C(O)-C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C(O)-C_3-C_{12}$ シクロアルキル基または $C(O)-R^1$ ではなく、 R^7 および R^8 は、結合している炭素原子と共に、 C_3-C_{12} シクロアルキル基を形成するか、あるいは(1)水素原子または(2) C_1-C_{12} アルキル基を表す。)を表し;

Lは、

a) $-\text{CH}_3$ 、

b) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

c) $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、

d) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、

e) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_6 アルケニル基、または

f) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基から選ばれる1または2以上の置換基で置換されていてもよい、 C_2-C_6 アルキニル基を表し;

Zは、

a) 水素原子、

b) メチル基 または

c) ハロゲン原子を表し;

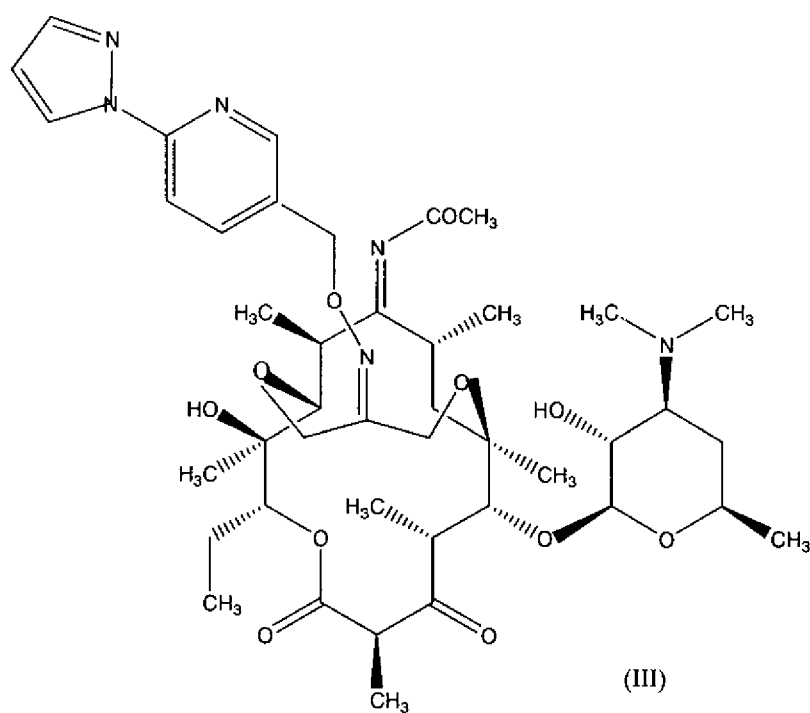
R^9 は、水素原子または水酸基の保護基を表す。}

で表される¹⁴化合物、その製薬上許容される塩もしくはそれらの水和物であることを特徴とする、請求項3に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[5] マクロライド系抗生物質が、

(1) 下記式(III):

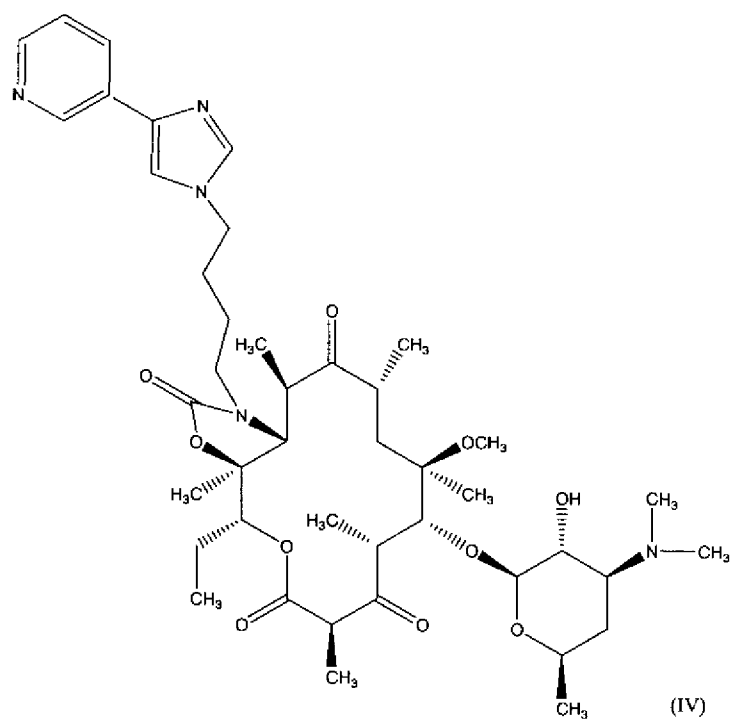
[化4]



で表される (1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 16S, 18R) -N-[9-(3, 4, 6-トリデオキシ-3-ラメチルアミノ-β-D-キシロヘキソピラノールオキシ)-3-エチル-2-ヒドロキシ-2, 6, 8, 10, 16, 18-ヘキサメチル-5, 7-セプトキソ-13-[(E)-[6-(ピラゾール-1-イル)ピリペレ-3-イル]メトキシイミノ]-4, 11, 15-トリオキサピラクロ[8, 5, 4]ノナデカ-17E-イリデン]アセタミド

(2) 下式(IV) :

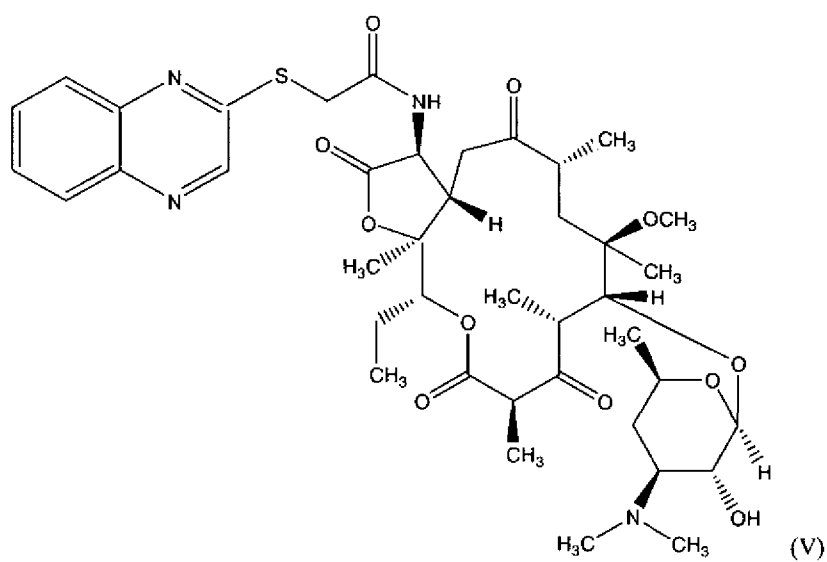
[15]



で表されるテリスロマイシン、

(3) 下記式 (V) :

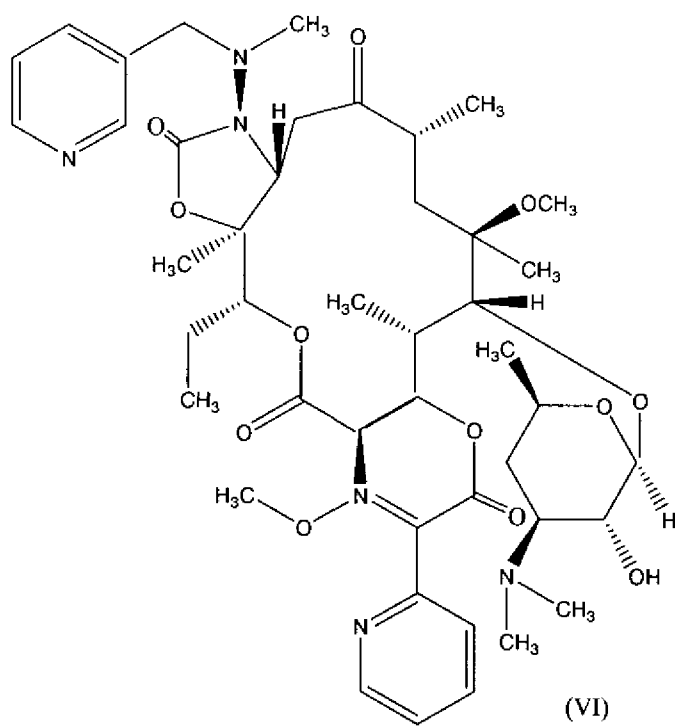
[化6]



で表されるGW773546、

(4) 下記式 (VI) :

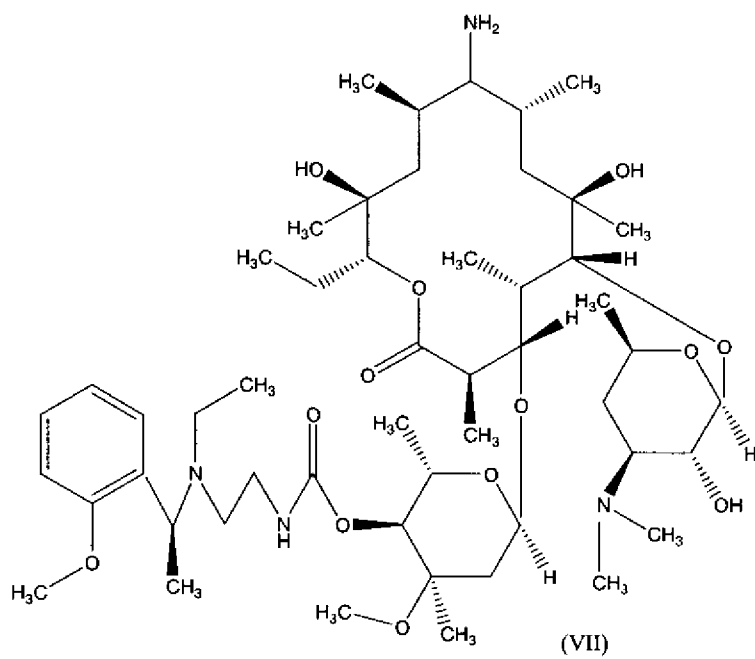
[化7]



で示されるTEA-O₇₇₇、

(5) 下記式(V)功:

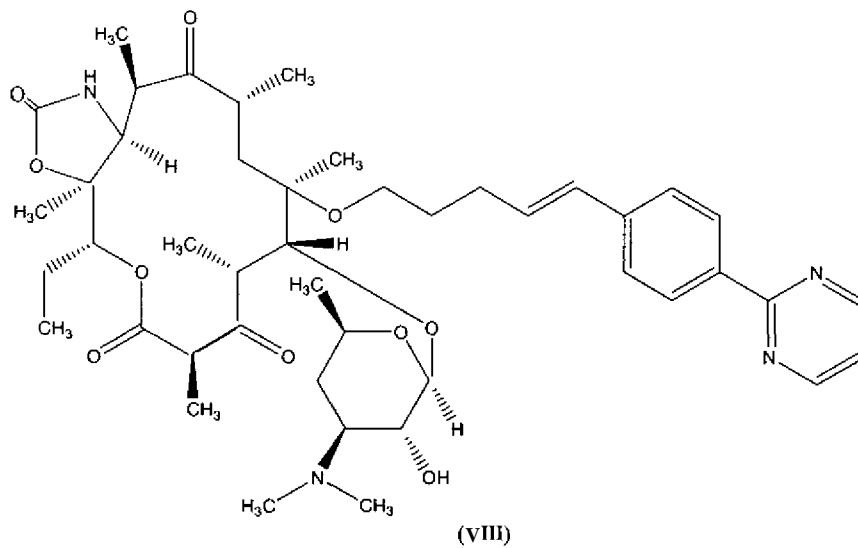
[化8]



で示される_{C P} - 544372、

(6) 下記式(VIII):

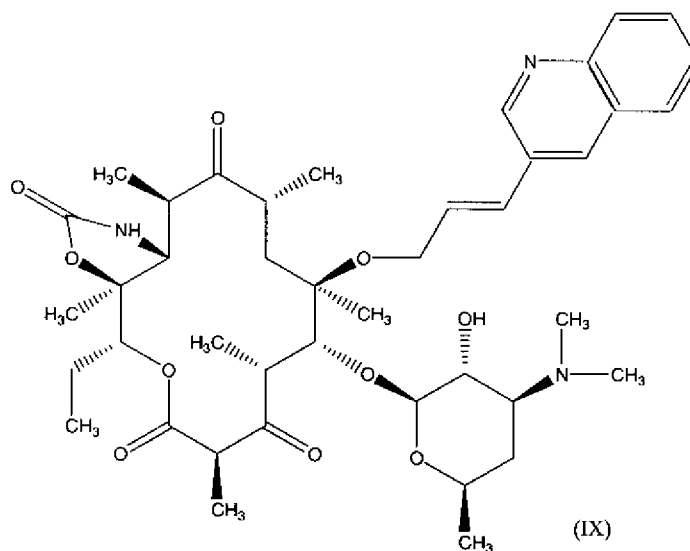
[化9]



で示されるJNJ-17069546、

(7) 下記式 (IX) :

[化10]



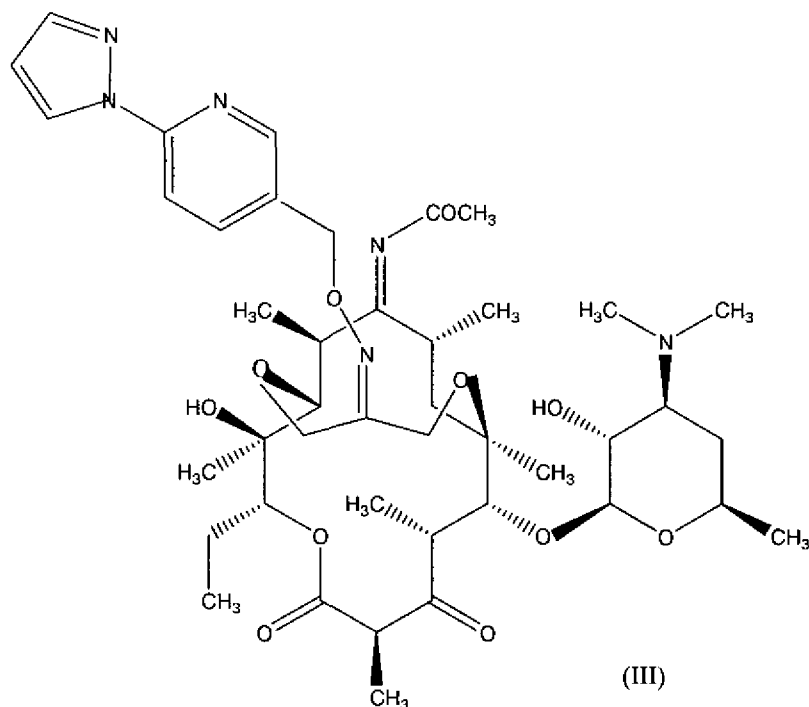
で表されるセクロマイシン、もしくは

(8) (1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 16S, 18R) - N - [9 - (3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - ラメチルアミノ - β - D - キシロ - ヘキソピラノールオキシ) - 3 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 2, 6, 8, 10, 16, 18 - ヘキサメチル - 5, 7 - ビンチキソ - 13 - [(E) - [6 - (2 - アミノエリテレー - 6 - イル) エリテレー - 3 - イル] メトキシイミノ] - 4, 11, 15 - トリオキサエラクロ[8, 5, 4] ノナデカ - 17E - イリデン] アセタミド

またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの水和物であることを特徴とする、請求項4に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[6] マクロライド系抗生物質が、下記式 (III) :

[化11]



で表される (1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 16S, 18R) -N-[9-(3, 4, 6-トリデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-D-キシロヘキソピラノシルオキシ)-3-エチル-2-ヒドロキシ-2, 6, 8, 10, 16, 18-ヘキサメチル-5, 7-ジオキソ-13-[(E)-[6-(ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]メトキシイミド-4, 11, 15-トリオキサビシクロ[8, 5, 4]ノナデカ-17E-イリデン]アセタミド、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物であることを特徴とする、請求項5に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

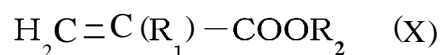
[7] マクロライド系抗生物質が、粉末X線回折パターンにおいて、2θ=14.3、14.5、15.1、18.8、20.5、23.2、24.9、26.6、29.0、34.1、37.7、38.1、38.9および40.4(単位:度)から選ばれる少なくとも1個のピークを有する、(1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 16S, 18R) -N-[9-(3, 4, 6-トリデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-D-キシロヘキソピラノシルオキシ)-3-エチル-2-ヒドロキシ-2, 6, 8, 10, 16, 18-ヘキサメチル-5, 7-ジオキソ-13-[(E)-[6-(ピラゾ

- ールー1-イル)ピリジン-3-イル]メトキシイミド-4,5,15-トリオキサビシクロ[8,5,4]ノナデカ-17E-イリデン]アセタミドの1型結晶であることを特徴とする、請求項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。
- [8] 該1型が無水物結晶であることを特徴とする、請求項7に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。
- [9] 被覆製剤が、固形製剤であることを特徴とする、請求項1記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。
- [10] 固形製剤が、錠剤または顆粒剤であることを特徴とする、請求項9記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。
- [11] 被覆剤が、平均重合度1300以下のポリビニルアルコールと、少なくとも1の重合性ビニル単量体とを重量比で6:4〜9:1の割合で共重合させて得られるポリビニルアルコール共重合体を含むものであることを特徴とする、請求項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。
- [12] ポリビニルアルコールの平均重合度が900以下であることを特徴とする、請求項11に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。
- [13] ポリビニルアルコールの平均重合度が200〜600であることを特徴とする、請求項12に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。
- [14] ポリビニルアルコールが部分ケン化ポリビニルアルコールであることを特徴とする、請求項13に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。
- [15] 重合性ビニル単量体が、不飽和カルボン酸類、不飽和カルボン酸のエステル類、不飽和ニトリル類、不飽和アミド類、芳香族ビニル類、脂肪族ビニル類、不飽和結合含有複素環類およびそれらの塩からなる群より選ばれるものであることを特徴とする、請求項13に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。
- [16] ポリビニルアルコールと2以上の重合性ビニル単量体を共重合させたものであり、2以上の重合性ビニル単量体のうち、少なくとも1つが不飽和カルボン酸類またはそれらの塩であり、少なくとも他の1つが不飽和カルボン酸のエステル類であることを特徴とする、請求項11に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。
- [17] 不飽和カルボン酸類またはそれらの塩類が、アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、

フマル酸、マレイン酸、イタコン酸およびそれらの塩からなる群から選ばれるものであり、不飽和カルボン酸のエステル類がメチルメタクリレート、メチルアクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ブチルアクリレート、イソブチルメタクリレート、イソブチルアクリレート、シクロヘキシルメタクリレート、シクロヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ポリエチレングリコールとメタクリル酸とのエステル、ポリエチレングリコールとアクリル酸とのエステルおよびポリプロピレングリコールとアクリル酸とのエステルからなる群から選ばれるものであることを特徴とする、請求項16に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

- [18] 不飽和カルボン酸類、それらの塩類および不飽和カルボン酸のエステル類が、一般式(X)

(化12)



(式中、 R_1 は水素原子またはメチル基を示し、 R_2 は水素原子または1～4個の炭素原子を有するアルキル基を示す。)で示される化合物またはその塩であることを特徴とする、請求項15に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

- [19] 不飽和カルボン酸類またはそれらの塩が、アクリル酸またはその塩であり、不飽和カルボン酸のエステル類がメチルメタクリレートであることを特徴とする、請求項16に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

- [20] 共重合する際におけるアクリル酸またはその塩とメチルメタクリレートとの重量比が3:7～0.5:9.5であることを特徴とする、請求項19に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

- [21] 平均重合度300から500の部分けん化ポリビニルアルコールと、重合性ビニル単量体とを重量比で6:4～9:1の割合で共重合させて得られ、かつ当該重合性ビニル単量体がアクリル酸およびメチルメタクリレートであり、共重合する際におけるアクリル酸とメチルメタクリレートとの重量比が3:7～0.5:9.5であることを特徴とする、請求項11に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

- [22] 平均重合度300から500の部分けん化ポリビニルアルコール、メチルメタクリレート

およびアクリル酸の共重合する際における重量比が60〜90:7〜38:0.5〜12であることを特徴とする、請求項21に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[23] 被覆剤の含量が、素錠または素顆粒に対して2%（重量比）以上であることを特徴とする、請求項10に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[24] マクロライド系抗生物質の被覆製剤を25°C、相対湿度60%の条件で3ヶ月保存後の類縁物質の総量が3%以下であることを特徴とする、請求項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

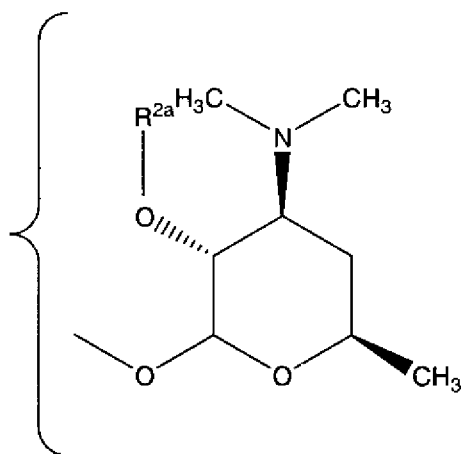
[25] マクロライド系抗生物質が(1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 16S, 18R)-N-[9-(3,4,6-トリデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-D-キシロ-ヘキソピラノシロキシ)-3-エチル-2-ヒドロキシ-2,6,8,10,16,18-ヘキサメチル-5,7-ジオキソ-13-[(E)-[6-(ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]メトキシイミド]-4,11,15-トリオキサビシクロ[8,5,4]ノナデカ-17E-イリデン]アセタミドの1型結晶であり、被覆剤が酸ヒチタンを含有しているか又は含有していないポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体であり、25°C、相対湿度60%の条件で3ヶ月保存後の類縁物質の総量が1.5%以下であることを特徴とする、請求項1に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[26] マクロライド系抗生物質が(1R, 2R, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 16S, 18R)-N-[9-(3,4,6-トリデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-D-キシロ-ヘキソピラノシロキシ)-3-エチル-2-ヒドロキシ-2,6,8,10,16,18-ヘキサメチル-5,7-ジオキソ-13-[(E)-[6-(ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]メトキシイミド]-4,11,15-トリオキサビシクロ[8,5,4]ノナデカ-17E-イリデン]アセタミドの1型結晶であり、25°C、相対湿度60%の条件で3ヶ月保存後の類縁物質の総量が1.5%以下であることを特徴とする、マクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[27] PTP（プレスルーパッケージ）包装またはボトル包装されていることを特徴とする、請求項26に記載のマクロライド系抗生物質の被覆製剤。

[28] 下記部分構造式：

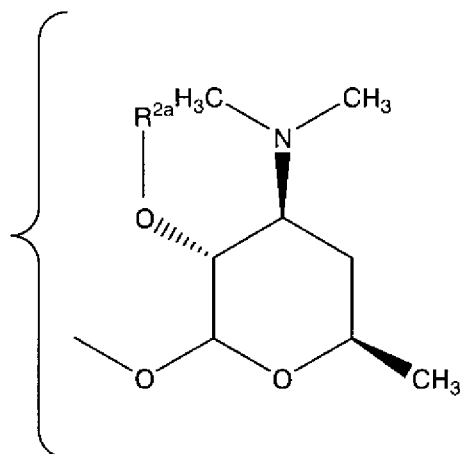
[化13]



(式中、 R^{2a} は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される基を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物またはそれらを含む固形物を、ポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体を含む被覆剤で被覆することを特徴とする、当該マクロライド系抗生物質の類縁物質の生成を抑制する方法。

[29] 下記部分構造式：

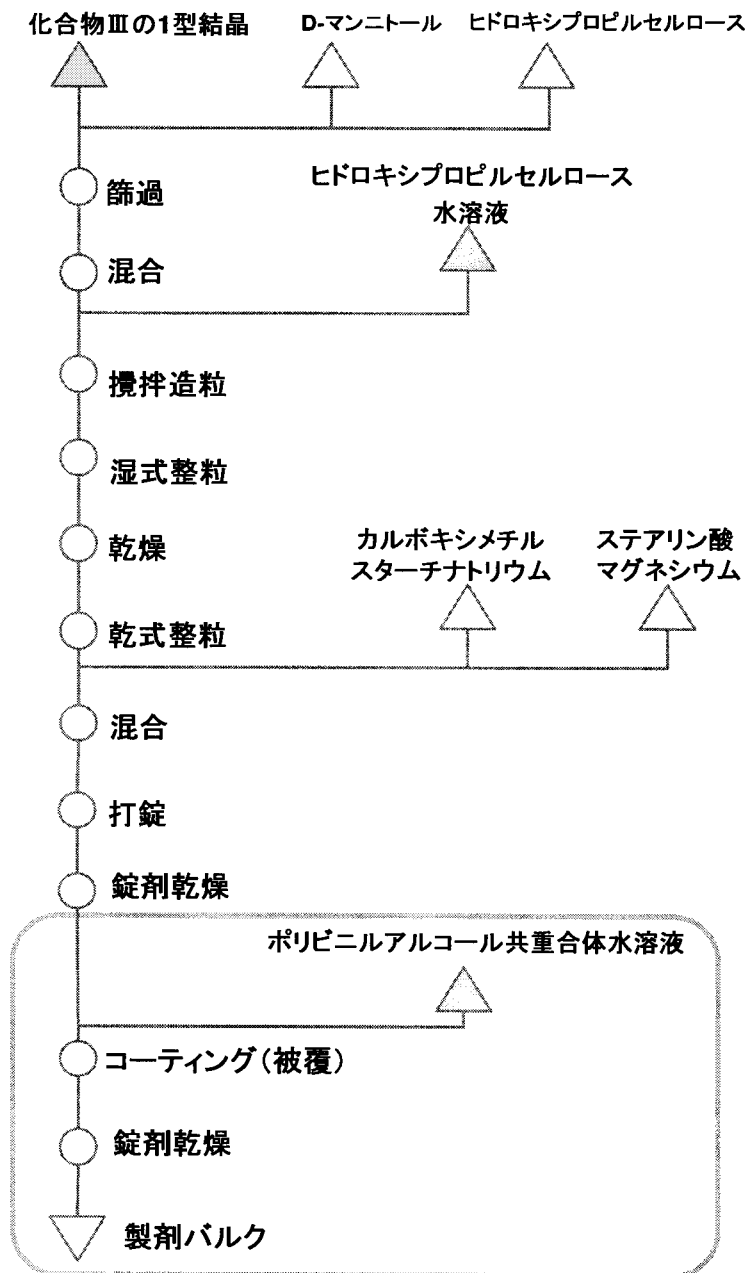
[化14]



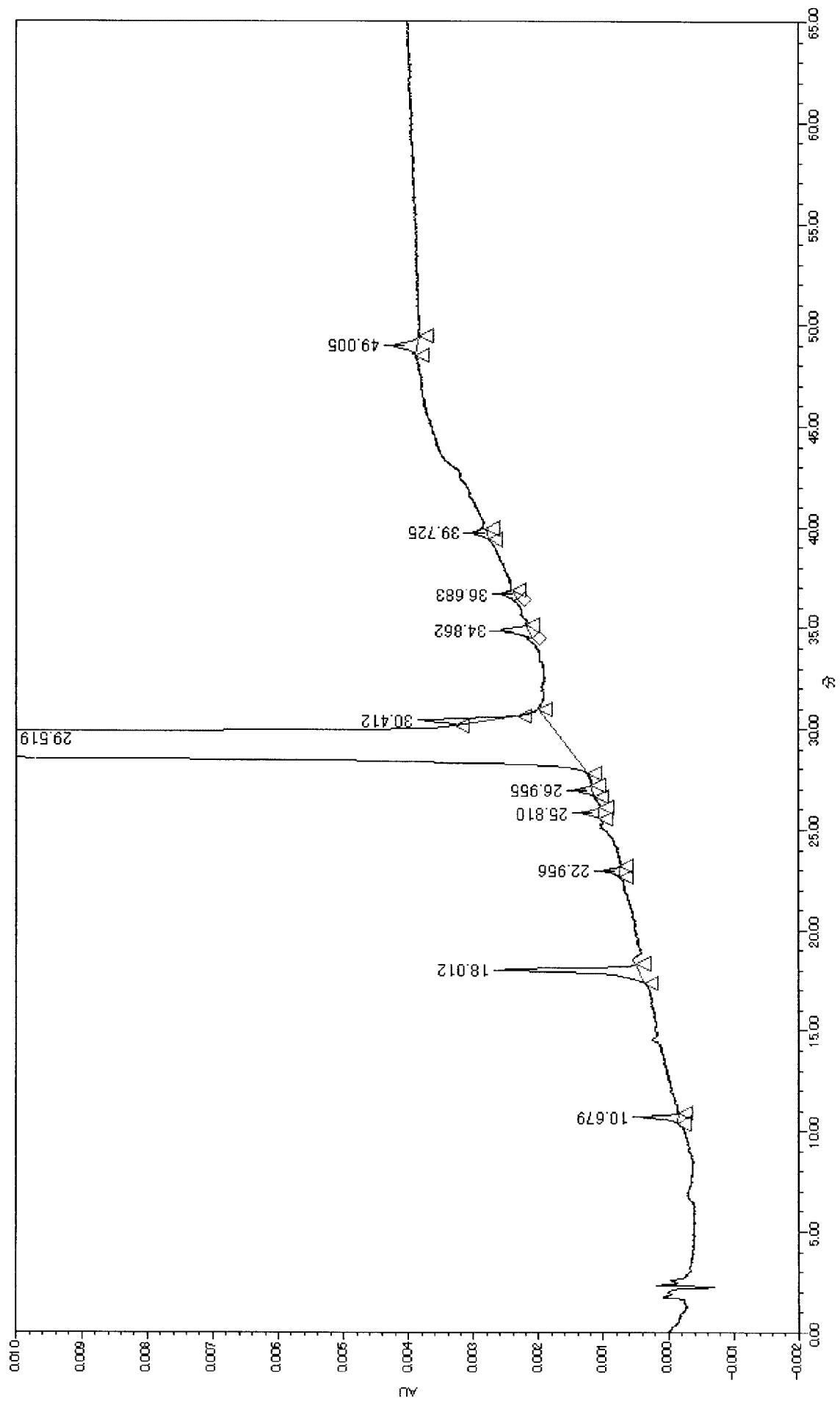
(式中、 R^{2a} は、水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される基を有するマクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物またはそれらを含む固形物を、ポリビニルアルコールまたはポリビニルアルコール共重合体を含む被覆剤で被覆することを特徴とする、該マクロライド系抗生物質、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物の安定¹⁴方法。

[図1]

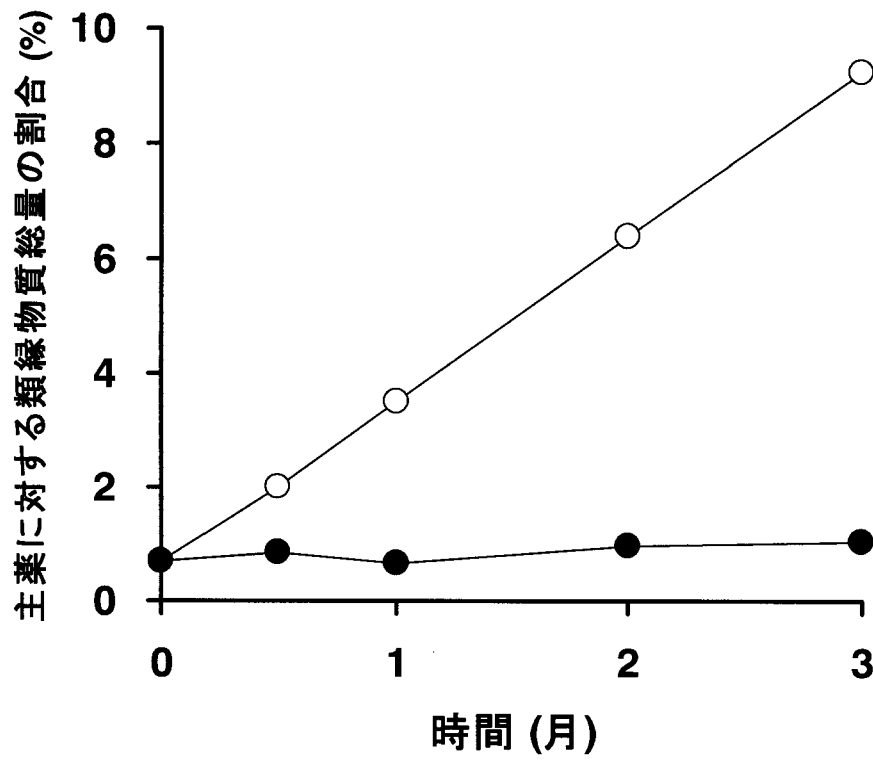
実施例1: 製造フロー



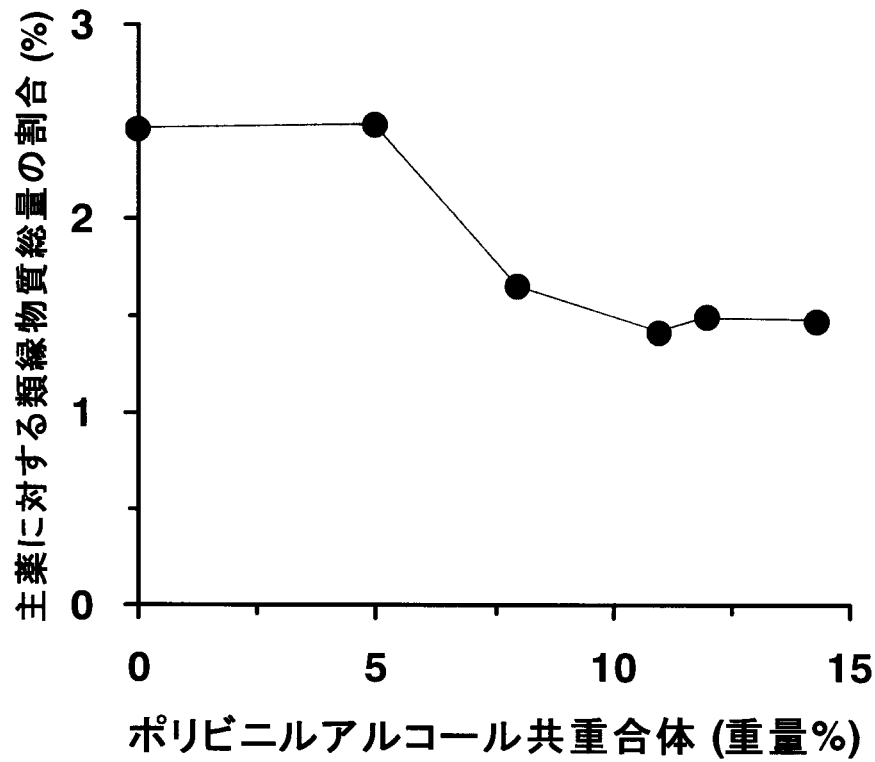
[図2]



[図3]

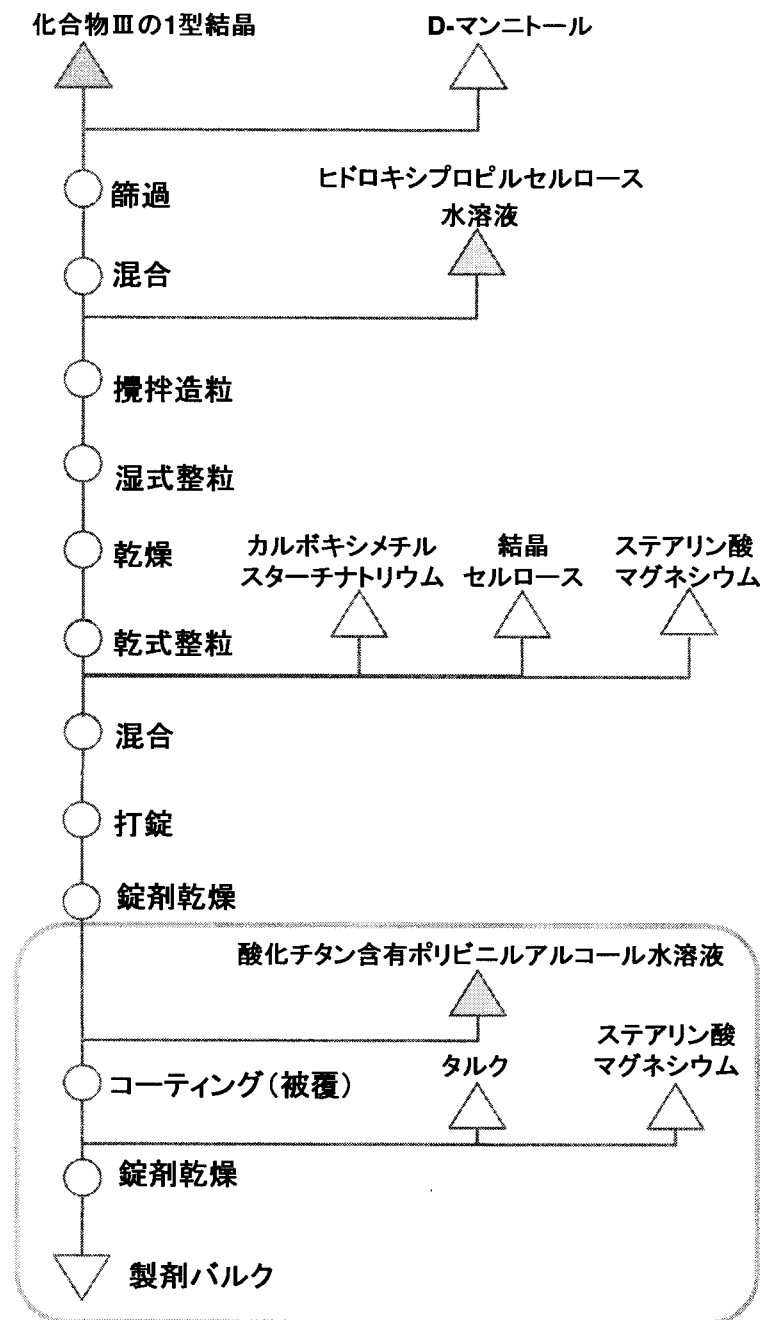


[図4]

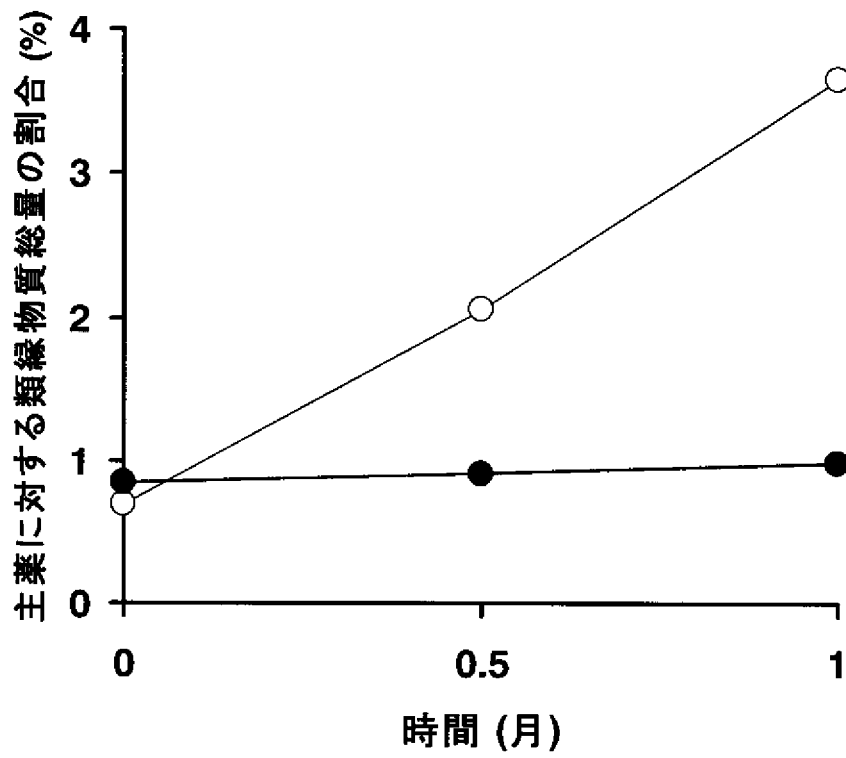


[図5]

実施例2: 製造フロー

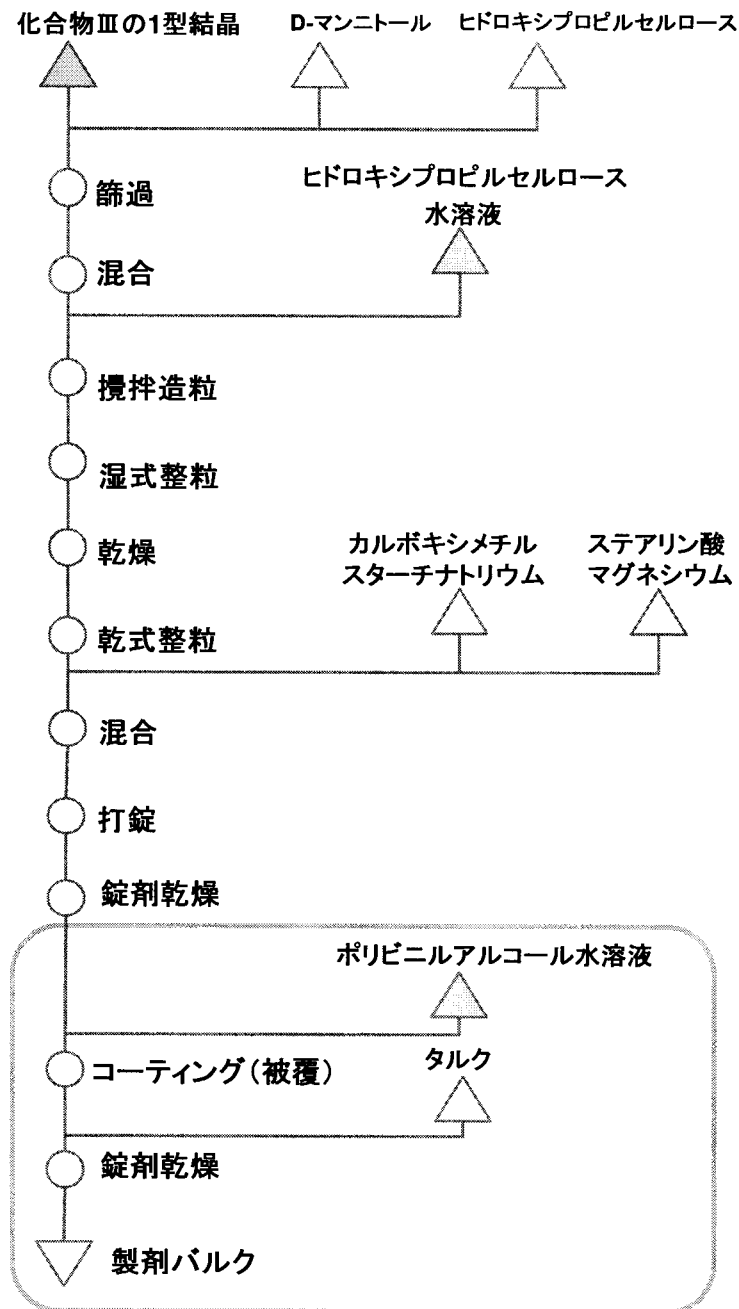


[図6]

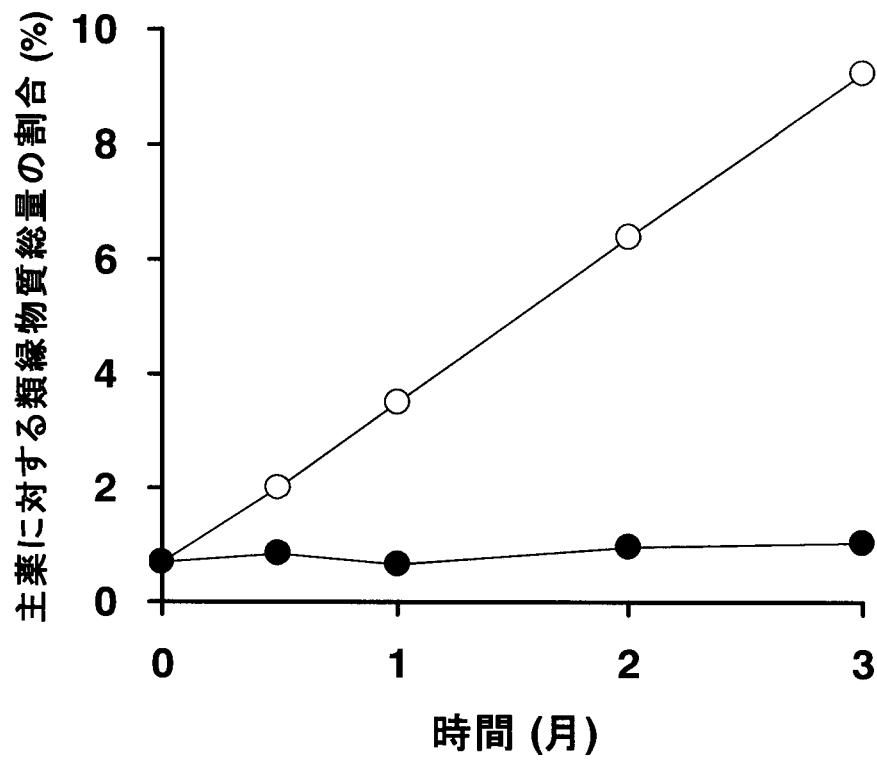


[図7]

実施例3: 製造フロー



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/059144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/7048(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, A62P33/00(2006.01)i, A62P33/02(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)

A61K31/7048, A61K9/16, A61K9/20, A61K47/32, A61P31/04, A61P31/10, A61P33/00, A61P33/02

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

Jitsuyo	Shinan	Koho	1922-1996	Jitsuyo	Shinan	Toroku	Koho	1996-2007
Kokai	Jitsuyo	Shinan	Koho	1971-2007	Toroku	Jitsuyo	Shinan	Koho
								1994-2007

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

CA (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1302205 A1 (Ind-Swift Ltd.), 16 April, 2003 (16.04.03), Full text & JP 2003-212757 A & US 2003/77325 A	1-29
Y	EP 208971 A2 (Thomae, Dr. Karl, G.m.b.H.), 21 January, 1987 (21.01.87), Full text & JP 62-12717 A & US 4755385 A	1-29
Y	WO 98/46239 A1 (Abbott Laboratories) , 22 October, 1998 (22.10.98), Full text & JP 2001-524955 A & EP 973527 A1	1-29

☒ 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

"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
18 May, 2007 (18.05.07)

Date of mailing of the international search report
29 May, 2007 (29.05.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/059144

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	wo 88/03795 Al (NORTEC DEV. ASSOC. INC.), 02 June, 1988 (02.06.88), Full text & JP 1-502589 A & EP 302900 Al	1-29
Y	JP 59-42325 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 1984 (08.03.84), Full text (Family : none)	1-29
Y	JP 9-2976 A (Lion Corp.), 07 January, 1997 (07.01.97), Full text (Family : none)	1-29
Y	JP 38-491 B (Shionogi & Co., Ltd.), 30 January, 1963 (30.01.63), Full text (Family : none)	1-29
Y	JP 54-28812 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 03 March, 1979 (03.03.79), Full text (Family : none)	1-29
Y	wo 01/04195 Al (Berwind Pharmaceutical Services, Inc.), 18 January, 2001 (18.01.01), & JP 2003-509339 A	1-29
Y	wo 05/19286 Al (Shionogi & Co., Ltd), 03 March, 2005 (03.03.05), & EP 1657265 Al & US 2006/229383 A	1-29
Y	JP 63-215620 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 08 September, 1988 (08.09.88), Full text (Family : none)	1-29

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/7048 (2006. 01) i, A61K9/16(2006. 01) i, A61K9/20 (2006. 01) i, A61K47/32(2006. 01) i, A61P31/04 (2006. 01) i, A61P31/10(2006. 01) i, A61P33/00 (2006. 01) i, A61P33/02(2006. 01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/7048, A61K9/16, A61K9/20, A61K47/32, A61P31/04, A61P31/10, A61P33/00, A61P33/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本 国実用新案公報	1922-1996年
日本 国公開実用新案公報	1971-2007年
日本 国実用新案登録公報	1996-2007年
日本 国登録実用新案公報	1994-2007年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリーホ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	<p>EP 1302205 A1 (Ind-Swift Limited) 2003. 04. 16 全文 & JP 2003-212757 A & US 2003/77325 A</p>	1-29

庄 C欄の続きにも文献が列挙されている。

I パテントファミリーに関する別紙を参照。

ホ 引用文献のカテゴリー

- IA」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
 IEj 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 ILj 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 IO」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 IPj 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の役に公表された文献

- IT」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 IX」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 IY」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 I&J 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 05. 2007

国際調査報告の発送日

29. 05. 2007

国際調査機関の名称及びあて先

日本 国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4 C

9841

C (続き) . 裏連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	裏連する 請求の範囲の番号
Y	E P 2 0 8 9 7 1 A 2 (Thoraee, Dr. Karl, G.m.b.H.) 1 9 8 7 . 0 1 . 2 1 全文 捜 J P 6 2 — 1 2 7 1 7 A 捜 U S 4 7 j j 3 8 5 A	1-29
Y	W O 9 8 / 4 6 2 3 9 A 1 (Abbott Laboratories) 1 9 9 8 . 1 0 . 2 2 全文 捜 J P 2 0 0 1 — j 2 4 9 5 5 A 捜 E P 9 7 3 j 2 7 A 1	1-29
Y	W O 8 j / 0 3 7 9 j A 1 (NORTEC DEV. ASSOC. INC.) 1 9 8 8 . 0 6 . 0 9 全文 捜 J P 1 — j 0 2 j 8 9 A ゐ E P 3 0 9 9 0 0 A 1	1-29
Y	J P 5 9 — 4 2 3 2 j A (第一製薬株式会社) 1 9 8 4 . 0 3 . 0 8 全文 (7 アミリーなし)	1-29
Y	J P 9 — 9 9 7 6 乃 (ライオン株式会社) 1 9 9 7 . 0 1 . 0 7 全文 (7 ヲミ V—f し)	1-29
Y	J P 3 8 — 4 9 1 B (塩野義製薬株式会社) 1 9 6 3 . 0 1 . 3 0 全文 (7 アミ V—f し)	1-29
Y	J P 5 4 — 2 8 8 1 2 A (古宮製薬株式会社) 1 9 7 9 . 0 3 . 0 3 全文 (7 アミリーf し)	1-29
Y	W O 0 1 / 0 4 1 9 5 A 1 (Berwind Pharmaceutical Services , Inc.) 2 0 0 1 . 0 1 . 1 8 ゐ J P 9 0 0 3 — 5 0 9 3 3 9 A	1-29

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 05/19286 A1 (Shionogi & Co., Ltd.) 2005.03.03 & EP 1657265 A1 & US 2006/229383 A	1-29
Y	JP 63-215620 A (日本曹達株式会社) 1988.09.08 全文 (ファミリーなし)	1-29