

(21)申請案號：103101528

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 15 日

(51)Int. Cl. : A61K31/7048(2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

(30)優先權：2013/01/15 歐洲專利局

13 075002.9

(71)申請人：安斯泰來製藥歐洲有限公司(英國) ASTELLAS PHARMA EUROPE LTD. (GB)
英國

(72)發明人：村上富野 MURAKAMI, YOSHIYUKI (JP)；齋藤光 SAITO, HIKARU (JP)

(74)代理人：楊長峯；李國光；張仲謙

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：12 共 58 頁

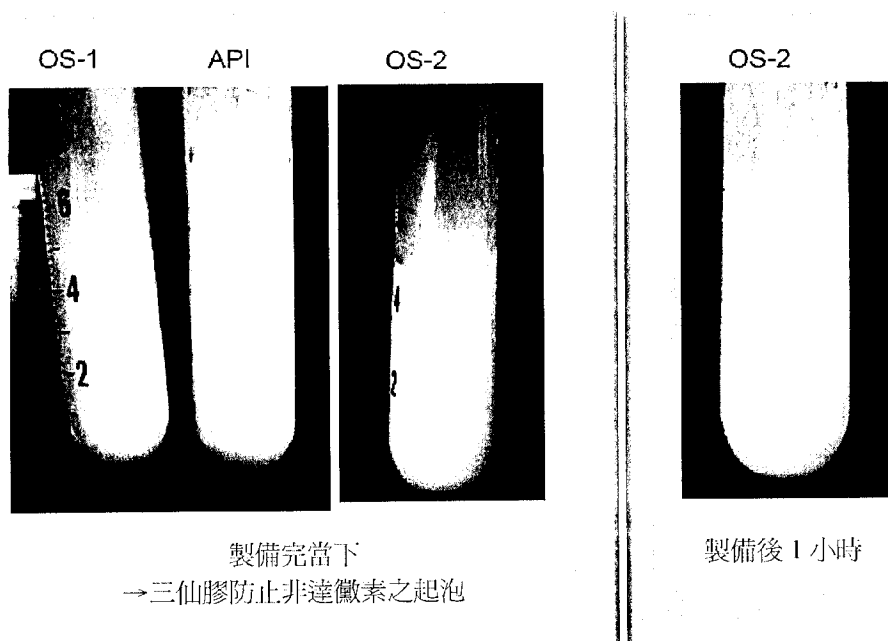
(54)名稱

台勾黴素化合物之組成物

COMPOSITIONS OF TIACUMICIN COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供一種組成物，其包含作為活性成分的一種或多種的台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其溶劑化物，配合選自由三仙膠(xanthan gum)、卡拉膠(carrageenan)、海藻酸鈉(sodium alginate)、古亞膠(guar gum)、水分散性纖維素((微晶纖維素(microcrystalline cellulose)及羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose))及其混合物組成的群組之賦形劑。進一步地，本發明提供一種賦形劑在組成物中作為防沫劑的用途，賦形劑係選自由三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的群組，組成物包含一種或多種作為活性成分的台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其溶劑化物。



(21)申請案號：103101528

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 15 日

(51)Int. Cl. : A61K31/7048(2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

(30)優先權：2013/01/15 歐洲專利局

13 075002.9

(71)申請人：安斯泰來製藥歐洲有限公司(英國) ASTELLAS PHARMA EUROPE LTD. (GB)
英國

(72)發明人：村上富野 MURAKAMI, YOSHIYUKI (JP)；齋藤光 SAITO, HIKARU (JP)

(74)代理人：楊長峯；李國光；張仲謙

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：12 共 58 頁

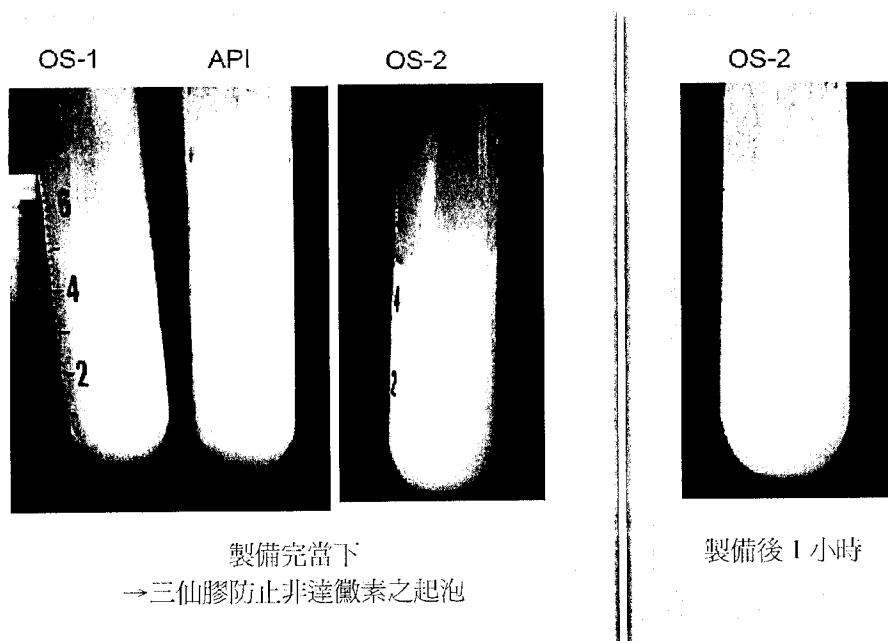
(54)名稱

台勾黴素化合物之組成物

COMPOSITIONS OF TIACUMICIN COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供一種組成物，其包含作為活性成分的一種或多種的台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其溶劑化物，配合選自由三仙膠(xanthan gum)、卡拉膠(carrageenan)、海藻酸鈉(sodium alginate)、古亞膠(guar gum)、水分散性纖維素((微晶纖維素(microcrystalline cellulose)及羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose))及其混合物組成的群組之賦形劑。進一步地，本發明提供一種賦形劑在組成物中作為防沫劑的用途，賦形劑係選自由三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的群組，組成物包含一種或多種作為活性成分的台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其溶劑化物。



【發明說明書】

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【中文發明名稱】台勾黴素化合物之組成物

【英文發明名稱】COMPOSITIONS OF TIACUMICIN COMPOUNDS

【技術領域】

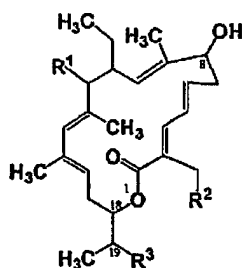
【0001】 本發明係有關於組成物，其包含作為活性成分的一種或多種的台勾黴素化合物，並混合賦形劑，賦形劑係選自由三仙膠(xanthan gum)、卡拉膠(carrageenan)、海藻酸鈉(sodium alginate)、古亞膠(guar gum)、水分散性纖維素(微晶纖維素(microcrystalline cellulose)及羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose))及其混合物組成的群組，賦形劑係用作為防沫劑。

【先前技術】

【0002】 台勾黴素化合物是天然存在具有抗生素活性的化合物，可藉由在適當的溫度下，在合適的營養培養基中培養屬於遊動放線菌科(Actinoplanes family)(特別是桔橙指孢囊菌屬(Dactylosporangium aurantiacum)，漢姆登尼西亞種(subspecies hamdenensis))的各種微生物，並分離出對各種微生物具有抗菌活性的化合物(台勾黴素 A 至 F，美國專利 4918174 號)而獲得。特別是台勾黴素 B 及 C 的出現，係對一些包含對在當時使用的治療性抗生素具有抗性的菌株的體外革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)具有抗菌活性。美國專利 5583115 號公開了二烷基台勾黴素化合物，其為上述的台勾黴素化合物 A 至 F 的衍生物，被發

現具有對抗多種細菌病原體的體外抗菌活性，特別是對抗梭狀芽孢桿菌(*Clostridium species*)。美國專利 5767096 號公開了溴代台勾黴素化合物，其亦為台勾黴素化合物 A 至 F 的衍生物，被發現具有對抗一些細菌病原體的體外抗菌活性，特別是對抗梭狀芽孢桿菌。

【0003】 從化學角度來看，台勾黴素共享一個 18 元大環，其被配糖(glycosidically)連接到一個或兩個選擇性取代的糖分子(美國專利 4918174 號及 WO 2004/014295)，如下所示：



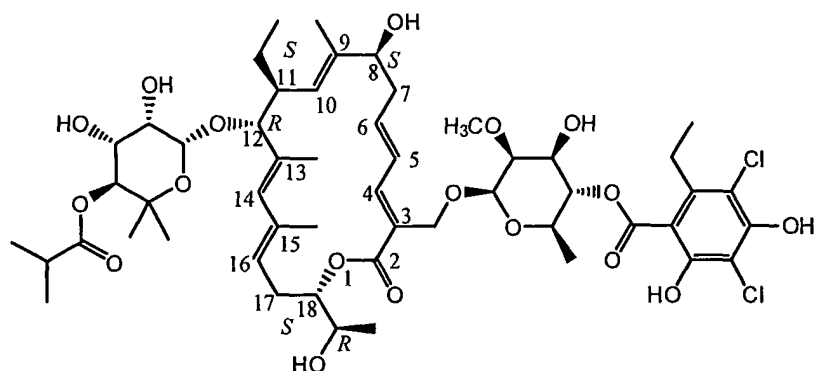
化學式 I

【0004】 WO 2004/014295 描述基本上純的 R-台勾黴素，藉由桔橙指孢囊菌屬漢姆登尼西 (*Dactylosporangium aurantiacum hamdenensis*) 浸沒的嗜氧發酵而得到。WO 2006/085838 公開含有 R-台勾黴素之醫藥組成物，尤其是含有在 C19 位置的 R-羥基基團的 R-台勾黴素 B 的醫藥組成物，當在體外測試對抗梭狀芽孢桿菌時，比起台勾黴素 B 的旋光純 S-異構體及其它台勾黴素相關的化合物顯示出令人驚訝的更低的 MIC 值。

【0005】 分別具有公開號 102030791 及 102219815 之中國專利申請案，及 S.Niu 等人(2011 年)在化學生化 12：第 1740 至 1748 頁 (ChemBioChem 12: page 1740-1748) 描述 11 個新的台勾黴素類似物，都在內部鼠李糖(rhamnose)的部分缺乏 2'-O-甲基。二個那些類似物已顯示具有改善的抗菌性質。

【0006】 R-台勾黴素 B 亦習知屬於非達黴素 (3-[[[6-去氧-4-O-(3,5-二氯-2-乙基-4,6-二羥基苯甲醯基)-2-O-甲基-β-D-吡喃甘露糖基]氧基]甲基]-12(R)-[[6-去氧-5-C-甲基-4-O-(2-甲基-1-氧丙基)-β-D-來蘇基-己吡喃糖基]氧基]-11(S)-乙基-8(S)-羥基-18(S)-(1(R)-羥基乙基)-9,13,15-三甲基氧雜環十八碳基-3,5,9,13,15-戊烯-2-酮 (fidaxomicin (3-[[[6-deoxy-4-O-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-O-methyl-β-D-mannopyranosyl]oxy]methyl]-12(R)-[[6-deoxy-5-C-methyl-4-O-(2-methyl-1-oxopropyl)-β-D-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-11(S)-ethyl-8(S)-hydroxy-18(S)-(1(R)-hydroxyethyl)-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one) 或 氧雜環十八碳基-3,5,9,13,15-戊烯-2-酮 (oxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one) 、 3-[[[6-去氧-4-O-(3,5-二氯-2-乙基-4,6-二羥基苯甲醯基)-2-O-甲基-β-D-吡喃甘露糖基]氧基]甲基]-12-[[6-去氧-5-C-甲基-4-O-(2-甲基-1-氧丙基)-β-D-來蘇基-己吡喃糖基]氧基]-11-乙基-8-羥基-18-[(1R)-1-羥乙基]-9,13,15-三甲基-(3E, 5E, 8S, 9E, 11S, 12R, 13E, 15E, 18S))(3-[[[6-deoxy-4-O-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-O-methyl-β-D-mannopyranosyl]oxy]methyl]-12-[[6-deoxy-5-C-methyl-4-O-(2-methyl-1-oxopropyl)-β-D-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(1R)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyl-, (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)))。這是一種化合物，其具有窄的抗微生物譜，具對抗困難梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)及葡萄球菌(*staphylococci*)及腸球菌(*enterococci*)的大多數菌株的活性，但對抗革蘭氏陰性有機體及真菌的活性是忽略不計。這是藉由桔橙指孢囊菌屬的發酵而得到，並且對應於以下的化學式

(II) :



化學式(II)

【0007】 根據體外 BCS(生物藥學分類系統(Biopharmaceutics Classification System))的研究，非達黴素係為一個 BCS 類別 IV 化合物(低溶解性，低滲透性)。在口服給藥後，非達黴素不易從腸道吸收，並因此與全身性副作用的低發生率有關。非達黴素的適應症為困難梭狀芽孢桿菌感染(*Clostridium difficile* infections, CDI)，也被稱為困難梭菌相關性疾病(*C. difficile*-associated disease, CDAD)的治療，以及預防復發。隨著其窄的抗微生物譜，非達黴素亦具有對抗困難梭狀芽孢桿菌的延長抗生素後效應。除了明顯的造福患者以外，預防復發將消除治療困難梭狀芽孢桿菌感染症的另外發作的成本，且應該會減少人對人傳染的速率。對於成人及老年人(65 歲及以上)的推薦劑量為 200mg，每天兩次服用(每 12 小時一次)共 10 天。

【0008】 含有 200mg 非達黴素之片劑市售於歐洲(以商標 Difclir)及美國(以商標 Dificin)。WO2008/091518 公開台勾黴素的醫藥組成物，且特別是非達黴素。實施例 1 中公開片劑製劑，其含有 200mg 非達黴素混有微晶纖維素、澱粉、羥丙基纖維素、丁基化羥基甲苯、羧甲基澱粉鈉(sodium starch glycolate)及硬脂酸鎂

(magnesium stearate)。根據實施例 2，必須加入抗氧化劑，如丁基羥基甲苯或丁基羥基苯甲醚，以防止非達黴素降解產物的形成，如被認為是非達黴素的氧化產物的相關化合物 L。

【0009】 根據產品特徵總結，在歐洲銷售的商品是立即釋放片劑，含有微晶纖維素、預膠化澱粉、羥丙基纖維素、丁基化羥基甲苯、羧甲基澱粉鈉及硬脂酸鎂作為賦形劑；片劑上設有薄膜包衣，含有聚乙烯醇、二氧化鈦、滑石粉、聚乙二醇及大豆卵磷脂 (soy lecithin)。吞嚥藥片時，成人病患可能會遇到困難。

【0010】 在另一方面，片劑並不適用於兒童。如今衛生部門需求實施為這些目標人群專門開發的兒科患者人群的劑型的臨床試驗。這種兒科劑型有各種可能性，例如小片劑、分散性片劑、顆粒劑、粉劑及懸浮液顆粒。然而，液體製劑(本身或服用前不久製備)通常是用於給從出生至包含兒童的整個兒科患者群服用的選擇製劑。不用說，液體製劑對於給予吞嚥片劑製劑有困難的成人患者服用也可能有用。

【0011】 EP-1652524A1 在實施例 1 中公開一種乾的糖漿製劑，其包含樂雷塔定(Loratadine)作為活性成分混合羥丙基纖維素及醣化合物。當加入水以形成水懸浮液時，未觀察到起泡。相同的不含羥丙基纖維素的製備不能阻止起泡的性質。

【0012】 WO 2005/009474 公開一種乾的糖漿製劑，其包含一種幾乎不溶於水的醫藥以及在水中具有特定黏度的特定量羥丙基纖維素，製劑在加入水後轉換成均勻的分散體，幾乎不形成任何泡沫。製劑可進一步包含一種或多種糖。

【0013】 US 2006/269485 旨在尋求活性成分加至泡沫乳液組成物

中的問題之解決方法，其可破壞泡沫，並提供包含抗生素可發泡組成物的氣霧劑包，抗生素可發泡組成物包含至少一種有機載體、表面活性劑、至少一種聚合添加劑如凝膠劑、水及氣體推進劑。選擇性地組成物包含發泡佐劑。

【0014】 WO 2008/091554 公開台勾黴素的同素異形體及其製備。同素異形體藉由 X 光繞射圖、熔點及 DSC 圖(示差掃描熱分析(Differential Scanning Calorimetry))而定性，但未進一步提及屬性。

【0015】 三仙膠 (xanthan gum) 是一種藉由細菌黃單胞菌 (bacterium *Xanthomonas campestris*) 產生的陰離子多醣。其結構是由一個 β -(1-4)-D-葡萄糖主鏈及側鏈所組成，側鏈各二分之一的葡萄糖殘基。側鏈係由作為末端殘基的 α -D-甘露糖、 β -D-葡萄糖醛酸及 β -D-甘露糖所構成。在水中時，剛性聚合物鏈中可存在單、雙或三螺旋，其與另一條鏈相互作用以形成錯綜複雜的、鬆散結合網絡。這種特殊的結構給予膠本身不尋常的增稠性質，具有屈變應力 (yield stress)、剪切稀化 (shear-thinning) 及觸變 (thixotropic) 行為。在醫藥領域中，三仙膠被用作口服及局部製劑中的懸浮劑、穩定劑及稠化劑，用於生產緩釋骨架片 (sustained-release matrix tablets) 或用於其黏膜黏附性質 (醫藥賦形劑手冊，第 6 版)。幾種不同牌號係為市售的 (Keltrol、Keltrol 360、Xantural)。

【0016】 根據 USP32 - NF27，卡拉膠是一種藉由水或鹼溶液從紅藻綱 (Rhodophyceae) (紅色的海藻) 的一些成員萃取而得的親水膠體。其主要由半乳糖的鉀、鈉、鈣、鎂及鉍硫酸酯及 3,6-無水半乳糖共聚物所組成。這些己糖在聚合物中以 α -1,3 及 β -1,4 的位置交替地連接。卡拉膠根據硫酸鹽基團的位置及無水半乳糖存在

或不存在劃分成 3 科(families)。 λ -卡拉膠是一種含有約 35%重量的硫酸酯且無 3,6-無水半乳糖的非凝膠聚合物。 ι -卡拉膠是一種含有約 32%重量的硫酸酯以及大約 30%的 3,6-無水半乳糖的凝膠聚合物。 κ -卡拉膠是一種含有約 32%重量的硫酸酯及大約 30%的 3,6-無水半乳糖的強力凝膠聚合物。卡拉膠已被用於各種非經胃腸的醫藥劑型，包含懸浮液(濕型及可重構型)、乳劑、凝膠、乳膏及乳液，以作為乳化劑、凝膠基底、穩定劑、助懸劑、緩釋劑、增黏劑。在懸浮液中，製劑通常使用 λ -卡拉膠及 ι -卡拉膠的部分。

【0017】 古亞膠由(1 至 4)- β -D-吡喃甘露糖單元的直鏈以藉由(1 至 6)鍵連結的 α -D-吡喃半乳糖單元所組成。D-半乳糖與 D-甘露糖的比例係介於 1：1.4 及 1：2 之間。其被用來作為懸浮劑、片劑黏合劑，片劑崩解劑及增黏劑。古亞膠是一種半乳甘露聚糖(galactomannan)，常用於化妝品、食品及醫藥製劑中。在口服及局部製品中，古亞膠使用作為懸浮劑、增稠劑及穩定劑。USP32-NF27 描述古亞膠作為從瓜兒豆(*Cyamopsis tetragonolobus*)的研磨胚乳得到的膠狀物。其主要由一個高分子量的親水膠體多醣所組成，親水膠體多醣係由聚半乳糖(galactan)及甘露聚醣(mannan)單元通過糖苷鍵結合而組成，其可化學地描述為半乳甘露聚糖(galactomannan)。主要成分係為 D-半乳糖與 D-甘露糖以分子比例 1：1.4 及 1：2 所組成之多醣。分子由 β -(1-4)-糖苷連接的吡喃甘露糖(mannopyranoses)的直鏈、以及單一的 α -(1-6)糖苷連接的吡喃半乳糖(galactopyranoses)所組成。

【0018】 海藻酸鈉主要由藻酸的鈉鹽所組成，其為以 D-甘露糖醛酸(D-mannuronic acid)及 L-古羅糖醛酸(L-guluronic acid)的殘基

所組成的聚糖醛酸(polyuronic acid)的混合物。海藻酸鈉用在各種口服及局部醫藥製劑中作為穩定劑、懸浮劑、崩解劑、片劑黏合劑及增黏劑。

【0019】 水分散性纖維素，如在美國藥典/國家處方亦稱為「微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉」，係使用於產生適於作為醫藥及化妝品製劑的懸浮媒介的觸變凝膠(thixotropic gels)。羧甲基纖維素鈉幫助分散並作為保護膠體。水分散性纖維素係為膠體形式的微晶纖維素，藉由高度純化的木漿的化學解聚而製備，將纖維的原結晶區域與羧甲基纖維素鈉結合且噴霧乾燥。這些發現還廣泛用作醫藥及化妝品的賦形劑，亦即作為水包油(oil-in-water)乳化劑、乳膠或泡沫穩定劑，如在醫藥懸浮液中的懸浮劑(現成的以及可重構的懸浮液)及增稠劑。所述纖維素的四種類型已被商品化，其商品名稱為 Avicel® RC-501(含有 7.1 至 11.9%的羧甲基纖維素鈉)、Avicel® RC-581(含有 8.3 至 13.8%的羧甲基纖維素鈉)、Avicel® RC-591(含有 8.3 至 13.8%的羧甲基纖維素鈉)及 Avicel® CL-611(含有 11.3 至 18.8%的羧甲基纖維素鈉)。所有類型為吸濕性粉末，其不溶於有機溶劑及稀釋酸中，而部分地兼溶於稀釋鹼及水中(由於羧甲基纖維素鈉組成分)。以商品名 Ceolus®的相似產品已經上市。

【0020】 刺槐豆膠(Acacia gum)或阿拉伯膠(gum arabic)是糖及半纖維素的複雜、鬆散聚集體，具有分子量大約為 240,000 至 580,000。聚集體基本上由一個阿拉伯酸核在其上連接鈣、鎂及鉀連同糖，阿拉伯糖(arabinose)、半乳糖及鼠李糖所組成。阿拉伯膠主要用於口服及局部醫藥製劑中作為懸浮劑及乳化劑。

【0021】 為了將準確的非達黴素劑量給兒科患者，並使產品可用

適於有吞嚥問題的成年患者群，有必要開發一種替代方法，以易於管理且穩定的包含非達黴素的劑型。

【發明內容】

【0022】 在進行詳細的研究之後，本發明人已經能夠提供一種組成物，其包含作為活性成分的一種或多種的台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其溶劑化物、以及選自由三仙膠(xanthan gum)、卡拉膠(carrageenan)、海藻酸鈉(sodium alginate)、古亞膠(guar gum)、水分散性纖維素(微晶纖維素(microcrystalline cellulose)及羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose))及其混合物組成的群組之賦形劑。較佳地以顆粒的形式之此組成物可如此對患者施用，或可有利地及較佳地使用在其它合適的如水懸浮液的劑型製備。進一步地，本發明提供一種賦形劑在組成物中作為防沫劑的用途，賦形劑選自由三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物所組成的群組，此組成物包含一種或多種作為活性成分的台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其溶劑化物。

【圖式簡單說明】

【0023】 第 1 圖係為顯示非達黴素在剛製備完時及製備 1 小時後在水中的懸浮液的發泡性質之視圖。

【0024】 第 2 圖係為顯示 2 個不同等級(低及中黏度)的羥丙基纖維素在 2 個不同濃度的澄清溶液以及若非達黴素存在時相同溶液的發泡情形之視圖。

【0025】 第 3 圖係為顯示非達黴素在水中的懸浮液的發泡性質(API)與 2 種三仙膠(xanthan gum)及含懸浮製劑(OS-1 及 OS-2)的非達黴素相比之視圖。

【0026】 第 4 圖係為顯示含有非達黴素及三仙膠的各種顆粒製劑的性質總覽圖。

【0027】 第 5 圖係為顯示一種在水中的非達黴素(API)懸浮液以及三種在水中加入不同量的三仙膠(Keltrol®)的非達黴素懸浮液之視圖。

【0028】 第 6 圖係為顯示一種在水中的非達黴素(API)懸浮液以及三種在水中加入不同量的三仙膠(Keltrol® 630)的非達黴素懸浮液之視圖。

【0029】 第 7 圖係為顯示三種在水中加入不同量的三仙膠(Xantural® 180)的非達黴素懸浮液之視圖。

【0030】 第 8 圖係為顯示三種在水中加入不同量的 ι -卡拉膠(Soageena®)的非達黴素懸浮液之視圖。

【0031】 第 9 圖係為顯示三種在水中加入不同量的海藻酸鈉(Duck Algin®)的非達黴素懸浮液之視圖。

【0032】 第 10 圖係為顯示三種在水中加入不同量的刺槐豆膠(acacia gum)(Gum Arabic®)的非達黴素懸浮液之視圖。

【0033】 第 11 圖係為顯示三種在水中加入不同量的古亞膠(Vistop®)的非達黴素懸浮液之視圖。

【0034】 第 12 圖係為顯示三種在水中加入不同量的水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)(Ceolus® RC-A591NF)的非

達黴素懸浮液之視圖。

【實施方式】

【0035】 本發明第一實施例係有關於一種口服醫藥組成物，其包含作為活性成分的一種或多種的台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其醫藥上可接受的溶劑化物、以及選自由三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的群組之賦形劑，其能防止在水中的台勾黴素化合物起泡沫。

【0036】 術語「其立體異構物」是指相同的組成其原子在空間的排列不同的異構物。對掌異構物(Enantiomers)及非對掌異構物(diastereomers)係為立體異構物的例子。術語「對掌異構物」是指彼此為鏡像且無法疊合的一對分子種類中的一個。術語「非對掌異構物」是指非為鏡像的立體異構物。術語「外消旋物(racemate)」或「外消旋混合物(racemic mixture)」是指一種組成物，此組成物係由等莫耳量的兩個對掌異構物種類所組成，其中組成物沒有光學活性。符號「R」及「S」係表示圍繞掌性碳原子的取代基構型。如本文所述使用的異構物描述符號「R」及「S」係用於指明相對於中心分子的原子結構，並且旨在如定義在文獻(IUPAC 建議 1996，純 & 應用化學 68：2193 至 2222 (IUPAC Recommendations 1996, Pure & Applied Chemistry 68: 2193-2222))而使用。

【0037】 術語「其同素異形體」描述了由於在晶格中有不同的分子次序，因而具有不同物理性質的任何替代的結晶形式。更具體地，如在 WO2008/091554 所公開的同素異形體係包括在內。

【0038】術語「其醫藥上可接受的溶劑化物」描述(直接或間接)施用於患者的任何藥學上可接受的溶劑化物，其提供了一種台勾黴素化合物。較佳地，溶劑化物係為水合物、具有如甲醇，乙醇，丙醇或異丙醇的醇類的溶劑化物、具有如乙酸乙酯的酯類的溶劑化物、具有如甲醚，乙醚或 THF(四氫呋喃)的醚類的溶劑化物、或具有 DMF(二甲基甲醯胺)的溶劑化物，其中水合物或具有如乙醇的醇類的溶劑化物是最佳的。用於構成溶劑化物的溶劑較佳地為醫藥上可接受的溶劑。

【0039】根據本發明的台勾黴素化合物具有 18 元大環配糖體(glycoside)結構，且係為如在美國專利 4918174 號、5583115 號、5767096 號；在中國專利申請 201010526416.9 號及 201110104051.5 號所公開的化合物，係於此併入以作為參考。較佳地，活性成分係選自由台勾黴素 A、台勾黴素 B 及其相似物(二烷基台勾黴素(dialkyltiacumicins)及溴代台勾黴素(bromotiacumicins)、台勾黴素 C、台勾黴素 D、台勾黴素 E、台勾黴素 F 及閏年黴素(lipiarmycin)組成的群組。雖然所有的台勾黴素化合物具有一個共同點，即它們是不溶於水或幾乎不溶於水，但更佳地，活性成分是閏年黴素或台勾黴素 B 或其立體異構物或其同素異形體。最佳地 R-台勾黴素 B(也稱為非達黴素(fidaxomicin)、OPT-80、或 PAR-101)使用作為活性成分。

【0040】賦形劑，其作為一種防沫劑，係選自三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的群組。

【0041】所使用的三仙膠可以是天然存在的多醣，由在屬於甘藍科(cabbage family)之植物上的黃單孢桿菌屬(Xanthomonas

campestris)而形成，但最好是藉由使用相同的細菌之發酵過程及隨後的純化過程而產生。合適的市售三仙膠為 Xantural®，醫藥級由斯比凱可公司(CP Kelco)銷售。然而也可以為其它市售等級，如由 DSP Gokyo 食品及化學公司(DSP Gokyo Food & Chemical)銷售的 Keltrol®及 Keltrol® 630，亦可有利地被使用。雖然三仙膠被稱為黏度調節賦形劑、乳化穩定劑及泡沫穩定劑，根據本發明的組成物中意外地發現係不僅表現為黏度調節劑，從而保持非達黴素充分地懸浮在根據本發明的粒狀組成物與水重構後(即添加水並劇烈搖晃)所形成的懸浮液中，而是亦在與水重構時也可作為對非達黴素的絕佳防沫劑。對於非達黴素在給屬於成人或兒童患者群的患者的液體、水溶液製劑的施用來說，液體製劑的劑量將準確地呈現不必說是非常重要的。由於當與水接觸時活性成分本身具有的固有起泡性質的事實，將不可能不加入三仙膠。

【0042】 對於以下每個賦形劑或其組合，本發明人意外地發現，這些可能防止非達黴素在水中起泡沫：三仙膠、卡拉膠，特別是 *l*-卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)。

【0043】 本發明人發現，當賦形劑係選自由羥丙基纖維素及刺槐豆膠(acacia gum)所組成的群組時，這兩種賦形劑通常使用於懸浮液製劑，不會觀察到這樣的抗發泡性質，並且難以準確地測量非達黴素懸浮液的目標量。

【0044】 使用在組成物中作為防沫劑，並選自三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的群組的賦形劑的濃度，根據本發明的範圍係由 2.5%w/w 至 86.5%w/w，百分比的計算係根據非達黴素的量。

然而，較佳的濃度範圍取決於特定的賦形劑，將於下概述。

【0045】 另外，使用在組成物中作為防沫劑，並選自三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的組中的賦形劑的濃度，根據本發明的範圍係由 0.12%w/v 至 3.5%w/v，取決於水溶液懸浮液製劑的百分比，根據本發明藉由將水加入到乾燥的組成物而得到。根據本發明的較佳實施例為以乾粉末、乾顆粒或可分散的片劑形式的組成物，為加水後含有 1.0 至 8.0%w/v，較佳的 2.0 至 6.0%w/v，更佳的 3.0 至 5.0%w/v，以及最佳的約 4.0%w/v 的 R-台勾黴素 B，以及 0.12 至 3.5%w/v 的賦形劑，其能夠防止非達黴素在水中起泡沫。然而，較佳的濃度範圍取決於特定的賦形劑，將於下概述。

【0046】 使用在組成物中的三仙膠的濃度，根據本發明的範圍係由 2.5%w/w 至 12.5%w/w，較佳係由 5.0 至 6.25%w/w，更佳係為 5.0%w/w 或 6.25%w/w，百分比的計算係根據非達黴素的量。

【0047】 另外，使用在組成物中的三仙膠的濃度，根據本發明的範圍係從 0.15%w/v 至 0.5%w/v，但較佳是從 0.2%w/v 至 0.3%w/v，且亦較佳約 0.3%w/v 及更佳為 0.25%w/v，取決於水溶液懸浮液製劑的百分比，根據本發明藉由將水加入到乾燥的組成物而得到。根據本發明的較佳實施例為以乾粉末、乾顆粒或可分散的片劑形式的組成物，為加水後含有 2.0 至 6.0%w/v，較佳的 3.0 至 5.0%w/v，且亦較佳的約 4.0%w/v 的 R-台勾黴素 B，以及 0.15 至 0.5%w/v，較佳為 0.2 至 0.3%w/v，且更佳為約 0.25%w/v 的三仙膠。根據本發明的另一更佳實施例為以乾粉末、乾顆粒或可分散的片劑形式的組成物，為加水後含有約 4.0%w/v 的 R-台勾黴素 B，以及 0.2 至 0.3%w/v 的三仙膠。

【0048】 使用在組成物中的古亞膠的濃度，根據本發明的範圍係從 4.8%w/w 至 16.25%w/w，百分比的計算係根據非達黴素的量。

【0049】 另外，使用在組成物中的古亞膠的濃度，根據本發明的範圍係從 0.19%w/v 至 0.65%w/v，較佳 0.25 至 0.55%w/v，更佳 0.3 至 0.4%w/v，取決於水溶液懸浮液製劑的百分比，根據本發明藉由將水加入到乾燥的組成物而得到。

【0050】 使用在組成物中的 ι -卡拉膠的濃度，根據本發明的範圍係從 4.8%w/w 至 16.25%w/w，百分比的計算係根據非達黴素的量。

【0051】 另外，使用在組成物中的 ι -卡拉膠的濃度，根據本發明的範圍係從 0.19%w/v 至 0.65%w/v，較佳地為 0.25 至 0.55%w/v，且更佳地為 0.3 至 0.4%w/v，取決於水溶液懸浮液製劑的百分比，根據本發明藉由將水加入到乾燥的組成物而得到。

【0052】 使用在組成物中的海藻酸鈉的濃度，根據本發明的範圍係從 3.0%w/w 至 10.0%w/w，百分比的計算係根據非達黴素的量。

【0053】 另外，使用在組成物中的海藻酸鈉的濃度，根據本發明的範圍係從 0.12%w/v 至 0.4%w/v，較佳地為 0.15 至 0.3%w/v，且更佳約 0.2%w/v，取決於水溶液懸浮液製劑的百分比，根據本發明藉由將水加入到乾燥的組成物而得到。

【0054】 使用在組成物中的水分散的纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)的濃度，根據本發明的範圍係從 10.5%w/w 至 86.5%w/w，百分比的計算係根據非達黴素的量。

【0055】 另外，使用在組成物中的水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)的濃度，根據本發明的範圍係從 0.42%w/v 至

3.5%w/v，較佳 0.8 至 2.8%w/v，且更佳 1.2 至 2.0%w/v，取決於水溶液懸浮液製劑的百分比，根據本發明藉由將水加入到乾燥的組成物而得到。

【0056】 另外，使用在顆粒組成物中作為防沫劑，並選自三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的群組，較佳為三仙膠的賦形劑的濃度，根據本發明的範圍係從 1.5%w/w 至 5.0%w/w，較佳從 1.7%w/w 至 4.9%w/w，且更佳從約 4.0%w/w 至約 4.9%w/w，以(乾)顆粒的量來計算百分比。然而，在顆粒中作為防沫劑，並選自由三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的群組，賦形劑的濃度範圍無法被精確地定義，因為根據本發明的顆粒中可含有其他賦形劑。

【0057】 較佳地，本發明亦含有填充劑或稀釋劑。如此合適的化合物的實例為：

- 醣類，其可選自蔗糖(sucrose)、果糖(fructose)、山梨糖醇(sorbitol)、木糖醇(xylitol)、麥芽糖醇(maltitol)、阿斯巴甜(aspartame)、赤藻糖醇(erythritol)、異麥芽酮糖(isomalt)、海藻糖(trehalose)、麥芽糖(maltose)、甘露糖(mannose)、山梨糖(sorbose)、木糖(xylose)、葡萄聚醣(dextran)、糊精(dextrin)、支鏈澱粉(pullulan)、甘露醇(mannitol)及乳糖(lactose)組成的群組；
- 微晶纖維素或微細纖維素(microfine cellulose)；
- 澱粉、可溶性澱粉或澱粉衍生物，如羥乙基澱粉；
- 碳酸鈣、氯化鈉、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、磷酸鈉、羧甲基纖維素鉀(carmellose potassium)、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖

維素鈉、合成矽酸鋁等。

【0058】 最佳係為微晶纖維素及選自 D-甘露醇、赤藻糖醇、異麥芽酮糖及海藻糖組成的群組的醣類。然而，在各種儲存條件下，鑑於含非達黴素及三仙膠的組成物的穩定性，較偏愛使用微晶纖維素。最重要的是，對於某些不該採用含糖成分的患者群來說，使用微晶纖維素是有利的。

【0059】 微晶纖維素的量應盡可能低，但似乎並不是很關鍵。備選地使用在組成物中的填充劑和稀釋劑的總濃度，根據本發明的範圍係從 0.0%w/v 至 30.0%w/v，取決於水溶液懸浮液製劑的百分比，根據本發明藉由將水加入到乾燥的組成物而得到。

【0060】 另外，使用在組成物中的微晶纖維素的濃度，根據本發明的範圍係從 0.0%w/v 至 30.0%w/v，但較佳為從 0.0%w/v 至 5.0%w/v，更佳為 0.0%w/v 至 2.5%w/v，最佳為 0.1%w/v 至 5.0%w/v 及最佳為 1.0%w/v 至 2.0%w/v，取決於水溶液懸浮液製劑的百分比，根據本發明藉由將水加入到乾燥的組成物而得到。

【0061】 另外，使用在組成物中的糖的濃度，根據本發明的範圍係從 0.0%w/v 至 30.0%w/v，但較佳為從 0.0%w/v 至 25%w/v，更佳為 0.1%w/v 至 25%w/v，及最佳為 1.0%w/v 至 20%w/v，取決於水溶液懸浮液製劑的百分比，根據本發明藉由將水加入到乾燥的組成物而得到。

【0062】 另外，使用在顆粒組成物中的微晶纖維素的濃度，根據本發明的範圍可從 0.0%w/w 至 86.9%w/w，但較佳為從 0.0%w/w 至 84.7%w/w，更佳為 0.0%w/w 至 60%w/w，最佳為 0.0%w/w 至 30%w/w 及最偏好從 2.0%w/w 至 30%w/w，以(乾)顆粒的量來計算

百分比。然而，在顆粒中的三仙膠的濃度範圍無法被精確地定義，因為根據本發明的顆粒中可含有其他賦形劑。

【0063】 當使用糖時，亦為如此。

【0064】 顆粒可進一步包含一種或多種的崩解劑(disintegrant)，因為重要的是，無論是在體外和體內的情況，非達黴素都會快速地且均勻地分散。合適的崩解劑為玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、部分預膠化澱粉，而且可以使用所謂的超級崩解劑；其例子為交聯羧甲基纖維素鈣(crosscarmellose calcium)、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮(crospovidone)、羧甲基澱粉鈉(sodium starch glycolate)、低取代羥丙基纖維素(low-substituted hydroxypropylcellulose)及安百來 IRP88(Amberlite IRP 88)，較佳的崩解劑為羧甲基澱粉鈉，其係以商標 Primojel®市售。此崩解劑表現出在含有作為稀釋劑的微晶纖維素或糖的組成物中有效。進一步表現其有助於輕易製造一種顆粒組成物。任選地，可使用第二種崩解劑，如部分預膠化澱粉。一種或多種崩解劑可存在於高達 10%w/v 的量，較佳地 3.0%w/v，最佳地 1.5%w/v 及最偏好 0.3%w/v，取決於水溶液懸浮液製劑的百分比，根據本發明藉由將水加入到乾燥的組成物而得到。

【0065】 根據本發明的組成物可用於水溶液懸浮液的製備，較佳地在含有賦形劑的混合物中，如緩衝劑、防腐劑、調味劑、甜味劑及增黏劑。最佳地組成物含有調味劑及甜味劑以掩蓋台勾黴素化合物的味道。本發明人發現，即使有大量的糖存在，仍難以掩蓋非達黴素的味道到可接受的美味水準。

【0066】 緩衝劑的例子為鹽酸、稀鹽酸、硫酸、己二酸(adipic acid)

及其鹽、檸檬酸及其鹽、葡萄糖酸及其鹽、琥珀酸及其鹽、抗壞血酸(ascorbic acid)及其鹽、冰醋酸及其鹽、醋酸及其鹽、酒石酸及其鹽、反丁烯二酸及其鹽、順丁烯二酸及其鹽、乳酸及其鹽、蘋果酸及其鹽、磷酸及其鹽、甘胺酸(glycine)、碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鎂等，以及上述試劑的組合。

【0067】防腐劑的實例為苯甲酸及其鹽、乙二胺四乙酸(edetate acid)及其鹽、水楊酸及其鹽、二丁基羥基甲苯、山梨酸及其鹽、脫氫醋酸鈉(sodium dehydroacetate)、對羥基苯甲酸及其鹽、對羥基苯甲酸甲酯(methylparaben)、對羥基苯甲酸丙酯(propylparaben)等，以及前述防腐劑的組合。

【0068】調味劑的實例為橙香精、橙油、焦糖、樟腦、肉桂油、綠薄荷油(spearmint oil)、草莓香精、巧克力香精、櫻桃香料、苦橙油、鳳梨油、薄荷油、香草香料、苦香精、水果香料、薄荷香精(peppermint essence)、混合香料、薄荷香料、薄荷腦(menthol)、檸檬粉、檸檬油、玫瑰油等，以及前述調味劑的組合。

【0069】甜味劑的實例為蔗糖素(sucralose)、阿斯巴甜、果糖、木糖醇、甘草酸(glycyrrhizinic acid)及其鹽、糖精及其鹽、甜菊(stevia)、蔗糖、山梨糖醇、葡萄糖、氫化麥芽糖澱粉糖漿、麥芽糖醇、麥芽糖等，以及前述甜味劑的組合。

【0070】增黏劑的實例為纖維素，如甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose)；膠，如三仙膠、古亞膠、結冷膠(gellan gum)、葡萄聚醣(dextran)、卡拉膠；聚乙烯吡咯啉酮；特殊處理的微晶纖維素，例如水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素

鈉)；以及前述增黏劑的組合。

【0071】 可替換地，根據本發明混有外加顆粒賦形劑的顆粒可用於水溶液懸浮液的可分散片劑的製備。

【0072】 根據本發明的組成物可以是水溶液懸浮液、用於水溶液懸浮液的乾粉、用於水溶液懸浮液的乾顆粒或用於水溶液懸浮液的分散片劑。

【0073】 根據本發明的其他較佳實施例係為如下所示：

【0074】 i) 組成物其特徵在於其含有 1.0 至 8.0%w/v 的 R-台勾黴素 B 及 0.15 至 0.5%w/v 的賦形劑，賦形劑選自三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的群組，其能夠防止在水中的台勾黴素化合物起泡沫，其中百分比是取決於水溶液懸浮液，如果組成物是乾燥粉末、乾燥顆粒或可分散性片劑，其係藉由將水加入而得到。

【0075】 ii) 根據 i)的組成物，其特徵在於組成物含有 4.0%w/v 的 R-台勾黴素 B 及 0.2 至 0.3%w/v 的三仙膠作為賦形劑；

【0076】 iii) 根據 i)或 ii)的組成物，其特徵在於其進一步含有 0.1 至 5.0%w/v 的微晶纖維素及/或 0.1 至 25%w/v 的糖；

【0077】 iv) 根據 i)或 ii)的組成物，其特徵在於其進一步含有 1.0 至 2.0%w/v 的微晶纖維素；

【0078】 v) 根據 iii)的組成物，其特徵在於其進一步含有一種或多種含量高達 3.0%w/v 的崩解劑，以及

【0079】 vi) 根據 iii)的組成物，其特徵在於其進一步含有含量高達 0.3%w/v 的羧甲基澱粉鈉。

【0080】 應指出的是，ii)至 vi)，並包括 vi)，其百分比亦是取決於水溶液懸浮液，如果組成物是乾燥粉末、乾燥顆粒或可分散性片劑，其係藉由將水加入而得到。

【0081】 在醫藥組成物中的活性成分的劑量可輕易地藉由所屬領域中的技術人員根據患者的病情、疾病狀態、性別、體重、體表面積或年齡而確定。應當指出的是，通常細菌和感染狀態(每個樣本的菌落形成單元數)將被確定。在水溶液懸浮液情況下，給藥劑量係取決於在 40mg/mL 的重構懸浮液的體積。根據患者的體重給患者 1、2、3、4 或 5mL。

【0082】 本發明的再一目的是賦形劑的用途，賦形劑係選自三仙膠、卡拉膠、古亞膠、海藻酸鈉、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的群組，其在包含一種或多種台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其溶劑化物的組成物中作為防沫劑。

【0083】 下列實施例進一步說明本發明。其將為所屬技術領域中具有通常知識者顯而易見的是，這些實施例僅用於說明的目的，並不能認定為係限制本發明。

【0084】 實施例

【0085】 比較例 1

【0086】 在試管中向 400mg 的非達黴素中加入 10mL 蒸餾水。將混合物搖晃並靜置。第 1 圖顯示結果：非達黴素在製備完當下以及製備完後 1 小時皆具有與水接觸的本質發泡性質。

【0087】 比較例 2

【0088】 1) 羥丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)

【0089】 將濃度分別為 0.3 及 0.6w/v%的羥丙基纖維素(分別為 HPC-L(中黏度等級)及 HPC-SSL(低黏度等級))，於 5 mL 的蒸餾水中加入分別含有 0 及 200mg 非達黴素的試管。將各混合物搖晃並靜置。表 1 及第 2 圖顯示結果：在水中濃度為 0.3 或 0.6w/v%的羥丙基纖維素沒有顯示任何起泡沫的情形。然而，當羥丙基纖維素溶液中還含有非達黴素時，無法防止非達黴素起泡沫。

【0090】 2) 三仙膠(xanthan gum)

【0091】 將濃度為 0.2%w/v 的三仙膠，在分別含有 0 及 200mg 非達黴素的試管中加入於 5 mL 的蒸餾水。將各混合物搖晃並靜置。表 1 顯示結果：在水中濃度為 0.2%w/v 的三仙膠沒有顯示任何起泡沫的情形，並能防止非達黴素起泡沫。

表 1	
組成物	起泡沫性質
0.3% HPC-L/ 5mL	無
200 mg 非達黴素 + 0.3 w/v% HPC-L/ 5 mL	有
0.3% HPC-SSL/ 5 mL	無
200 mg 非達黴素 + 0.3 w/v% HPC-SSL/ 5 mL	有
0.6% HPC-SSL/ 5 mL	無
200 mg 非達黴素 + 0.6 w/v% HPC-SSL/ 5 mL	有
0.2% w/v 三仙膠(Xantural®)	無
200 mg 非達黴素 + 0.2% w/v 三仙膠(Xantural®)	無

【0092】 實施例 1

【0093】 在直立式製粒機(VG-1)中，非達黴素摻入如在表 2a 中所示的量的微晶纖維素 Ceolus® PH-101、部分預膠化澱粉(STARCH 1500G)、羧甲基澱粉鈉(Primojel®)及三仙膠(Xantural®)。水以如表 2a 所示的量加至混合物中，並均勻地分佈，以形成濕顆粒。然後將顆粒通過 20 目篩(mesh)進行篩選，以 70℃ 的嵌入溫度，在流化床乾燥器中乾燥 10 至 20 分鐘，並通過 18 目篩而再次篩選。

表 2a	
組成物	量 (mg/藥劑量)
	OS-4
非達黴素	200.0
微晶纖維素	76.0
部分預膠化澱粉	40.0
羧甲基澱粉鈉	14.0
三仙膠	10.0
顆粒小計	340.0
(VG-1)過程—批量尺寸 163 g	
製粒條件—葉輪轉速 400rpm，切碎機轉速 3000rpm	
水的量	110 g
總製粒時間	10 min

【0094】 顆粒 OS-4 被發現具有良好的質量及良好的流動性，如第 4 圖所示。

【0095】 由顆粒所製備的懸浮液的起泡性的評估

【0096】 將對應於 200mg 非達黴素的顆粒的量稱重至試管中，並加入 5mL 的水。將試管劇烈搖晃約 1 分鐘。並未觀察到懸浮液起泡沫。

【0097】 由顆粒所製備的懸浮液在製備後 30 分鐘的劑量均勻性、穩定性及再懸浮能力的評估

【0098】 將對應於 200mg 非達黴素的顆粒的量稱重至試管中，並加入 5mL 的水。將試管劇烈搖晃約 1 分鐘。接著從懸浮液中取出樣品：從試管中的懸浮液中任意部分取 3 次，一次從上半部分，一次從中間部分及一次從底部；從製備後 30 分鐘的懸浮液的任意部分取 3 次，以及在藉由劇烈搖晃約 1 分鐘的懸浮液重新懸浮後的懸浮液的任意部分最後取 3 次。樣品中非達黴素的含量係藉由 HPLC 評估。其結果顯示於表 2b 中。觀察到懸浮液在製備後 30 分鐘的良好劑量均勻性、良好穩定性及良好的再懸浮能力。

表 2b	
	非達黴素含量(%)及相對標準偏差(RSD)
製備完當下(取 3 次)	平均值：97.1 相對標準偏差：2.12
上部(取 1 次)	99.1
中部(取 1 次)	98.7
底部(取 1 次)	98.1
製備完後 30 分鐘(取 3 次)	平均值：95.7

重新懸浮(取 3 次)	平均值：99.9 相對標準偏差：1.37
-------------	-------------------------

【0099】 由顆粒得到的懸浮液的使用穩定性測試

【0100】 稱重 300mg 的 OS-4 顆粒至瓶中，加水 5ml，並將瓶子劇烈搖晃約 1 分鐘。在懸浮液製備完 0 天、5 天及 10 天時測量非達黴素的總相關物質(結果顯示於表 2c 中)。

表 2c			
儲存條件	OS-4		
	0 天	5 天	10 天
室溫	總共 2.12%	總共 2.15%	總共 2.10%
5°C	總共 2.12%	總共 2.13%	總共 2.09%

【0101】 結論：當儲存在室溫下及 5°C 下兩者時，在製備後 10 天由顆粒 OS-4 得到的懸浮液均具有良好的使用穩定性。

【0102】 顆粒的穩定性測試

【0103】 將顆粒 OS-4 分別稱重進儲存在 70°C 經 9 天(70°C/9D)以及 40°C 相對濕度 75%經 1 個月(40°C/75%RH/ 1M)的瓶子裡。在第 0 天、第 9 天及 1 個月後進行相關物質的量的評估。結果顯示於下表 2d。相關物質的增加表示非達黴素的降解。顆粒 OS-4 被發現具有良好的穩定性。

表 2d			
批次號碼	OS-4		
儲存條件	初始	70°C/ 9 天	40°C/相對濕度 75%/ 1 個月
相關物質(%)	總共 2.42%	總共 3.47%	總共 2.44%

【0104】 實施例 2

【0105】 非達黴素與各種不同量的三仙膠(Xantural®)及其他添加劑(即微晶纖維素(Ceolus® PH-101)、部分預膠化澱粉(STARCH 1500G)、羧甲基澱粉鈉(Primojel®))在直立式製粒機(VG-1)以如第 4/13 圖所示的量混合。加入如表 3a 所示的量的水到混合物中，並均勻地分佈以形成濕顆粒。然後將顆粒通過 20 目篩(mesh)進行篩選，以 70°C 的嵌入溫度，在流化床乾燥器/盤式乾燥機中乾燥 10 至 20 分鐘，並通過 18 目篩而再次篩選。

表 3a					
組成物	量 (mg/藥劑量)				
	OS-5	OS-6	OS-7	OS-8	OS-9
非達黴素	200	200	200	200	200
微晶纖維素	76	76	76	76	76
羧甲基澱粉鈉	14	0	7	7	7
三仙膠	10	10	10	5	7.5
顆粒總共	300	286	293	288	290.5
批量尺寸(g)	144	137	141	138	139

製粒條件—葉輪轉速 400rpm，切碎機轉速 3000rpm					
水的量(g)	110	70	80	90	80
總製粒時間(分鐘)	8	6	7	7	7
D ₅₀ (μm)	309	286	113	325	106
起泡沫性質	無	無	無	無	無

【0106】 結果：

【0107】 顆粒 OS-5 至 OS-9 被發現具有良好的性質，例如良好的流動性，如第 4 圖所示。

【0108】 由顆粒 OS-5 至 OS-9 及懸浮液 OS-10 及 OS-11 所製備的懸浮液的起泡沫性的評估

【0109】 對應於 200mg 非達黴素的每個顆粒 OS-5 至 OS-9 的量稱重進試管中，並加 5mL 的水。另外，懸浮液 OS-10 及 OS-11 分別藉由添加 2.5mg 及 5.0mg 的三仙膠至具有組成物 OS-5 的懸浮液中而製備。將每個試管劇烈搖晃約 1 分鐘。未觀察到懸浮液起泡沫。

【0110】 由顆粒 OS-5 至 OS-9 及懸浮液 OS-10 及 OS-11 所製備的懸浮液在製備後 30 分鐘的劑量均勻性及穩定性之評估

【0111】 對應於 200mg 非達黴素的每個顆粒 OS-5 至 OS-9 的量稱重進試管中，並加入 5mL 的水。另外，懸浮液 OS-10 及 OS-11 分別藉由添加 2.5mg 及 5.0mg 的三仙膠至具有組成物 OS-5 的懸浮液中而製備。每個管劇烈搖晃約 1 分鐘。接著從懸浮液中取出樣品：從試管中的懸浮液中任意部分取 3 次，以及從製備後 30 分鐘的懸浮液的任意部分取 3 次。樣品中非達黴素的含量係藉由

HPLC 評估。其結果顯示於表 3b 及 3c 中。觀察到由顆粒 OS-5、OS-6 及 OS-7 得到的懸浮液，以及懸浮液 OS-10 及 OS-11 在製備後 30 分鐘的良好劑量均勻性及良好穩定性。

表 3b					
含量 (%)	OS-5	OS-6	OS-7	OS-8	OS-9
三仙膠	0.2% w/v	0.2% w/v	0.2% w/v	0.1% w/v	0.15% w/v
製備完當 下(取 3 次)	平均值： 100.6 RSD:0.42	平均值： 100.7 RSD:0.21	平均值： 101.5 RSD:0.64	平均值： 106.3 RSD:1.07	平均值： 103.6 RSD:0.86
製備完後 30 分鐘(取 3 次)	平均值： 94.6 RSD:0.77	平均值： 93.8 RSD:1.20	平均值： 89.5 RSD:0.95	平均值： 77.6 RSD:1.23	平均值： 86.8 RSD:0.74
起泡沫性 質	無	無	無	無	無

表 3c		
含量 (%)	OS-10	OS-11
三仙膠	0.25% w/v	0.3% w/v
製備完當下(取 3 次)	平均值：98.3 相對標準偏差：0.70	平均值：99.1 相對標準偏差：1.36

製備完後 30 分鐘(取 3 次)	平均值：96.2 相對標準偏差：0.72	平均值：98.1 相對標準偏差：1.07
起泡沫性質	無	無

【0112】 實施例 3

【0113】 在直立式製粒機(VG-1)中，非達黴素摻入如在表 4 中所示的量的三仙膠及其他添加物。水以如表 4 所示的量加至混合物中，並均勻地分佈，以形成濕顆粒。然後將顆粒通過 20 目篩(mesh)進行篩選，以 70℃ 的嵌入溫度，在流化床乾燥器中乾燥 10 至 20 分鐘，並通過 18 目篩而再次篩選。

表 4	
組成物	量 (mg/藥劑量)
	OS-12
非達黴素	200
微晶纖維素	76
羧甲基澱粉鈉	14
三仙膠	12.5
無水檸檬酸	6.05
檸檬酸鈉脫水物(Sodium citrate dehydrate)	5.45
顆粒總計	314
批量尺寸(g)	150
製粒條件—葉輪轉速 400rpm，切碎機轉速 3000rpm	

水的量(g)	90
總製粒時間(分鐘)	8
D ₅₀ (μm)	213
起泡沫性質	無

【0114】 實施例 4

【0115】 在直立式製粒機(VG-1)中，非達黴素摻入如在表 5a 中所
示的量的 D-甘露醇、羧甲基澱粉鈉(Primojel®)及三仙膠
(Xantural®，取自斯比凱可公司(CP Kelco)的醫藥級)(批量大小是
160g)。將 55g 的水加至混合物中，並均勻地分佈，以形成濕顆粒。
總製粒時間為 10 分鐘，葉輪以 400rpm 的速度運行，而切碎機以
3000rpm 的速度運行。然後將顆粒通過 20 目篩(mesh)進行篩選，
以 70℃ 的嵌入溫度，在流化床乾燥器中乾燥 10 至 20 分鐘，並通
過 18 目篩而再次篩選。

【0116】 顆粒組成物 OS-2 被發現具有良好的流動性，並被發現
能夠輕易地製造，從而提供一個高品質的顆粒。此外，OS-2 具有
良好的劑量均勻性。

【0117】 穩定性測試：將顆粒轉移至瓶子裡，並分別儲存在 5℃
經 10 天以及 70℃ 經 9 天。結果顯示於表 5b。當存儲在低於 70
℃ 時，顆粒 OS-2 被發現具有良好的穩定性。

表 5a	
組成物	量 (mg/藥劑量)
	OS-2
非達黴素	200

D-甘露醇	755
羧甲基澱粉鈉	30
三仙膠	15
總計	1000

表 5b		
	儲存條件	總相關物質(%)
OS-2	5°C/10 天	1.91
	70°C/9 天	4.24

【0118】 實施例 5

【0119】 以如實施例 4 中所述相同的方式批次製成，含有非達黴素、D-甘露醇、三仙膠及任選地羧甲基澱粉鈉(Primojel®)。組成物可在表 6a 中被發現，而與實施例 4 中所述的流程不同的製造條件已被概括在表 6b 中。

表 6a		
組成物	量 (mg/藥劑量)	
	OS-1	OS-3
非達黴素	200	200
D-甘露醇	795	762.5
羧甲基澱粉鈉	-	30
三仙膠	5	7.5

總計	1000	1000
----	------	------

表 6b		
製粒條件	OS-1	OS-3
水的量	25 g	55 g
總製粒時間	8 分鐘	10 分鐘

【0120】 起泡性的評估

【0121】 將顆粒組成物 OS-1、OS-2 及 OS-3 中的每個稱重進試管中，加入水並將試管劇烈搖晃約 1 分鐘。沒有觀察到任何一個懸浮液 OS-1、OS-2 或 OS-3 有起泡沫的性質。也參考第 3 圖，以對比一些在水中含有非達黴素的懸浮液製劑的起泡沫行為。

【0122】 實施例 6

【0123】 將非達黴素及選自 D-甘露醇、赤藻糖醇、異麥芽酮糖及海藻糖組成的群組的醣類，以 1：9 的比例轉移至玻璃瓶裡，並分別儲存在 5℃ 經 10 天、70℃ 經 9 天以及 40℃ /相對濕度 75% 經一個月。當儲存在 70℃ 經 9 天時，在各醣的存在下會增加非達黴素的降解。然而，當儲存在 40℃ /相對濕度 75% 經一個月時，存在相同的醣並不會增加非達黴素的降解。這結果表明，這些醣是合適的顆粒製劑的賦形劑，用以製備將提供儲存在低於 70℃ 的溫度條件下的乾顆粒製劑的非達黴素懸浮液(見表 7)。

表 7		
組成物	儲存條件	總相關物質(%)

非達黴素(控制)	5°C/10 天	1.91
	70°C/9 天	5.10
	40°C/相對濕度 75%/1 個月	TBD
非達黴素：D-甘露醇	5°C/10 天	2.23
	70°C/9 天	5.42
	40°C/相對濕度 75%/1 個月	2.28
非達黴素：赤藻糖醇	5°C/10 天	1.91
	70°C/9 天	5.44
	40°C/相對濕度 75%/1 個月	2.24
非達黴素：異麥芽酮糖	5°C/10 天	2.25
	70°C/9 天	4.03
	40°C/相對濕度 75%/1 個月	2.25
非達黴素：海藻糖	5°C/10 天	2.24
	70°C/9 天	4.74
	40°C/相對濕度 75%/1 個月	2.36

【0124】 實施例 7

【0125】 三仙膠(Keltrol 或 Keltrol 630 等級)的量如表 8a 所示加入到玻璃管中。隨後如表 8a 所示之水量加入以溶解三仙膠。此後將非達黴素加入到同一玻璃試管中。將玻璃試管劇烈搖晃約 1 分鐘。檢查起泡性質(見表 8b 的結果)並拍照(分別參見第 5 圖及第 6 圖)。

表8a

成分	量(mg)					
	1309-1	1309-2	1309-3	1309-4	1309-5	1309-6
非達黴素(供應商： Biocon公司)	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
三仙膠(Keltrol®) (供應商：DSP Gokyo 食品及化學公司)	7.5	12.5	25.0	-	-	-
三仙膠(Keltrol® 630) (供應商：DSP Gokyo 食品及化學公司)	-	-	-	7.5	12.5	25.0
水	5mL	5mL	5mL	5mL	5mL	5mL

表8b						
製劑號碼	1309-1	1309-2	1309-3	1309-4	1309-5	1309-6
起泡沫	無	無	無	無	無	無

【0126】 實施例 8

【0127】 三仙膠的量如表 9a 所示加入到玻璃管中。隨後水的量如表 9a 所示加入以溶解三仙膠。此後將非達黴素加入到同一玻璃管中。將玻璃試管劇烈搖晃約 1 分鐘。檢查起泡性質(見表 9b 的結果)並拍照(參見第 7 圖)。

表9a	
成分	量(mg)

	1	2	3
非達黴素 (Biocon公司)	200.0	200.0	200.0
三仙膠 (Xantural® 180) (供應商：Kelco公司)	7.5	12.5	25.0
水	5mL	5mL	5mL

表9b			
製劑號碼	1	2	3
起泡沫	無	無	無

【0128】 實施例 9

【0129】 ι -卡拉膠 (Soageena®, MRC-多醣)或海藻酸鈉 (Duck Algin®; 龜甲萬公司)的量如表 10a 所示加入到玻璃試管中。隨後水的量如表 10a 所示加入以溶解 ι -卡拉膠或海藻酸鈉。此後將非達黴素加入到同一玻璃試管中。將玻璃試管劇烈搖晃約 1 分鐘。檢查起泡性質(見表 10b 的結果)並拍照(分別參見第 8 圖及第 9 圖)。

表10a						
成分	量(mg)					
	1309-7	1309-8	1309-9	1309-10	1309-11	1309-12
非達黴素 (Biocon公司)	200.0	200.0	200.0	200.	200.0	200.0
ι -卡拉膠	9.75	16.25	32.5	-	-	-

海藻酸鈉	-	-	-	6.0	10.0	20.0
水	5mL	5mL	5mL	5mL	5mL	5mL

表10b						
製劑號碼	1309-7	13098	1309-9	1309-10	1309-11	1309-12
起泡沫	無	無	無	無	無	無

【0130】 實施例 10

【0131】 刺槐豆膠(Acacia gum)(Gum Arabic®, DSP Gokyo 化學公司)或古亞膠(Vistop®；三榮源公司(San-Ei Gen F.F.I.))的量如表 11a 所示加入到玻璃試管中。隨後水的量如表 11a 所示加入以溶解刺槐豆膠或古亞膠。此後將非達黴素加入到同一玻璃試管中。將玻璃試管劇烈搖晃約 1 分鐘。檢查起泡性質(見表 11b 的結果)並拍照(分別參見第 10 圖及第 11 圖)。

表11a						
成分	量(mg)					
	1309-13	1309-14	1309-15	1309-16	1309-17	1309-18
非達黴素	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
刺槐豆膠	25.0	50.0	250.0	-	-	-
古亞膠	-	-	-	9.75	16.25	32.5
水	5mL	5mL	5mL	5mL	5mL	5mL

表11b

製劑號碼	1309-13	1309-14	1309-15	1309-16	1309-17	1309-18
起泡沫	有	有	有	無	無	無

【0132】 實施例 11

【0133】 微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉(水分散性纖維素；Ceolus RC-A591NF)(由旭化成化學公司)的量如表 12a 所示加入到玻璃試管中。隨後水的量如表 12a 所示加入以分散微晶纖維素或羧甲基纖維素鈉。此後將非達黴素加入到同一玻璃試管中。將玻璃試管劇烈搖晃約 1 分鐘。檢查起泡性質(見表 12b 的結果)並拍照(參見第 12 圖)。

表12a			
成分	量(mg)		
	1309-19	1309-20	1309-21
非達黴素	200.0	200.0	200.0
Ceolus RC-A591NF	21.0	86.5	173.0
水	5mL	5mL	5mL

表12b			
製劑號碼	1309-19	1309-20	1309-21
起泡沫	無	無	無

【0134】 實施例 12

【0135】 在直立式製粒機(VG-1)中，非達黴素摻入如在表 13 中所
示的量的微晶纖維素(Ceolus® PH-101)、羧甲基澱粉鈉(Primojel®)

及三仙膠(Xantural®)。水以如表 13 所示的量加至混合物中，並均勻地分佈，以形成濕顆粒。然後將顆粒通過 20 目篩(mesh)進行篩選，以 70℃ 的嵌入溫度，在流化床乾燥器中乾燥 10 至 20 分鐘，並通過 18 目篩而再次篩選。

【0136】 對於從顆粒製備出的懸浮液的起泡性質及分散性進行如實施例 1 的評估。

表 13				
成分	量 (mg/藥劑量)			
	1310G01	1310G02	1310G03	1310G04
非達黴素	200.0	200.0	200.0	200.0
微晶纖維素	5.0	1250.0	1500.0	0.0
羧甲基澱粉鈉	14.0	14.0	14.0	14.0
三仙膠	12.5	12.5	12.5	12.5
總計	231.5	1476.5	1726.5	226.5
用於製粒的水量(g)	125	1200	1100	125
生產能力	有	有	有	有
起泡沫	無	無	無	無
分散性	有	有	△*	有

注：*：不太好，因為黏度高

【0137】 產業實用性

【0138】 根據本發明的顆粒組成物顯示出許多優點。其可以此被施用，但較佳地其可輕易地用於製備含有無論是成人或兒童患者

所需劑量的水溶液懸浮液。這樣得到的懸浮液可在重構後立即施用；然而其穩定性可允許懸浮液直至重構後 30 分鐘施用。懸浮液的黏度允許藉由口服注射器、量杯甚至胃管而施用。如此獲得的懸浮液可輕易地以小體積施用，這意味著患者的依從性將會增加。進一步由於乾燥劑型的穩定性良好，其可輕易地在室溫下保存，不需要任何特殊的儲存條件。

【0139】 雖然含醣組成物形成本發明的一部分，本發明亦提供了一種無糖組成物。最重要的是，根據本發明的組成物不含有介面活性劑。

【0140】 當與水接觸時，作為一種防沫劑的選自三仙膠(xanthan gum)、卡拉膠(carrageenan)、海藻酸鈉(sodium alginate)、古亞膠(guar gum)、水分散性纖維素(微晶纖維素(microcrystalline cellulose)及羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose))及其混合物組成的群組的用於非達克米欣(fidaxomicin)之賦形劑的用途產生可準確給藥給患者的懸浮液製劑。

【符號說明】

【0141】 無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】 (請換頁單獨記載)

無

【發明摘要】

※ 申請案號：103101528

A61K31/7048 (2006.01)

※ 申請日：103.1.15.

※IPC 分類：A61K47/36 (2006.01)

【中文發明名稱】台勾黴素化合物之組成物

【英文發明名稱】COMPOSITIONS OF TIACUMICIN COMPOUNDS

【中文】

本發明提供一種組成物，其包含作為活性成分的一種或多種的台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其溶劑化物，配合選自由三仙膠(xanthan gum)、卡拉膠(carrageenan)、海藻酸鈉(sodium alginate)、古亞膠(guar gum)、水分散性纖維素((微晶纖維素(microcrystalline cellulose)及羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose))及其混合物組成的群組之賦形劑。進一步地，本發明提供一種賦形劑在組成物中作為防沫劑的用途，賦形劑係選自由三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素(微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)及其混合物組成的群組，組成物包含一種或多種作為活性成分的台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其溶劑化物。

【英文】

A composition comprising as the active ingredient one or more of a tiacumicin compound, a stereo-isomer thereof, a polymorph thereof or a solvate thereof, in combination with an excipient, selected from the group consisting of a xanthan gum, carrageenan,

sodium alginate, guar gum, water dispersible cellulose (microcrystalline cellulose and sodium carboxymethylcellulose) and mixtures thereof is provided. Further, use of an excipient, selected from the group consisting of a xanthan gum, carrageenan, sodium alginate, guar gum, water dispersible cellulose (microcrystalline cellulose and sodium carboxymethylcellulose) and mixtures thereof as an anti-foaming agent in a composition comprising as the active ingredient one or more of a tiacumicin compound, a stereo-isomer thereof, a polymorph thereof or a solvate thereof is provided.

【發明申請專利範圍】

- 【第1項】 一種組成物，其包含作為一活性成分的一或多種台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其醫藥上可接受的溶劑化物；以及選自由三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素及其混合物組成的群組之一賦形劑，該賦形劑能防止在水中的該台勾黴素化合物起泡沫。
- 【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述之組成物，其中該活性成分係選自由台勾黴素 A、台勾黴素 B 及其類似物(二烷基台勾黴素及溴代台勾黴素)、台勾黴素 C、台勾黴素 D、台勾黴素 E、台勾黴素 F 及閏年黴素組成的群組。
- 【第3項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之組成物，其中該活性成分係為閏年黴素或台勾黴素 B 或其立體異構物。
- 【第4項】 如前述申請專利範圍中任一項所述之組成物，其中該活性成分係為台勾黴素 B 或其同素異形體。
- 【第5項】 如前述申請專利範圍中任一項所述之組成物，其中該活性成分係為 R-台勾黴素 B(非達黴素)。
- 【第6項】 如前述申請專利範圍中任一項所述之組成物，其中該賦形劑係為三仙膠。
- 【第7項】 如前述申請專利範圍中任一項所述之組成物，其更包含一微晶纖維素或一糖類。
- 【第8項】 如申請專利範圍第 7 項所述之組成物，其中該糖類係

選自由 D-甘露醇、赤藻糖醇、異麥芽酮糖及海藻糖組成的群組。

【第9項】 如前述申請專利範圍中任一項所述之組成物，其更包含一或多種崩解劑。

【第10項】 如前述申請專利範圍中任一項所述之組成物，其更包含羧甲基澱粉鈉。

【第11項】 如申請專利範圍第 10 項所述之組成物，其更包含一部分預膠化澱粉。

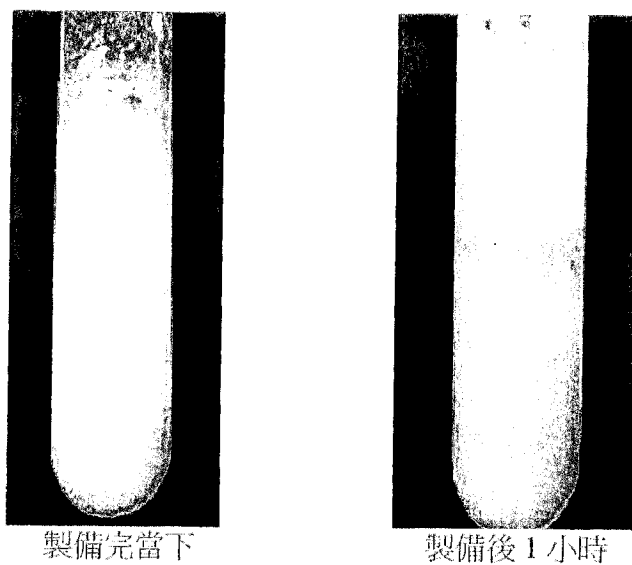
【第12項】 如前述申請專利範圍中任一項所述之組成物，其中該組成物係為用於水懸浮液之一乾燥粉末、用於水懸浮液之一乾燥顆粒或用於水懸浮液之一分散片劑的形式。

【第13項】 一種賦形劑的用途，該賦形劑選自由三仙膠、卡拉膠、海藻酸鈉、古亞膠、水分散性纖維素及其混合物組成的群組，該賦形劑在一組成物中作為一防沫劑，該組成物包含一或多種台勾黴素化合物、其立體異構物、其同素異形體或其溶劑化物。

【第14項】 如申請專利範圍第 13 項所述之用途，其中該組成物係為水溶液懸浮液、用於水溶液懸浮液之一乾燥粉末、用於水溶液懸浮液之一乾燥顆粒、或用於水溶液懸浮液之一分散片劑。

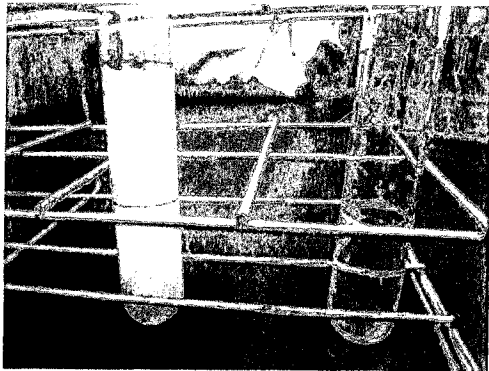
【發明圖式】

在水中的非達黴素懸浮液



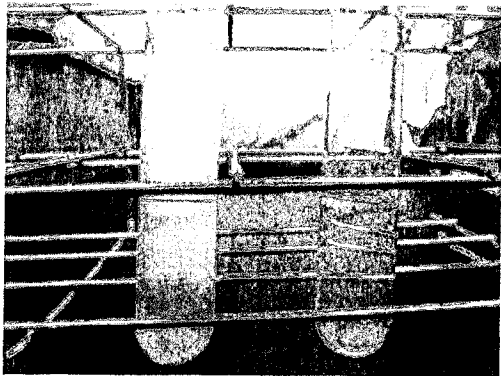
第 1 圖

使用HPC-SSL(低黏度等級)



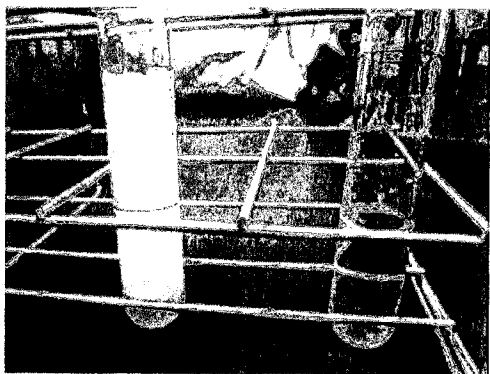
200mg 非達黴素 0.3w/v%HPC-SSL
+ 0.3w/v%
HPC-SSL/ 5ml

使用HPC-L(中黏度等級)

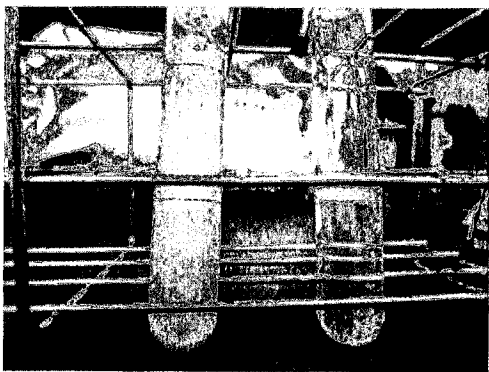


200mg 非達黴素 0.3w/v%HPC-L
+ 0.3w/v%
HPC-L/5ml

使用HPC-SSL(低黏度等級)

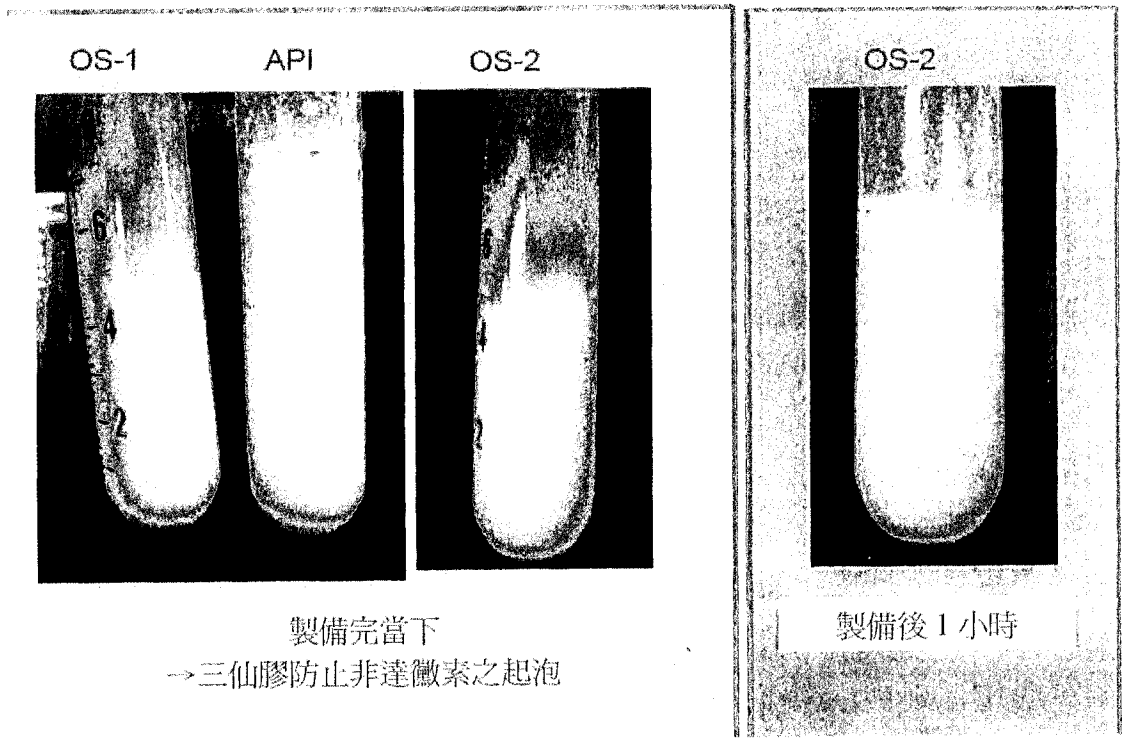


200mg 非達黴素 0.3w/v%HPC-SSL
+ 0.3w/v%
HPC-SSL/5ml



200mg 非達黴素 0.6w/v%HPC-SSL
+ 0.6w/v%
HPC-SSL /5ml

第 2 圖

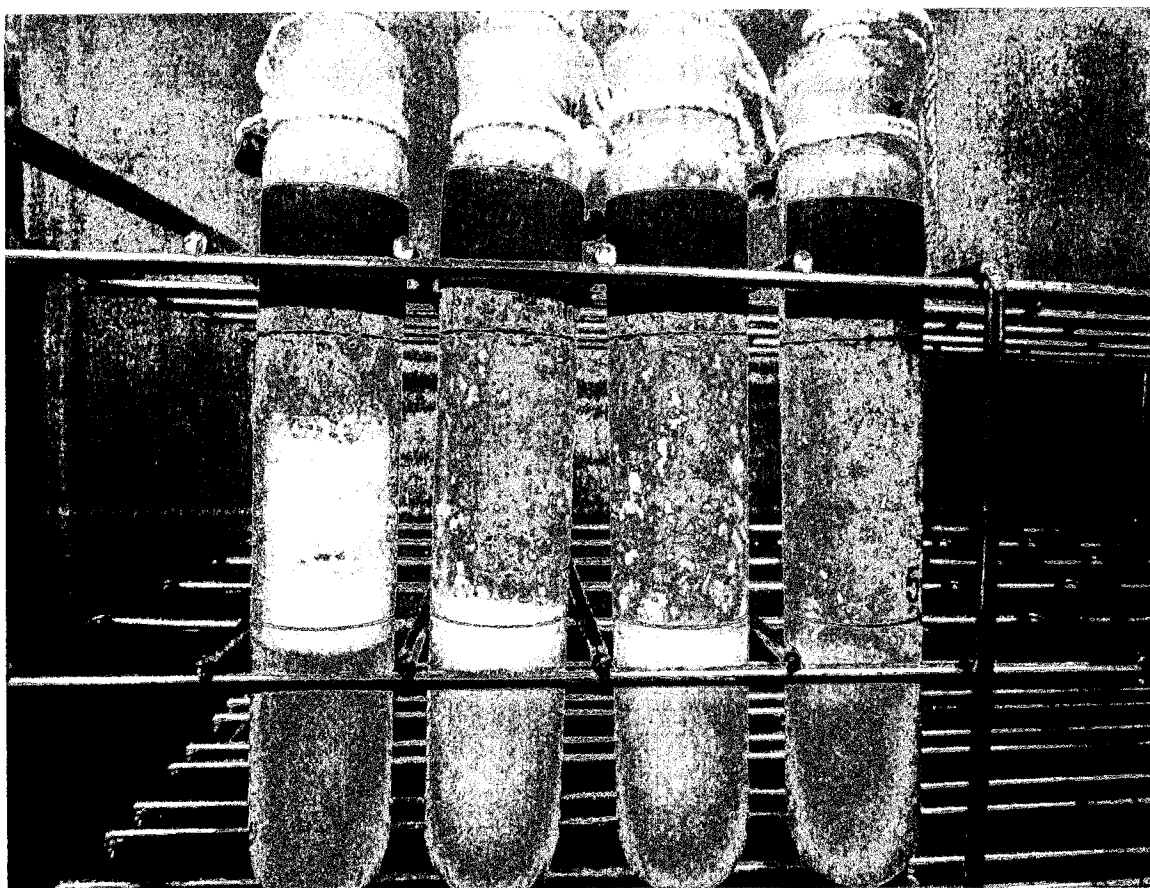


第 3 圖

批次號碼		OS-4	OS-5	OS-6	OS-7	OS-8	OS-9	OS-12
安息(repose)角(度)		38	36	36	35	37	38	38
比容積 (Specific volume)	疏鬆密度 (mL/g)	2.64	2.75	2.36	2.40	2.38	2.51	2.80
	拍實密度 (mL/g)	2.15	2.34	2.10	1.99	1.96	1.96	2.22
豪斯納係數		1.23	1.18	1.12	1.21	1.21	1.28	1.26

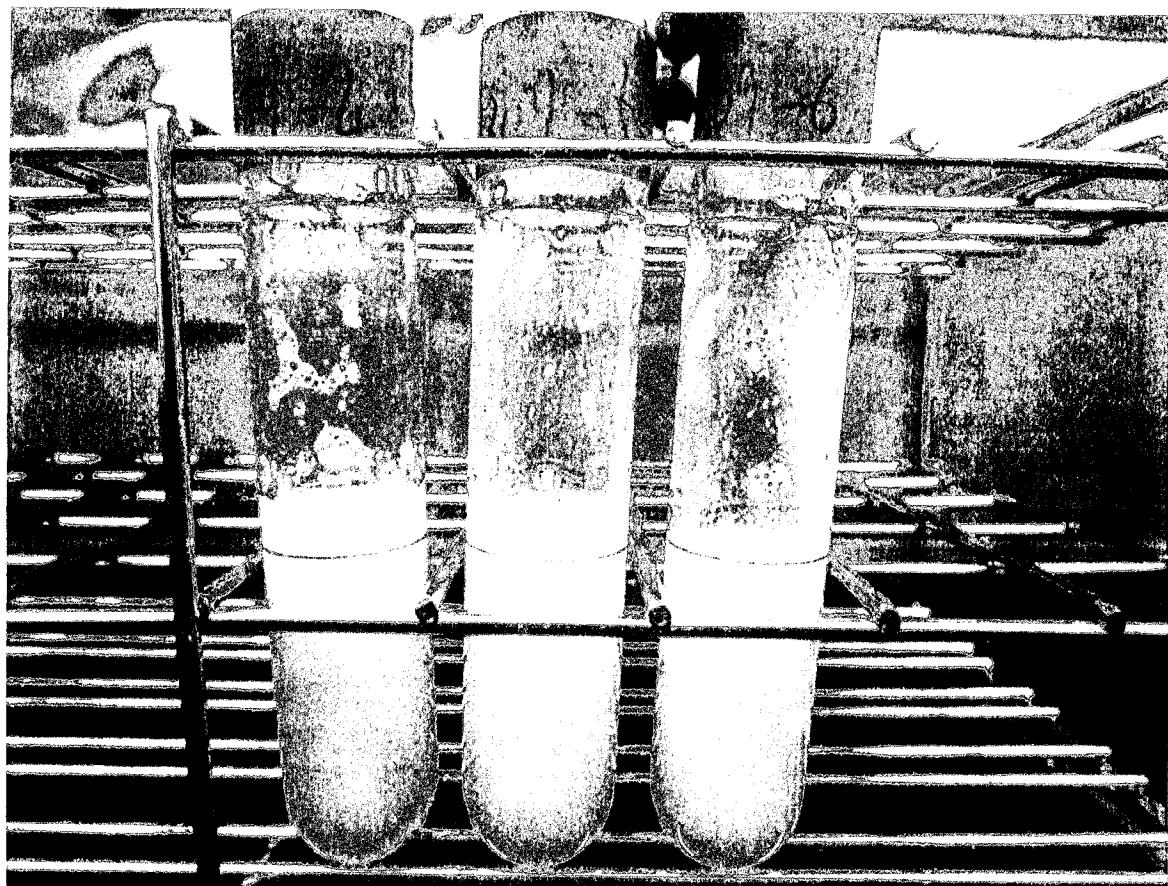
第 4 圖

+三仙膠(Keltrol®)



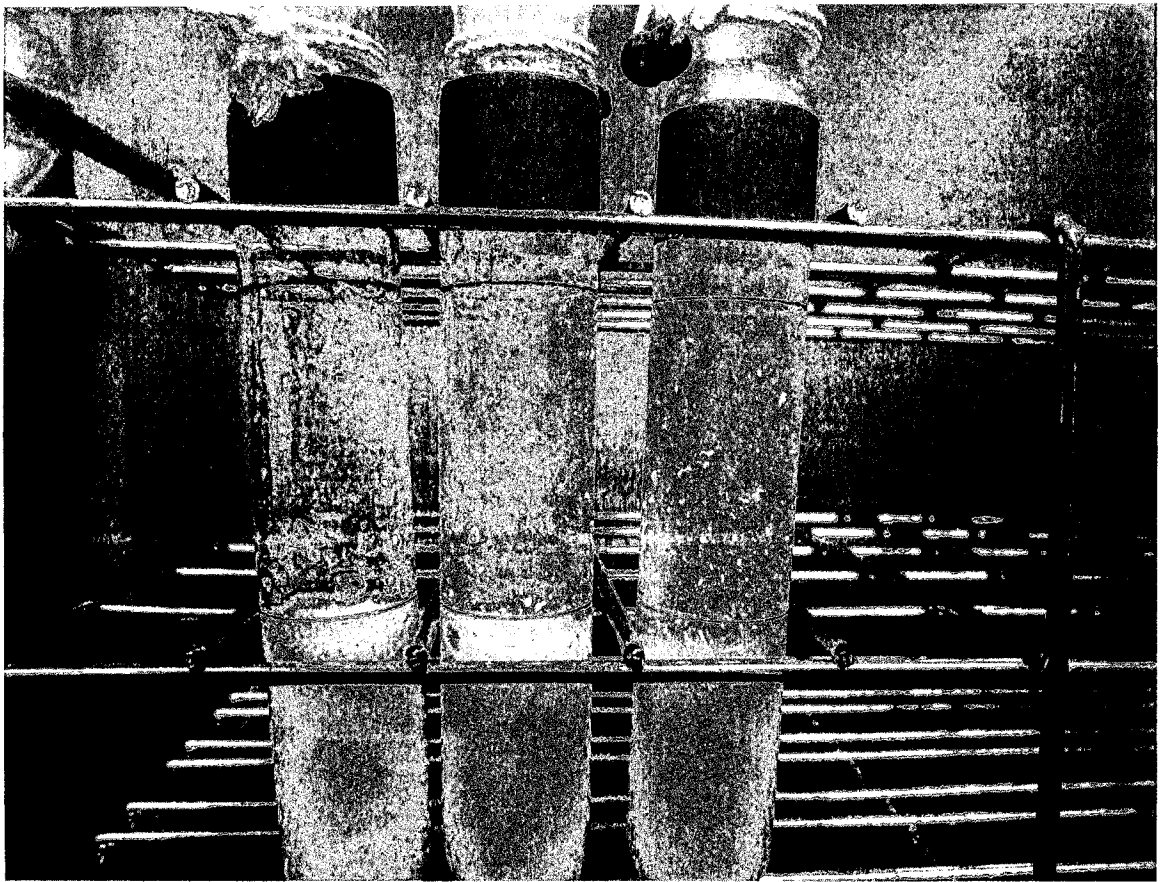
第 5 圖

+三仙膠(Keltrol®630)



第 6 圖

十三仙膠(Xantural®180)



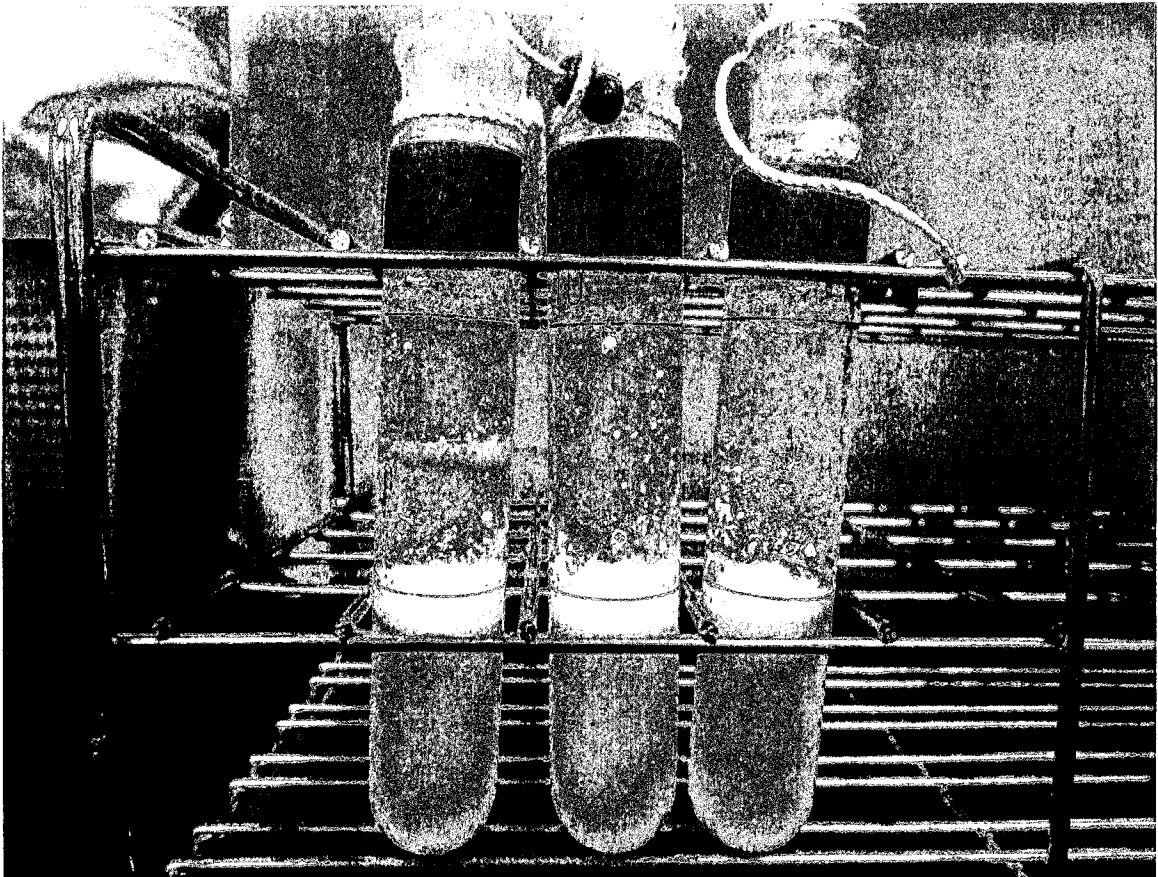
第 7 圖

+ L-卡拉膠



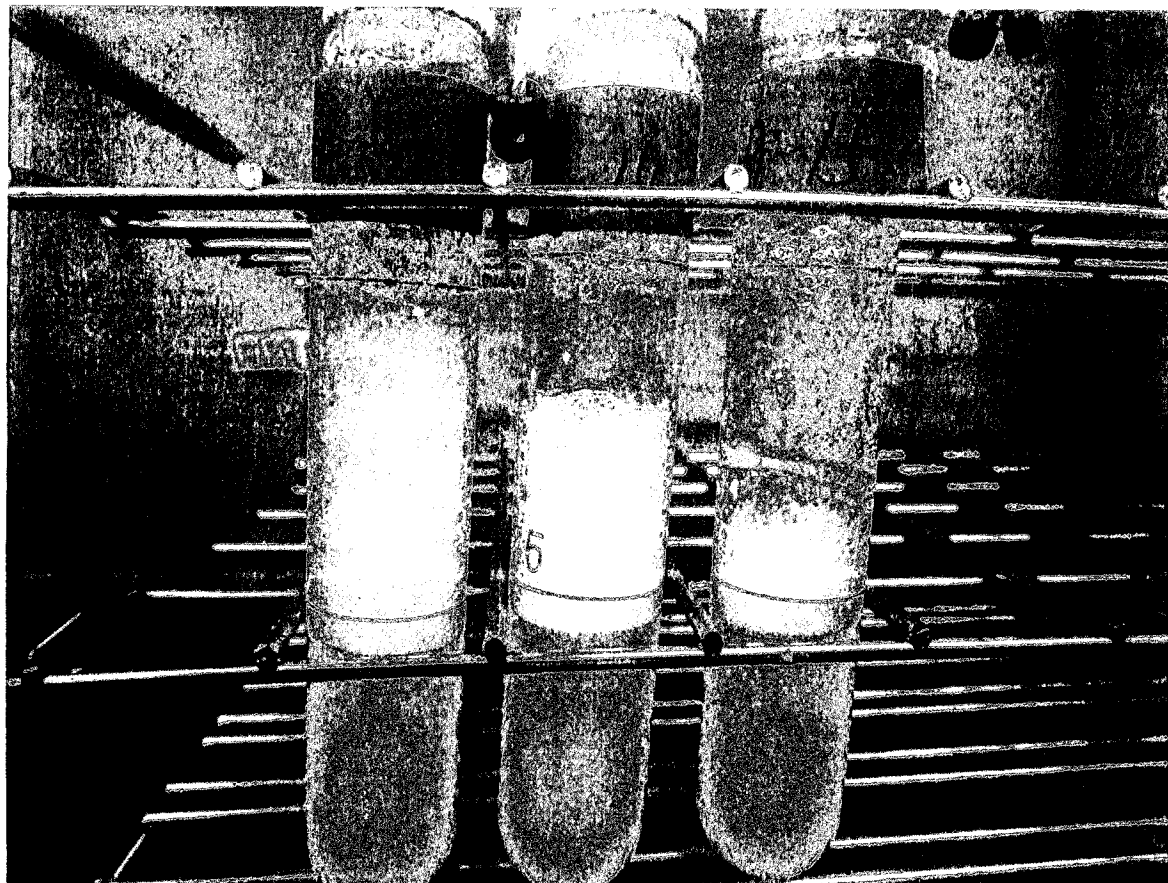
第 8 圖

+海藻酸鈉



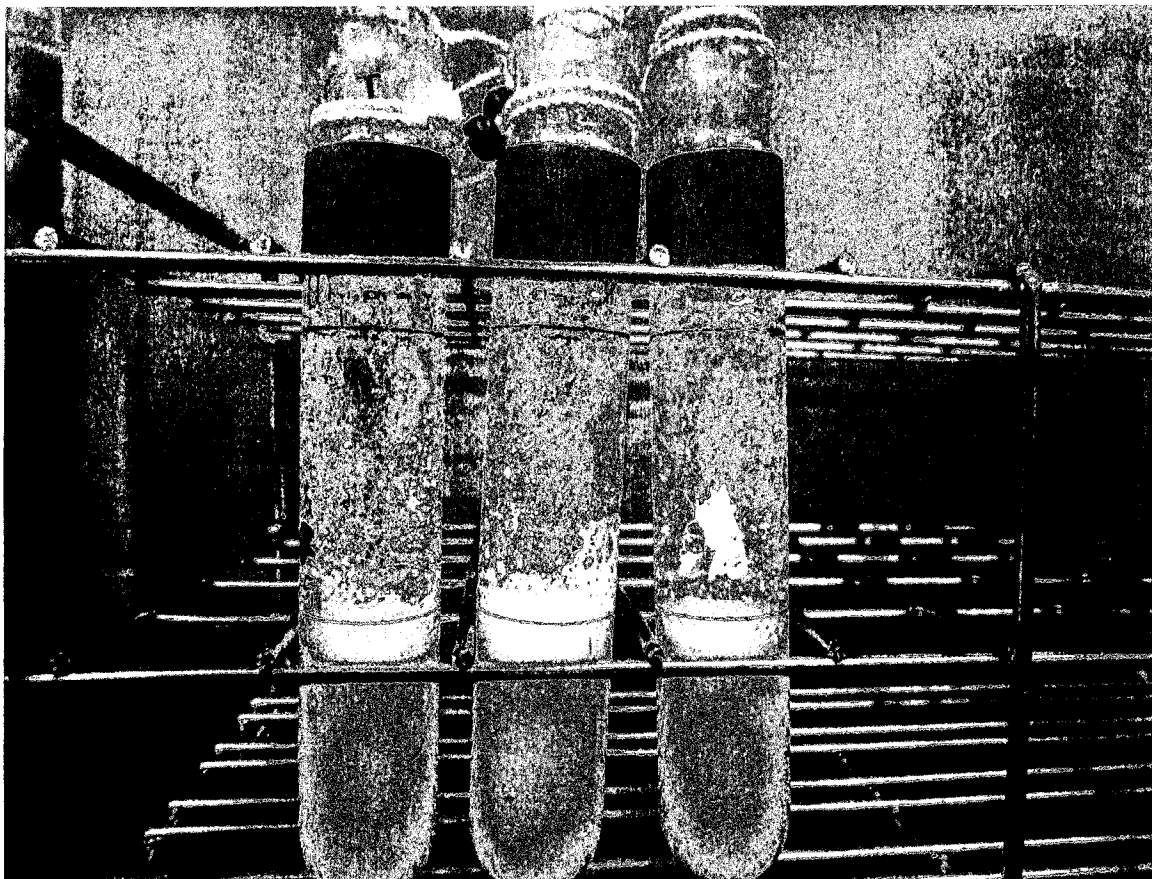
第 9 圖

+刺槐豆膠



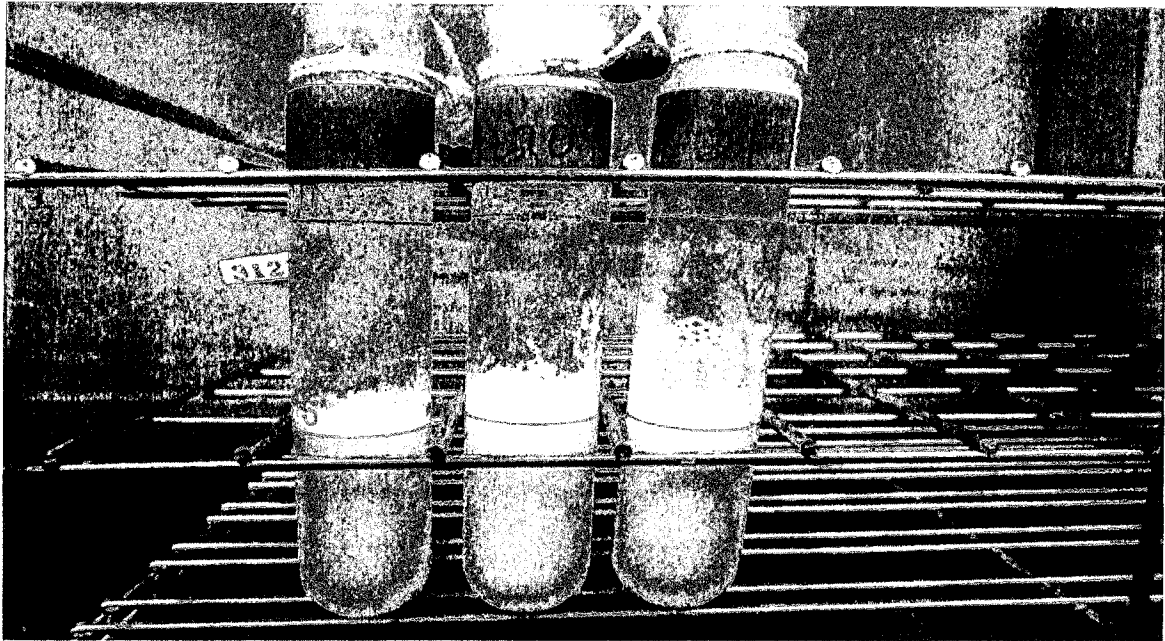
第 10 圖

粘土膠



第 11 圖

+微晶纖維素以及羧甲基纖維素鈉



第 12 圖

【指定代表圖】：第（ 3 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：