

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2005-507897****(P2005-507897A)**

(43) 公表日 平成17年3月24日(2005.3.24)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

**A 6 1 K 47/04**

A 6 1 K 47/04

4 C O 7 2

**A 6 1 K 9/20**

A 6 1 K 9/20

4 C O 7 6

**A 6 1 K 31/395**

A 6 1 K 31/395

4 C O 8 6

**A 6 1 P 3/10**

A 6 1 P 3/10

**A 6 1 P 11/00**

A 6 1 P 11/00

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-532038 (P2003-532038)

(86) (22) 出願日 平成14年9月27日 (2002. 9. 27)

(85) 翻訳文提出日 平成16年3月29日 (2004. 3. 29)

(86) 国際出願番号 PCT/EP2002/010890

(87) 国際公開番号 W02003/028705

(87) 国際公開日 平成15年4月10日 (2003. 4. 10)

(31) 優先権主張番号 0123400.4

(32) 優先日 平成13年9月28日 (2001. 9. 28)

(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 597011463

ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト  
スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ  
ュトラーセ 3 5

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 稔

(74) 代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74) 代理人 100064610

弁理士 中嶋 正二

(74) 代理人 100072730

弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】コロイド状二酸化ケイ素を含んでなる医薬組成物

## (57) 【要約】

マクロライド固体分散体、崩壊剤およびコロイド状二酸化ケイ素を含む医薬組成物であって、1～5重量%のコロイド状二酸化ケイ素を含んでなる医薬組成物。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

マクロライド固体分散体、崩壊剤およびコロイド状二酸化ケイ素を含む医薬組成物であって、1～5重量%のコロイド状二酸化ケイ素を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 2】

9 mmのダイおよび標準的フラットパンチで8～11 kNの力を用いて圧縮した場合に、250 mgの組成物が35～80 Nの硬度および3分以下の崩壊時間を有する錠剤を形成する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

組成物が分散可能な錠剤の形態である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

10

## 【請求項 4】

錠剤が90秒もしくはそれ未満の崩壊時間を有する、請求項 3 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

マクロライドがラパマイシン、アスコマイシンまたはそれらの誘導体である、請求項 1～4 のいずれかに記載の組成物。

## 【請求項 6】

ラパマイシンの誘導体が40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシンである、請求項 1～5 のいずれかに記載の組成物。

## 【請求項 7】

免疫抑制剤として使用するための医薬の製造のための、請求項 1～6 のいずれかに記載の組成物の使用。

20

## 【請求項 8】

治療を必要とする対象に請求項 1～7 のいずれかに記載の医薬組成物を投与する方法であって、(i) 組成物を水溶液と接触させること、(ii) 組成物を水溶液中に分散させて分散混合物を形成させること、および(iii) 分散混合物を摂取することを含んでなる方法。

## 【請求項 9】

コロイド状二酸化ケイ素がマクロライド固体分散体および崩壊剤をさらに含んでなる医薬組成物中に含まれ、そしてコロイド状二酸化ケイ素が水性溶液中での該医薬組成物の崩壊速度を増加させるために使用されている、共崩壊剤としてのコロイド状二酸化ケイ素の使用。

30

## 【請求項 10】

マクロライド含有分散可能な錠剤の製造方法であって、マクロライド固体分散体を調製すること、マクロライド固体分散体を崩壊剤およびコロイド状二酸化ケイ素と混合して医薬組成物を形成させること、ならびに該医薬組成物を圧縮して分散可能な錠剤を形成させることを含んでなる方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、固体分散体中にマクロライド、例えばラパマイシンまたはそれらの誘導体またはアスコマイシンを含んでなる新規経口投与用医薬組成物に関する。

40

## 【0002】

本明細書で使用される“マクロライド”なる用語は、大環状ラクトン、例えば12員またはそれより大きいラクトン環を有する化合物を意味する。特に興味深いのは、“ラクタムマクロライド”、すなわち、ラクトン(エステル)結合に加えて大環(macrocyclic)中にラクタム(アミド)結合を有する大環状化合物、例えばラパマイシン、アスコマイシンおよびFK506、ならびにその数多くの誘導体およびアナログのようなストレプトマイセス属の微生物により産生されるラクタムマクロライドである。このようなラクタムマクロライドは、興味深い薬学的特性、特に、免疫抑制性および抗炎症特性を有することが示されている。

## 【0003】

50

ラパマイシンは、ストレプトマイセス・ヒグロスコピカス (*Streptomyces hygroscopicus*) により産生される免疫抑制性ラクタムマクロライドである。ラパマイシンの構造は、Kesseler, H., et al.; 1993; *Helv. Chim. Acta*; 76: 117により示される。例えば、McAlpine, J.B., et al., *J. Antibiotics* (1991) 44: 688; Schreiber, S.L., et al., *J. Am. Chem. Soc.* (1991) 113: 7433; 米国特許第 3 9 2 9 9 9 2 号参照。ラパマイシンは非常に強力な免疫抑制剤であり、また抗腫瘍および抗真菌活性を有することが示されている。しかしながら、この医薬としての利用性は、その非常に低いそして変動しやすいバイオアベイラビリティのために制限される。さらに、ラパマイシンは水性媒体、例えば水に極めて不溶性であり、このためガレヌス組成物への製剤化は困難である。ラパマイシンの多くの誘導体が既知である。一定の 16 - O - 置換ラパマイシン誘導体が WO 94 / 0 2 1 3 6 において開示され、引用によりその内容を本明細書の一部とする。40 - O - 置換ラパマイシン誘導体は、例えば、米国特許第 5 2 5 8 3 8 9 号および WO 94 / 0 9 0 1 0 (O - アリールおよび O - アルキルラパマイシン誘導体); WO 92 / 0 5 1 7 9 (カルボン酸エステル)、米国特許第 5 1 1 8 6 7 7 号 (アミドエステル)、米国特許第 5 1 1 8 6 7 8 号 (カルバメート)、米国特許第 5 1 0 0 8 8 3 号 (フッ素化エステル)、米国特許第 5 1 5 1 4 1 3 号 (アセタール)、米国特許第 5 1 2 0 8 4 2 号 (シリルエーテル)、WO 93 / 1 1 1 3 0 (メチレンラパマイシンおよび誘導体)、WO 94 / 0 2 1 3 6 (メトキシ誘導体)、WO 94 / 0 2 3 8 5 および WO 95 / 1 4 0 2 3 (アルケニル誘導体) に記載され、引用によりこれらのすべての内容を本明細書の一部とする。32 - O - ジヒドロまたは置換ラパマイシン誘導体は、例えば米国特許第 5 2 5 6 7 9 0 号に記載され、これを引用により本明細書の一部とする。

10

20

#### 【00004】

さらなるラパマイシン誘導体は PCT 出願 EP 96 / 0 2 4 4 1 に記載されており、例えば 32 - デオキソラパマイシンは実施例 1 に記載され、そして 16 - ペンタ - 2 - イニルオキシ - 32 (S) - ジヒドロラパマイシンは実施例 2 および 3 に記載されている。PCT 出願 EP 96 / 0 2 4 4 1 の内容を、引用により本明細書の一部とする。

#### 【00005】

ラパマイシンおよびその構造的に関連する誘導体を、まとめて“ラパマイシンおよびラパマイシン誘導体”と呼ぶ。

#### 【00006】

FK 506 およびアスコマイシンが最も良く知られているメンバーであるアスコマイシンクラスは、ラクタムマクロライドの他のクラスを構成し、その多くが強い免疫抑制および抗炎症活性を有する。FK 506 はストレプトマイセス・ツクバエンシス (*Streptomyces tsukubaensis*) No. 9993 により産生されるラクタムマクロライド免疫抑制剤である。FK 506 の構造は、メルクインデックス (Merck Index)、第 11 版 (1989) の補遺 (Appendix) にアイテム A 5 として記載されている。アスコマイシンは、例えば米国特許第 3,244,592 号に記載されている。アスコマイシンおよび FK 506 の多くの誘導体が合成されており、これには EP 427680 に記載された 33 - エピ - クロロ - 33 - デスオキシ - アスコマイシンのようなハロゲン化誘導体が含まれる。アスコマイシン、FK 506 ならびにその構造類似アナログおよび誘導体を、まとめて“アスコマイシンおよびアスコマイシン誘導体”と呼ぶ。

30

40

#### 【00007】

ヒトに経口投与した場合、固体のラパマイシンまたはラパマイシン誘導体は、血流に有意な程度で吸収され得ない。PCT 出願 WO 97 / 0 3 6 5 4 (引用により、この内容を本明細書の一部とする。) は、マクロライド、例えばラパマイシン、アスコマイシンまたはそれらの誘導体、および担体媒体を含んでなる固体分散体の形態の医薬組成物を記載している。これらの組成物は、改善されたバイオアベイラビリティの医薬物質を提供し、投与が簡便であり、そして安定である。

#### 【00008】

しかしながら、一定のグループの患者にとって、固体の錠剤形態の医薬の経口投与は望ま

50

しくないかまたは実用的でない。特に、小児および高齢者の患者は、かかる錠剤を簡便に嚥下できない。これらの患者のために、典型的には、患者による使用の前に、摂取液 (ingestible liquid) 中に最初に分散し得る錠剤を提供することがさらに好ましい。

【0009】

小児および高齢者の患者への投与のために、水のような摂取液中に急速に分散する錠剤を提供することが極めて望ましい。先行技術のマクロライド製剤が抱える問題は、それらが必ずしも水溶液中に急速に分散しないために、患者への投与の前に十分に分散した液体製剤を調製することが不便で時間がかかることである。分散可能な錠剤 (dispersible tablet) の形態のマクロライド固体分散体組成物の製剤化における1つの特に困難な点は、固体分散体組成物において使用される大量の担体であり、これは錠剤製剤において結合剤として作用する。

10

【0010】

錠剤製造工程中に、より低い圧縮力を用いることにより、より急速に崩壊する錠剤が製造され得ることが知られている。しかしながら、これは一般に、劣った力学的特性を有する錠剤をもたらす。特に、弱く圧縮した錠剤は不十分な硬度を示し、望まれるよりも前に(すなわち、パッケージング、輸送、貯蔵、または使用のための摂取液への錠剤の添加の前の任意の時間に)崩れたり (crumble)、欠けたり (chip) または崩壊しやすい。

【0011】

本発明は、先行技術の組成物の問題を軽減する医薬組成物を提供することを目的とする。したがって、本発明は、マクロライド固体分散体、崩壊剤およびコロイド状二酸化ケイ素を含む医薬組成物であって、1~5重量%のコロイド状二酸化ケイ素を含んでなる医薬組成物を提供する。

20

【0012】

本発明は、マクロライド固体分散体を含んでなる特に急速に分散する組成物が崩壊を促進するためのコロイド状二酸化ケイ素を用いることにより提供され得るという驚くべき発見に基づく。コロイド状二酸化ケイ素は、医薬組成物中の主に滑沢剤または流動調節剤 (flow-regulating agent) として先行技術から知られている。かかる目的で使用される場合、二酸化ケイ素は、典型的には、組成物の約0.5重量%で含まれる。本発明にしたがって、1~5重量%のコロイド状二酸化ケイ素の含有 (inclusion) は、別の崩壊剤と組み合わせられた場合、水溶液中のマクロライド固体分散体の崩壊を促進するのに特に有効であることが見出された。

30

【0013】

さらに、本発明の組成物は、組成物の崩壊特性を制限することなく、例えば保存中、操作中、パッケージング中などにおいて、高い安定性および物理的完全性 (physical integrity) を示す。適当な量でのコロイド状二酸化ケイ素の含有は、さらに有利である。なぜなら、それは、錠剤へと圧縮された場合に、強化された力学的特性を有する組成物をもたらすからである。特に、本発明の組成物から形成された錠剤は、力学的安定性と、水溶液中での急速な崩壊との驚くべき組合せを有する。所定のレベルの硬度のために、二酸化ケイ素の含有は、より速い崩壊速度を有する錠剤をもたらす。代わって、所定の崩壊速度のために、本発明の二酸化ケイ素含有錠剤は、二酸化ケイ素を含有しない錠剤よりも堅い。

40

【0014】

本発明の組成物は、1またはそれ以上の崩壊剤を含んでなる。崩壊剤の例には、架橋ポリビニルピロリドン、例えばISPからクロスボピドン (Crospovidone) (登録商標) またはポリプラスドン (polyplasdone) (登録商標) (Handbook of Excipients, p. 143-144) として商業的に入手可能なもの; Generichemから入手可能なデンプングリコール酸ナトリウム; およびクロスカルメロースナトリウム、例えばFMC CorporationからAc-di-sol (登録商標) として商業的に入手可能なものが含まれる。好ましくは、崩壊剤は架橋ポリビニルピロリドンを含んでなる。

【0015】

クロスボピドン (登録商標) は、約50重量%、例えば10~30重量%、さらに好まし

50

くは約20重量%の量(すべての重量は組成物の総重量に基づく)で、本発明の組成物に含まれる。

【0016】

本発明の組成物は、上で定義した崩壊剤に加えて、1~5重量%のコロイド状二酸化ケイ素を含んでなる。コロイド状二酸化ケイ素は、アエロジル(Aerosil)(登録商標)として商業的に入手され得る。コロイド状二酸化ケイ素は、本発明の組成物中に、組成物の総重量の1~5%の量で、好ましくは組成物の総重量の2~5%の量で含まれる。さらに好ましくは、該組成物は、組成物の総重量に基づいて2~4%、そしていっそうさらに好ましくは2.5~3.5%のコロイド状二酸化ケイ素を含んでなる。最も好ましくは、該組成物は、約3重量%のコロイド状二酸化ケイ素を含んでなる。

10

【0017】

好ましくは、コロイド状二酸化ケイ素および架橋ポリビニルピロリドンの混合物が、例えば1:1(例えば1:3から)から1:50(例えば1:10から)の比で使用され得る。

【0018】

本発明の固体分散体において使用されるマクロライドは、ラパマイシンまたはそれらの任意の誘導体、例えばO-置換誘導体{ここで、ラパマイシンのシクロヘキシル環上のヒドロキシル基は、-OR<sub>1</sub>(R<sub>1</sub>は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アシルアミノアルキルまたはアミノアルキルである。)により置換されている;例えば、WO 94/09010において記載されたもの、例えば40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、40-O-(3-ヒドロキシプロピル)-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-ラパマイシン、および40-O-(2-アセトアミノエチル)-ラパマイシン}であり得る。該ラパマイシン誘導体は、26-または28-置換誘導体であり得る。該ラパマイシン誘導体は、上記の誘導体のエピマー、特に40、28または26位が置換された誘導体のエピマーであり得、そして例えばWO 95/14023および99/15530において記載されたように、例えばABT 578のように所望によりさらに水素化されていてもよい、あるいは例えばWO 98/02441およびWO 01/14387において開示されたようなラパログ(rapalog)、例えばAP23573であってもよい。

20

【0019】

本発明において使用するのに好適なラパマイシン誘導体には、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル ラパマイシン、32-デオキシラパマイシンおよび16-ペンタ-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシンが含まれる。さらに好適な化合物は、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル ラパマイシンである。

30

【0020】

本明細書において使用されるラパマイシン誘導体のナンバリングは、PCT出願WO 96/13273(引用により本明細書の一部とする。)の第4頁の式A(Formula A)として開示されている構造を意味する。

【0021】

アスコマイシンクラスの化合物の例は、上記のもの、例えばFK-506、アスコマイシンおよび他の天然化合物(naturally occurring compound)、またはそれらの合成アナログである。

40

【0022】

アスコマイシンクラスの好適な化合物は、EP 427 680、実施例66aにおいて開示されており、33-エピ-クロロ-33-デスオキシ-アスコマイシンとしても知られている。他の好適な化合物はEP 465 426、およびEP 569 337(実施例71)において開示されている。33-エピ-クロロ-33-デスオキシ-アスコマイシンが特に好適である。

【0023】

マクロライド(例えば、ラパマイシンもしくはそれらの誘導体、例えば40-O-(2-ヒドロキシエチル) ラパマイシン、またはアスコマイシン、例えば33-エピ-クロロ

50

- 33 - デスオキシ - アスコマイシンもしくは F K - 506 ) は、好ましくは、組成物の総重量に基づいて約 0.01 ~ 約 30 重量%、さらに好ましくは 0.1 ~ 20 重量%の量で組成物中に存在する。特にラパマイシン誘導体、例えば 40 - O - ( 2 - ヒドロキシ ) エチル ラパマイシンは、0.1 重量%の量で組成物中に存在し得る。

【0024】

本発明において使用されるマクロライドは、固体分散体の形成の前には結晶またはアモルファスの形態であり得る。したがって、本発明の利点は、マクロライドが結晶である必要がないことである。かくして、マクロライドは、例えば溶媒と組み合わせて直接的に使用され得、そして前もって単離される必要はない。本発明の別の利点は、固体分散体の溶出速度が単なる混合物内の結晶性マクロライドまたはアモルファス性マクロライドに関して見出される溶出速度よりも大きいことである。

10

【0025】

固体分散体の製造のための担体媒体は、好ましくは担体、例えば水溶性ポリマー、例えば単一または混合物の下記のポリマーが使用され得る：

【0026】

- ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C ) 。良好な結果が、低い見掛け粘度、例えば 2 重量%水溶液で 20 にて測定して 100 c p s 以下、例えば 50 c p s 以下、好ましくは 20 c p s 以下を有する H P M C 、例えば 3 c p s の H P M C を用いて得られ得る。H P M C は周知であり、そして、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients、pub. Pharmaceutical Society of Great Britain and American Pharmaceutical Association, 1994, pp. 229-232において記載されている。その内容を、引用により本明細書の一部とする。H P M C ( H P M C 3 c p s を含む ) は、Shinetsu 社からファーマコート ( Pharmaccoat ) ( 登録商標 ) 603 の名で商業的に入手可能である；

20

【0027】

- ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート ( H P M C P ) 、例えば H P M C P H P 50 または H P M C P H P 55 として商業的に入手可能なもの；

【0028】

- ポリビニルピロリドン ( P V P ) 、例えば P V P K 30 または P V P K 12 。P V P は、例えばポビドン ( Povidone ) ( 登録商標 ) ( Handbook of Pharmaceutical Excipients, p. 392-399 ) として B A S F 社から商業的に入手可能である。約 8 , 000 ~ 約 50 , 000 ダルトンの平均分子量を有する P V P 、例えば P V P K 30 が好ましい；

30

【0029】

- ポリ ( メタ ) アクリレート、例えば胃液に耐性でありそして腸液に溶解性であるコポリマー、例えばメタクリル酸、メタクリル酸エステル、アクリル酸およびアクリル酸エステル、例えば R o h m P h a r m a G m b H からオイドラギット ( Eudragit ) ( 登録商標 ) として知られそして商業的に入手可能なものからなる群から選択されるモノマーから形成されたコポリマー。とりわけ好適なポリマーは、メタクリル酸およびメタクリル酸低級アルキルエステルからなる群から選択されるモノマーから形成された 1 : 1 または 1 : 2 コポリマー、例えばメタクリル酸およびメタクリル酸メチルから形成された 1 : 1 または 1 : 2 コポリマーである。1 : 1 コポリマーはオイドラギット ( 登録商標 ) L として、1 : 2 コポリマーはオイドラギット ( 登録商標 ) S として入手可能である。特に好適なポリマーは、オイドラギット ( 登録商標 ) L 100 - 55 として入手可能なメタクリル酸およびアクリル酸エチルエステルの 1 : 1 コポリマーである；

40

【0030】

- ヒドロキシプロピルセルロース ( H P C ) またはそれらの誘導体。H P C 誘導体の例としては、水性媒体、例えば水中で低い動粘性係数、例えば 25 にて 2 % 水溶液中で測定される約 400 c p s 以下、例えば 150 c p s 以下を有するものが挙げられる。好適な H P C 誘導体は、低い置換度を有し、そして約 200 , 000 ダルトン以下、例えば 50 , 000 ~ 150 , 000 ダルトンの平均分子量を有する。商品として入手可能な H P C の例としては、AquaLon 社のクルーセル ( Klucel ) ( 登録商標 ) L F 、クルーセル

50

(登録商標) E F および クルーセル (登録商標) J F ; ならびに N i p p o n S o d a L t d の ニッソ (Nisso) (登録商標) H P C - L が挙げられる ;

【 0 0 3 1 】

- ポリエチレングリコール ( P E G ) 。 例として、 1 0 0 0 ~ 9 0 0 0 ダルトン、例えば約 1 8 0 0 ~ 7 0 0 0 の平均分子量を有する P E G 、例えば P E G 2 0 0 0 、 P E G 4 0 0 0 、または P E G 6 0 0 0 ( Handbook of Pharmaceutical Excipients, p. 355-361 ) が挙げられる ;

【 0 0 3 2 】

- 飽和ポリグリコール化グリセライド ( saturated polyglycolised glyceride ) 、例えば G a t t e f o s s e 社からゲルシル ( Gelucire ) (登録商標) 、例えばゲルシル (登録商標) 4 4 / 1 4 、 5 3 / 1 0 、 5 0 / 1 3 、 4 2 / 1 2 、または 3 5 / 1 0 として入手可能なもの ; あるいは

【 0 0 3 3 】

- シクロデキストリン、例えば - シクロデキストリンまたは - シクロデキストリン。適当な - シクロデキストリンの例としては、メチル - - シクロデキストリン ; ジメチル - - シクロデキストリン ; ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン ; グリコシル - - シクロデキストリン ; マルトシル - - シクロデキストリン ; スルホ - - シクロデキストリン ; - シクロデキストリンのスルホ - アルキルエーテル、例えばスルホ - C<sub>1</sub> - 4 - アルキルエーテルが挙げられる。 - シクロデキストリンの例としては、グルコシル - - シクロデキストリンおよびマルトシル - - シクロデキストリンが挙げら

【 0 0 3 4 】

固体分散体の担体媒体は、例えば、固体分散体の総重量に基づいて 0 . 1 ~ 9 9 . 9 9 重量 % 、例えば 0 . 1 ~ 9 9 . 9 重量 % 、例えば 1 ~ 9 5 重量 % 、例えば 5 ~ 9 5 重量 % 、例えば 1 0 ~ 9 0 重量 % の量で存在する。

【 0 0 3 5 】

本発明の 1 つの実施態様において、固体分散体は、 2 重量 % のラパマイシンまたはそれらの誘導体、例えば 4 0 - O - ( 2 - ヒドロキシ ) エチル ラパマイシン、および 8 0 重量 % の H P M C 3 c p s を含んでなる。

【 0 0 3 6 】

固体分散体の製造のための担体媒体は、さらに、水溶性または水不溶性の糖または他の許容される担体または充填剤、例えばサッカロース、ラクトース、アミロース、デキストロース、マンニトール、イノシトールなど、好ましくはラクトース ; もしくは微結晶性セルロース、例えば F M C C o r p o r a t i o n からアビセル ( Avicel ) (登録商標) 、ファーマセル ( Pharmacel ) (登録商標) 、エムコセル ( Emcocell ) (登録商標) 、およびバイバプール ( Vivapur ) (登録商標) として入手可能なもの ( Handbook of Pharmaceutical Excipients, p. 84-87 ) のうちの 1 つまたはこれらの組合せを含み得る。好ましくは、ラクトースが使用され得る。

【 0 0 3 7 】

存在する場合には、充填剤は、一般に固体分散体の総重量に基づいて約 5 0 重量 % まで、例えば約 0 . 0 1 ~ 約 5 0 重量 % 、例えば約 0 . 5 ~ 約 4 0 重量 % 、好ましくは約 5 ~ 約 3 5 重量 % 、特に約 2 0 重量 % の量で存在し得る。

【 0 0 3 8 】

担体媒体は、さらに、 1 またはそれ以上の界面活性剤、例えば非イオン性、イオン性または両性界面活性剤を含んでいてもよい。適当な界面活性剤の例としては :

- ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン コポリマーおよびブロックコポリマー、例えばプルロニック ( Pluronic ) (登録商標) またはポロキサマー ( Poloxamer ) (登録商標) として商業的に入手可能なもの、例えば H. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 第 4 改訂および増補版 (1996) において記載されたもの。その内容を、引

10

20

30

40

50

用により本明細書の一部とする。好適なポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、BASF社から商品として入手可能なポロキサマー（登録商標）188である；

【0039】

- ソルラン（Solulan）（登録商標）として商業的に入手可能なエトキシ化コレステリン、例えばAmerchol社のソルラン（登録商標）C24；

【0040】

- ビタミン誘導体、例えばビタミンE誘導体、Eastman社から入手可能なトコフェロールポリエチレングリコールスクシネート（TPGS）；

【0041】

- ドデシル硫酸ナトリウムまたはラウリル硫酸ナトリウム；

【0042】

- 胆汁酸またはその塩、例えばコール酸、グリコール酸またはそれらの塩、例えばコール酸ナトリウム；あるいは

【0043】

- レシチン、例えば大豆リン脂質、例えばLipoidからリポイド（Lipoid）（登録商標）S75として商業的に入手可能なもの；または卵リン脂質、例えばNattermannからホスホリポン（Phospholipon）（登録商標）90として商業的に入手可能なもの。

【0044】

存在する場合には、界面活性剤（複数も可）は、一般に、固体分散体の総重量に基づいて約0.01～約30重量％、例えば1～20重量％、例えば1～15重量％の量で存在し得る。出願人は、界面活性剤フリーの固体分散体を用いて良好な結果を得た。

【0045】

別の実施態様において、固体分散体の製造のための担体媒体は、例えば固体分散体組成物の総重量に基づいて、約5重量％まで、例えば約0.05～5重量％、例えば0.05～1重量％、特に約0.2％の量で、さらなる添加剤または成分、例えば抗酸化剤および／または安定化剤を含み得る。抗酸化剤の例としては、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、DL-α-トコフェロール、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、およびフマル酸が挙げられる。好ましくは、ブチル化ヒドロキシトルエンが使用され得る。マロン酸が適当な安定化剤であり得る。

【0046】

40-O-（2-ヒドロキシ）エチル ラパマイシンは、とりわけ、例えば5：1から20：1の比で、安定化剤、例えばブチル化ヒドロキシトルエンと混合され得る。

【0047】

担体媒体は、さらに、抗菌剤、酵素阻害剤、および保存剤を含み得る。

【0048】

別の態様において、本発明は、マクロライド含有医薬組成物の製造方法であって、マクロライド固体分散体を製造すること、ならびにマクロライド固体分散体を崩壊剤およびコロイド状二酸化ケイ素と混合して医薬組成物を形成させることを含んでなる方法に関する。

【0049】

上記の方法において、マクロライド固体分散体が最初に製造される。本明細書において使用される「固体分散体」なる用語は、マクロライドがアモルファスまたは実質的にアモルファスの形態であり、そして担体媒体中に分散している調製物を意味する。例えば、固体分散体は、担体媒体とのマクロライドの共沈澱物（co-precipitate）または共沸混合物（co-evaporate）であり得る。固体分散体は、投与可能な製剤へのさらなる加工に適している組成物であり得る。

【0050】

A. 1つの実施態様において、固体分散体は、溶媒または溶媒混合物中でマクロライドおよび担体媒体（例えば水溶性ポリマー、充填剤および抗酸化剤を含んでなる）を溶解ま

10

20

30

40

50



たは懸濁させることにより得られ得る。溶媒は、単一溶媒または混合溶媒であり得、そして溶媒中での担体媒体とのマクロライドの溶解および懸濁の順番を変えてもよい。固体分散体の製造において用いるのに適した溶媒は、有機溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール、エタノール、またはイソプロパノール；エステル、例えば酢酸エチル；エーテル、例えばジエチルエーテル；ケトン、例えばアセトン；またはハロゲン化炭化水素、例えばジクロロエタンであり得る。好ましくは、約 1 : 10 から約 10 : 1、例えば 1 : 5 から 5 : 1 のエタノール : アセトンの重量比を有するエタノール / アセトンの混合物が使用され得る。典型的には、マクロライドおよび担体媒体は、1 : 0.1 から 1 : 20 の溶媒の重量比で存在する。溶媒を蒸発させ、そしてマクロライドを担体媒体で共沈澱させる。

【0051】

10

B. 別の実施態様において、固体分散体は溶解物を形成するために担体媒体を溶解させ、そして所望により本明細書に記載の溶媒または溶媒混合物中で、溶解物をマクロライドと合わせるにより（例えば攪拌することにより）製造され得る。得られる混合物を充填剤、例えばラクトースまたはマンニトールで造粒し得る。

【0052】

C. 別の実施態様において、固体分散体は上記の溶媒または溶媒混合物中でマクロライドおよび担体媒体を溶解または懸濁させ、そして得られる溶液 / 懸濁液を充填剤、例えばラクトースで造粒することにより製造され得る。

【0053】

D. 固体分散体は、例えば、Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachmann et al., 1986において記載されたスプレー乾燥技術により製造され得る。上記の溶媒または溶媒混合物中のマクロライドおよび担体媒体の溶解 / 懸濁を、例えば 20 ~ 80 に維持されたチャンパーにノズル経由で分散させ、そして例えば 3 bar の圧力でスプレーする。溶媒をノズル経由で蒸発させ、そして微細分散粒子を回収する。

20

【0054】

E. さらなる実施態様において、固体分散体は、流動床中で充填剤、例えばラクトース、もしくは微結晶セルロースまたはそれらの混合物に、上記の溶媒または溶媒混合物中のマクロライドおよび担体媒体の溶液 / 分散液をスプレー造粒することにより製造され得る。

【0055】

30

本発明にしたがって、上記のマクロライド含有固体分散体は、さらに、分散可能な錠剤の形態の医薬組成物にさらに加工される。分散可能な錠剤は、好ましくは、3分もしくはそれ以下の崩壊時間を有する。

【0056】

本発明の別の態様において、上記の固体分散体組成物は、例えばサシェット (sachet) またはゼラチンカプセル中に充填され得る急速崩壊粉末または顆粒にさらに加工されてもよい。

【0057】

上記の方法 A から B の各々の得られる残渣は、ふるいにかけられ、そして粒子、例えば約 0.9 mm 未満、例えば約 0.8 mm 未満、例えば約 350 ミクロン未満の平均粒子サイズを有する粒子へと粉砕され得る。好ましくは、粒子サイズは少なくとも約 5 ミクロン、例えば約 200 ~ 300 ミクロンである。

40

【0058】

(粉砕された) 固体分散体を、コロイド状二酸化ケイ素、1 またはそれ以上の崩壊剤、例えばクロスボイドン (Crospovidone) (登録商標)、および他の賦形剤、例えば充填剤、例えばラクトースと合わせ、そして混合し、ふるいにかけ、そして滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムと合わせ、混合し、そして例えば圧縮して分散可能な錠剤を得るか、あるいはサシェットまたはゼラチンカプセルに充填してもよい。

【0059】

本発明の組成物は、さらに、1 またはそれ以上の滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウ

50

ムを含み得る。ステアリン酸マグネシウムは、組成物の総重量に基づいて、0.5 ~ 2 重量%、好ましくは約0.5 %の量で含まれ得る。

【0060】

特に好適な実施態様において、医薬組成物はさらに滑沢剤および充填剤を含んでなる。

【0061】

組成物の総重量に基づいて、例えば約2.5または5重量%の量で、本発明の組成物中に1またはそれ以上の甘味剤または香料を含むことは有利であり得る。

【0062】

本発明の別の実施態様において、水溶性または水不溶性の糖または他の許容される充填剤、例えばサッカロース、ラクトース、または微結晶性セルロース（例えば、F M C C o r p o r a t i o n からアピセル（登録商標）として入手可能なもの）は、本発明の組成物に含まれ得る。好ましくはラクトース、特に無水ラクトースが、例えば組成物の総重量に基づいて約90重量%まで、例えば20 ~ 80重量%、好ましくは約50 ~ 約72重量%の量で使用され得る。

10

【0063】

本発明の急速崩壊組成物は、任意の慣用的形態で、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤または散剤の形態、例えばサシットで投与され得る。好ましくは、該製剤は、錠剤の形態である。本明細書の後記において錠剤への特異的言及で本発明の組成物を記載するが、他の種類の投与形態が製造されてもよく、そしてそれらは本発明の範囲内に包含される。

【0064】

錠剤は、任意の適当な装置または手順を用いて本発明の組成物から製造され得る。典型的には、組成物を圧縮するために打錠機（tablet press）が使用される。さまざまな量の組成物が、異なる重量の錠剤を製造するために圧縮され得る。好適な実施態様において、50 ~ 500 mg の組成物が、個々の錠剤へと圧縮される。さらに好ましくは、約100 mg または約250 mg の重量を有する錠剤が製造される。

20

【0065】

得られる錠剤の硬度および崩壊時間を変えるために、本組成物を圧縮するために使用する力を変動し得る。より高い圧縮力の使用は、より長い崩壊時間を有するより堅い錠剤をもたらす。分散可能な錠剤に関して、崩壊時間は、錠剤が使用の前に水性溶液中で簡便に分散できるくらい十分に短いことが重要である。したがって、所望の崩壊時間を達成するために、適当な圧縮力を選択することが必要である。

30

【0066】

しかしながら、錠剤が十分な機械的強度を有することも重要である。所定の圧縮力のために、得られる錠剤は先行技術の錠剤よりも水性溶液中でより速く崩壊するので、本組成物は有利である。それでも、本発明の錠剤は、十分な硬度を保持している。先行技術製剤を用いて十分に短い崩壊時間を有する分散可能な錠剤を達成するためには、非常に低い圧縮力が用いることが必要であろう。これは、不十分な硬度および力学的特性を有する錠剤をもたらすであろう。

【0067】

圧縮力を選択する場合に、錠剤の重量を考慮することも重要である。より小さい錠剤では、必要とされる硬度はより小さく、そしてより小さい圧縮力が典型的には使用される。当業者は、特定のサイズの錠剤に望まれる崩壊時間を達成するために、適当な圧縮力を選択することができる。

40

【0068】

1つの態様において、本発明の分散可能な錠剤は、水のような水性溶液中で急速崩壊を示す高い多孔性を有する。急速分散性は、標準的な試験において観察され得る。崩壊時間は、好ましくは、欧州薬局方（European Pharmacopoeia）4、191頁、2.9.1（2002）と組み合わせて欧州薬局方4.1、2435頁、（2002）において記載された分散可能な錠剤のための標準的試験にしたがって測定される。この試験は、15 ~ 25の水中での錠剤の崩壊時間を試験するものである。

50

## 【0069】

分散は視覚的に観察され得る。ふるい上に残留物が残っていない場合、または残留物が存在するが、それは明らかに固く (palpably firm)、非湿潤性コアを有さない軟質の物質からなり、またはコーティング (錠剤) の断片のみ、もしくは殻 (カプセル剤) の断片のみがふるい上に残留している場合は、崩壊が達成されたと見なされる。

## 【0070】

上記の試験にしたがって測定された場合、本発明の錠剤は、好ましくは、3分またはそれ以下の崩壊時間を有する。さらに好ましくは、崩壊時間は2分またはそれ以下であり、いっそうさらに好ましくは崩壊時間は90秒またはそれ以下であり、そして最も好ましくは崩壊時間は30～65秒である。

10

## 【0071】

本発明の錠剤の硬度、または圧壊に対する抵抗性は、標準的試験により測定され得る。錠剤の硬度は、好ましくは、欧州薬局方4、201頁、2.9.8 (2002) にて特定された標準的試験にしたがって測定される。クレマー (Kraemer) (登録商標) 3S錠剤試験デバイスのようなデバイスが使用され得る。この試験により、錠剤の圧壊に対する抵抗性 (これは、圧壊による破壊に必要とされる力により測定される。) が測定される。

## 【0072】

本発明の錠剤の硬度は、錠剤の重量および直径ならびに圧縮力にしたがって変動する。200～300mgの錠剤、例えば約9mmの直径を有する250mgの錠剤に関して、その硬度は好ましくは35～80Nである。かかる硬度を達成するためには、8～11kNの圧縮力が好ましくは適用される。50～150mgの錠剤、例えば約7mmの直径を有する100mgの錠剤に関して、その硬度は好ましくは25～60Nであり、そして7～9kNの圧縮力を適用することにより達成され得る。他の錠剤の重量および直径に関して、好適な硬度は変動する。

20

## 【0073】

かくして、本発明の有利な特性は、かかる組成物から製造される錠剤の硬度および崩壊時間により証明され得る。したがって、好適な実施態様において、本発明は、上で定義した医薬組成物であって、9mmのダイおよび標準的フラットパンチでの8～11kNの圧縮力を用いて圧縮した場合に、250mgの該組成物が35～80Nの硬度を有する錠剤を形成する医薬組成物に関する。好ましくは、該組成物は、Fette (登録商標) PT 2080 ロータリー型打錠機のような打錠機を用いて圧縮される。硬度は、上記の標準的手順により、例えばクレマー (Kraemer) (登録商標) 3S錠剤試験デバイスを用いて測定される。9mmのダイおよび標準的フラットパンチで9.5kNの圧縮力を用いて圧縮された場合に、250mgの組成物が40～66Nの硬度を有する錠剤を形成するような医薬組成物がさらに好適である。かかる方法で組成物から形成される錠剤の崩壊時間は、上で特定した試験を用いて測定した場合に、好ましくは、3分またはそれ以下、さらに好ましくは90秒またはそれ以下である。

30

## 【0074】

別の実施態様において、本発明は、上で定義した医薬組成物であって、7mmのダイおよび標準的フラットパンチで7～9kNの圧縮力を用いて圧縮した場合に、100mgの組成物が25～60Nの硬度を有する錠剤を形成する医薬組成物に関する。さらに好ましくは、医薬組成物は、7mmのダイおよび標準的フラットパンチで8.3kNの圧縮力を用いて圧縮した場合に、100mgの組成物が29～53Nの硬度を有する錠剤を形成するものである。かかる方法で組成物から形成される錠剤の崩壊時間は、好ましくは、先行するパラグラフにおいて与えられたものである。

40

## 【0075】

本発明の上の記載は、かかる組成物から製造され得る特定の錠剤の性質に関して医薬組成物を定義する。しかしながら、それによって、本発明がかかる重量、直径もしくは硬度を有する錠剤、またはかかる圧縮力の使用に関係する製造方法のみに限定されるわけではないことは明らかである。上で議論したように、これらの値は、異なるタイプの錠剤によっ

50

て変動し得る。上の定義は、むしろ、本発明の医薬組成物に固有の有利な特性を明らかにするために与えられたものであって、このことは、それらが錠剤へと製剤化された場合に、それらが良好な硬度と組み合わされた急速な崩壊時間を与えることを意味する。

【0076】

上に記載された圧縮方法により得られる錠剤は、形が変動し得、そして例えば球形、卵形、長方形 (oblong)、円筒形、平坦または湾曲、あるいは任意の他の適当な形態であり得、そしてまた治療剤の濃度に依存するサイズで変動し得る。

【0077】

本発明の好適な実施態様において、上記の圧縮方法により得られる錠剤は、円形でかつ平らである。錠剤のエッジを、面取りするか、または丸めてもよい。

10

【0078】

本発明の組成物は、患者、例えば子供に、急速崩壊組成物、例えば分散可能な錠剤の形態で投与され得る。該組成物は、液体、例えば水のような水性媒体とともに投与され得る。該製剤、例えば錠剤のような単位投与形態または用量に、例えばスプーン上で液体を加えると、該組成物は急速に崩壊して例えば3分以内に、好ましくは90秒以内に、さらに好ましくは30～65秒で分散液を形成し、かくして簡便な投与が可能となる。子供への投与に関して、甘味剤または他の添加剤を、不快な味をマスクし、そして該分散液をより口に合うものにするために、錠剤が分散している水性媒体に加えてもよい。

【0079】

必要な場合には、急速崩壊組成物の形態の本発明の組成物は、好ましくは、単位投与形態で、例えば分散可能な錠剤、カプセル剤、顆粒剤または散剤として、好ましくは分散可能な錠剤として混ぜ合わされる。組成物が単位投与形態である場合、ラパマイシンまたはそれらの誘導体を含んでなる個々の単位投与形態は、適当には、0.05 mg～10 mgの医薬物質、さらに好ましくは0.1～5 mg；例えば0.1または0.25 mgの医薬物質を含有する。かかる錠剤は、治療の特定の目的、治療の段階などに依存して、1日1～5回の投与に適している。

20

【0080】

本発明の組成物が単位投与形態、例えばアスコマイシンを含んでなる分散可能な錠剤である場合、個々の単位投与形態は、適当には、1 mg～50 mgの医薬物質、さらに好ましくは10～25 mg；例えば10、15、20または25 mgの医薬物質を含有する。かかる錠剤は、治療の特定の目的、治療の段階などに依存して、1日1～5回の投与に適している。

30

【0081】

本発明の組成物は、標準的安定性試験により示されるような良好な安定特性を示し得、例えば1、2または3年まで、およびそれより長い貯蔵期間安定性を有し得る。

【0082】

上記の方法A～Eのいずれかにより得られる粒子または顆粒は、例えば腸溶コーティングを用いて被覆され得る。適当なコーティングは、セルロースアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート；ポリメタクリル酸ポリマー、例えばオイドラギット（登録商標）L、S；またはヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート

40

【0083】

上記の圧縮方法により得られる錠剤は、さらに着色されてもよく、そして該錠剤は、特有の外観を与え、そして即座に認識できるように印を付けられてもよい。染料の使用は、その外観の強調、ならびに該化合物の同定を提供することができる。薬学的使用に適した染料には、典型的には、カロチノイド、酸化鉄、およびクロロフィルが含まれる。好ましくは、本発明の錠剤は、コードを用いて印を付けられる。

【0084】

使用され得る手順は、当分野において既知であり、例えば、L. Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed, 1986, H. Sucker et al, Pharmazeu

50

tische Technologie, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971) および Remington's Pharmaceutical Sciences, 13th Ed., (Mack Publ., Co., 1970) またはそれらの後続版において記載されている。

【0085】

本発明の組成物は、マクロライド、例えばラパマイシンまたはアスコマイシンと同じ適応症に有用である。ラパマイシンまたはラパマイシン誘導体を含んでなる本発明の医薬組成物は、特に下記のものに有用である：

a) 例えば心臓、肺、心肺同時、肝臓、腎臓、腸、脾臓、インスリン産生細胞、皮膚または角膜移植のための、細胞、組織または器官異種または同種移植拒絶の処置または予防。該医薬組成物は、また、宿主対移植片病、例えば骨髄移植後に時々起きる疾患の予防に適用される； 10

【0086】

b) 自己免疫疾患および炎症状態、特に関節炎 [例えば、リウマチ様関節炎、慢性進行性関節炎 (arthritis chronic progrediente) および変形性関節炎] およびリウマチ性疾患のような自己免疫的要素を含む病因を有する炎症状態の処置または予防。本発明の化合物が使用され得る特定の自己免疫疾患として、自己免疫性血液障害 (例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、真正赤血球性貧血および突発性血小板減少症を含む)、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症 (sclerodoma)、ウェグナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、乾癬、スティーブン - ジョンソン症候群、突発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患 (例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病を含む)、内分泌性眼疾患、グレーブス病、サルコイドーシス、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、若年性糖尿病 (I 型糖尿病)、ブドウ膜炎 (前部および後部)、乾性角結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、糸球体腎炎 (ネフローゼ症候群を伴うものおよび伴わないもの、例えば突発性腎炎症候群または微小変化ネフロパシーを含む) および若年性皮膚筋炎； 20

【0087】

c) 喘息の処置または予防

d) 慢性移植片拒絶または再狭窄の処置または予防；

e) 癌、過増殖皮膚障害などの処置；

f) 感染症、例えば真菌感染症の処置； 30

g) とりわけステロイドの作用の増強における、炎症の処置または予防；  
が挙げられる。

【0088】

アスコマイシンまたはアスコマイシン誘導体を含んでなる本発明の医薬組成物は、特に、例えば、炎症性および過増殖皮膚疾患の処置、ならびに免疫介在性疾患の皮膚病変の処置において有用である。さらに特に、本発明の組成物は、炎症状態および免疫抑制を必要とする状態の予防および処置、例えば

a)

- 器官または組織移植、例えば心臓、腎臓、肝臓、骨髄および皮膚の拒絶、
- 宿主対移植片病、例えば骨髄移植後のもの、 40
- リウマチ様関節炎、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I 型糖尿病、およびブドウ膜炎のような自己免疫疾患、
- 免疫介在性疾患の皮膚病変

の予防または処置；

【0089】

b) 炎症性および過増殖性皮膚疾患、例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎およびさらなる湿疹様皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔蘚、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、および座瘡の処置；ならびに

【0090】

## c) 円形脱毛症

において使用するための抗炎症剤および免疫抑制剤および抗増殖剤として有用である。

## 【0091】

さらなる態様において、本発明は、例えば上記の疾患または障害の1つの処置または予防において、免疫抑制剤として使用するための医薬の製造のための、上で定義した組成物の使用を提供する。

## 【0092】

かくして、別の態様において、本発明は、マクロライドで処置可能な障害を患う対象の処置方法であって、かかる処置を必要とする対象に本発明の医薬組成物の治療有効量を投与することを含んでなる方法を提供する。

10

## 【0093】

別の態様において、本発明は、かかる治療を必要とする対象に本発明の医薬組成物を投与する方法であって、(i) 該組成物を水と接触させること、および(ii) 得られる分散液を摂取することを含んでなる方法を提供する。

## 【0094】

本発明の分散可能な錠剤を、摂取の前に、例えば20~50mlの水の中に撪拌で分散させてもよい。

## 【0095】

投与されるべき組成物の正確な量は、いくつかのファクター、例えば処置の望まれる期間およびマクロライドの放出速度に依存する。

20

## 【0096】

本発明の組成物は、例えば標準的バイオアベイラビリティ試験において得られたバイオアベイラビリティの一貫性およびレベルに関して、経口的に投与された場合に特に有利な特性を示す。これらの試験は、動物、例えばラットまたはイヌ、あるいは健常ボランティアにおいて行われる。

## 【0097】

薬物動態学的パラメーター、例えば吸収および血液レベルは、また、驚くべきことに、より予測可能になり、そして一貫性のない吸収をもたらす投与における問題が排除または低減化され得る。さらに、該組成物は、界面活性物質(tenside material)、例えば胃腸管内に存在する胆汁酸塩で有効である。

30

## 【0098】

該医薬組成物の有用性は、例えば、活性剤の等価な血液濃度を与える活性剤用量の既知適応症での標準的臨床試験において、例えば哺乳動物、例えば子供(例えば12歳以下そして例えば少なくとも3歳)または高齢者において、および標準的動物モデルにおいて、0.01mg~5mg/kg(体重)/日、例えば0.5~5mg/kg(体重)/日の範囲のラパマイシンまたはそれらの誘導体の用量を用いて;あるいは、例えば成人(75才)に1mg~1000mg、例えば2.5~1000mg、好ましくは10~250mg/日の範囲のアスコマイシンの用量を用いておよび標準的動物モデルにおいて観察され得る。該組成物により提供される医薬物質のバイオアベイラビリティの増加は、標準的動物試験において、および臨床試験において観察され得る。

40

## 【0099】

下記は、例示のみのための、本発明の医薬組成物の記載である。

## 【0100】

## 実施例1

## 固体分散体の製造

次の成分を含有する2%固体分散体(SD)組成物が製造される:

## 【表1】

	重量 (g)	重量%
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン	0.04	2.0
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.004	0.2
HPMC 3 cps	1.6	80.0
ラクトース水和物 (200メッシュ)	0.356	17.8
計	2.0	100

## 【0101】

10

該組成物は、(i) 40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシンおよびブチル化ヒドロキシトルエンを混合すること、(ii) エタノール/アセトン混合液に(i)で得られた混合物を溶かすこと、(iii) HPMCおよびラクトースを添加すること、(iv) ステップ(iii)において得られた混合物を均一に分散させること、ならびに(v) 蒸発により溶媒を除去することにより製造される。得られた残渣を乾燥し、ふるいにかけ、そして粉碎する。

## 【0102】

医薬組成物の製造

下記の成分を含有する(上記の固体分散体を含有する)医薬組成物が製造される(重量部表記)：

20

## 【表2】

40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン SD 2%	5
クロスボビドン(登録商標)	20
アエロジル(登録商標)	3
ステアリン酸マグネシウム	0.5
無水ラクトース	71.5
計	100

30

## 【0103】

該組成物は、(i) 固体分散体(SD)、ラクトース、クロスボビドン(登録商標)およびアエロジル(登録商標)を混ぜ合わせる、(ii) ふるい(0.8mm)にかけ、そして混ぜ合わせる、(iii) ふるい(0.8mm)にかけたステアリン酸マグネシウムを添加し、そして混ぜ合わせるにより製造される。

## 【0104】

分散可能な錠剤の製造

分散可能な錠剤は、ステップ(iii)において得られた混合物を打錠することにより得られる。250mgの医薬組成物を、9mmのダイおよび標準的フラットパンチで10.5kNの圧縮力を用いるFette(登録商標)PT 2080ロータリー型打錠機により圧縮する。次いで、得られた錠剤の硬度を、Kraemer 3S錠剤試験デバイスを用いて、該錠剤を破砕するのに必要な力を測定することにより評価する。これらの条件下で製造された錠剤の硬度は、35~79Nであった。かかる錠剤の崩壊時間は、0.4~1.4分(24~84秒)であった。

40

## 【0105】

実施例2

医薬組成物を上記の通り製造した。分散可能な錠剤を、Fette(登録商標)PT 2080ロータリー型打錠機で、7mmのダイおよび標準的フラットパンチにて7.5kNの圧縮力を用いて100mgの医薬製剤を圧縮することにより製造した。これらの条件下で

50

製造された錠剤の硬度は、25～79 Nであった。かかる錠剤の崩壊時間は、1.1～1.7分(66～102秒)であった。

【0106】

上の例は、0.01～5 mg/kg(体重)/日の用量にて、1日に1～5単位用量の投与で、移植拒絶の予防に、または自己免疫疾患の処置に有用な組成物および錠剤を例示している。

【0107】

これらの例は、特に40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシンに関して記載されている。しかしながら、さらなる例において、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシンが別のマクロライドに置換されること以外は、実施例1および2において記載した方法が繰り返される。当該別のマクロライドは、任意の上記のラパマイシン誘導体またはアスコマイシン誘導体、例えばFK-506または33-エピ-クロロ-33-デスオキシ-アスコマイシンであり得る。かかる別のマクロライドを含んでなる錠剤は、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン含有錠について上記したのと同様の硬度および崩壊時間を有し、そしてまた、免疫抑制剤として有用である。



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
10 April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 03/028705 A1**

- (51) International Patent Classification: **A61K 9/20**, 11, 79276 Reue (DE); **HEUERDING, Silvia** [CH/CH];  
31/435, 31/445 Rütlistrasse 2, CH-4051 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/10890 (74) Agent: **GROS, Florent**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (22) International Filing Date: 27 September 2002 (27.09.2002) (81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SI, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0123400.4 28 September 2001 (28.09.2001) GB (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Wien (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **HAEBERLIN, Barbara** [CH/CH]; Binnlingerstrasse 5, CH-4142 Münchenstein (CH); **KRAMER, Andrea** [DE/DE]; Vogesenstrasse

**Published:**

— with international search report  
before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/028705 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING COLLOIDAL SILICON DIOXIDE

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising a macrolide solid dispersion, a disintegrant and colloidal silicon dioxide, wherein the composition comprises 1 to 5% colloidal silicon dioxide by weight.

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 1 -

Pharmaceutical Compositions

This invention relates to novel oral pharmaceutical compositions comprising a macrolide, e.g. rapamycin or a derivative thereof or an ascomycin, in a solid dispersion.

- 5 The term "macrolide" as used herein, refers to a macrocyclic lactone, for example a compound having a 12- membered or larger lactone ring. Of particular interest are the "lactam macrolides", i.e., macrocyclic compounds having a lactam (amide) bond in the macrocycle in addition to a lactone (ester) bond, for example the lactam macrolides produced by microorganisms of the genus *Streptomyces* such as rapamycin, ascomycin, 10 and FK-506, and their numerous derivatives and analogues. Such lactam macrolides have been shown to have interesting pharmaceutical properties, particularly immunosuppressive and anti-inflammatory properties.

- Rapamycin is an immunosuppressive lactam macrolide that is produced by *Streptomyces hygroscopicus*. The structure of rapamycin is given in Kessler, H., et al.; 1993; *Helv. Chim. Acta*; 76: 117. See, e.g., McAlpine, J.B., et al., *J. Antibiotics* (1991) 44: 688; Schreiber, S.L., et al., *J. Am. Chem. Soc.* (1991) 113: 7433; US Patent No. 3 929 992. Rapamycin is an extremely potent immunosuppressant and has also been shown to have antitumor and antifungal activity. Its utility as a pharmaceutical, however, is restricted by its very low and 20 variable bioavailability. Moreover, rapamycin is highly insoluble in aqueous media, e.g. water, making it difficult to formulate galenic compositions. Numerous derivatives of rapamycin are known. Certain 16-O-substituted rapamycin derivatives are disclosed in WO 94/02136, the contents of which are incorporated herein by reference. 40-O-substituted rapamycin derivatives are described in, e.g., US 5 258 389 and WO 94/09010 (O-aryl and O-alkyl rapamycin derivatives); WO 92/05179 (carboxylic acid esters), US 5 118 677 (amide esters), 25 US 5 118 678 (carbamates), US 5 100 883 (fluorinated esters), US 5 151 413 (acetals), US 5 120 842 (silyl ethers), WO 93/11130 (methylene rapamycin and derivatives), WO 94/02136 (methoxy derivatives), WO 94/02385 and WO 95/14023 (alkenyl derivatives) all of which are incorporated herein by reference. 32-O-dihydro or substituted rapamycin derivatives are 30 described, e.g., in US 5 258 790, incorporated herein by reference.

Further rapamycin derivatives are described in PCT application EP96/02441, for example 32-deoxorapamycin is described in Example 1, and 16-pent-2-ynyloxy-32(S)-

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 2 -

dihydrorapamycin is described in Examples 2 and 3. The contents of PCT application EP96/02441 are incorporated herein by reference.

Rapamycin and its structurally related derivatives are termed collectively as "rapamycin and rapamycin derivatives".

The ascomycin class, of which FK-506 and ascomycin are the best known members, comprise another class of lactam macrolides, many of which have potent immunosuppressive and anti-inflammatory activity. FK-506 is a lactam macrolide immunosuppressant that is produced by Streptomyces tsukubaensis No 9993. The structure of FK506 is given in the appendix to the Merck Index, 11th ed. (1989) as item A5. Ascomycin is described, e.g., in US patent 3,244,592. Many derivatives of ascomycin and FK-506 have been synthesized, including halogenated derivatives such as 33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycin described in EP 427 680. Ascomycin, FK-506 and their structurally similar analogues and derivatives are termed collectively "ascomycin and ascomycin derivatives".

On oral administration to humans, solid rapamycin or rapamycin derivatives, may not be absorbed to any significant extent into the bloodstream. PCT application WO 97/03654, the contents of which are incorporated herein by reference, describes pharmaceutical compositions in the form of a solid dispersion comprising a macrolide, e.g. a rapamycin, ascomycin or a derivative thereof, and a carrier medium. These compositions provide improved bioavailability of drug substance, are convenient to administer, and are stable.

However for certain groups of patients, oral administration of medicaments in solid tablet form is either undesirable or impractical. In particular, children and elderly patients may be unable to swallow such tablets conveniently. For these patients, it is typically more desirable to provide a tablet which can first be dispersed in an ingestible liquid, before consumption by the patient.

For administration to children and elderly patients, it would be highly desirable to provide a tablet which disperses rapidly in an ingestible liquid such as water. A problem with the prior art macrolide formulations is that, because they do not necessarily disperse rapidly in aqueous solutions, it may be inconvenient and time-consuming to prepare a sufficiently dispersed liquid preparation before administration to the patient. One particular difficulty in

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 3 -

the formulation of a macrolide solid dispersion composition in the form of a dispersible tablet is the high amount of carrier used in solid dispersion compositions, acting as a binder in tablet formulations.

- 5 It is known that a more rapidly disintegrating tablet can be produced by using a lower compaction force during the tablet manufacturing process. However, this typically results in a tablet which has inferior mechanical properties. In particular, weakly compressed tablets show insufficient hardness and are liable to crumble, chip or disintegrate before this is desired (i.e. during packaging, transit, storage or at any time before addition of the tablet to  
10 an ingestible liquid for consumption).

The present invention aims to provide a pharmaceutical composition which alleviates the problems of the prior art compositions. Accordingly, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a macrolide solid dispersion, a disintegrant and  
15 colloidal silicon dioxide, wherein the composition comprises 1 to 5% colloidal silicon dioxide by weight.

The present invention is based on the surprising finding that a particularly rapidly-dispersing composition comprising a macrolide solid dispersion can be provided by using colloidal  
20 silicon dioxide to promote disintegration. Colloidal silicon dioxide is known from the prior art primarily as a lubricant or flow-regulating agent in pharmaceutical compositions. Where it is used for such purposes, silicon dioxide typically comprises around 0.5% by weight of the composition. According to the present invention, the inclusion of 1 to 5% by weight of colloidal silicon dioxide has been found to be particularly effective in promoting disintegration  
25 of a macrolide solid dispersion in an aqueous solution, when combined with another disintegrant.

Furthermore, the compositions of the present invention show high stability and physical integrity, e.g. during storage, handling, packaging and the like, without limiting the  
30 disintegration performance of the composition. The inclusion of colloidal silicon dioxide in a suitable amount is additionally advantageous because it results in a composition which, when compressed into a tablet, possesses enhanced mechanical properties. In particular, tablets formed from compositions according to the present invention possess a surprising combination of rapid disintegration in aqueous solutions with mechanical stability. For a

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 4 -

given level of hardness, the inclusion of silicon dioxide results in tablets having a faster disintegration rate. Alternatively, for a given disintegration rate, silicon dioxide containing tablets according to the present invention are harder than tablets which do not contain silicon dioxide.

5

The compositions of the present invention comprise one or more disintegrants. Examples of disintegrants include crosslinked polyvinylpyrrolidone, e.g. as commercially available as Crospovidone® or Polyplasdone® (Handbook of Excipients, p. 143-144) available from ISP; sodium starch glycolate available from Generichem; and crosscarmellose sodium, e.g. as commercially available as Ac-di-sol® from FMC Corporation. Preferably the disintegrant comprises crosslinked polyvinylpyrrolidone.

10

Crospovidone® is preferably included in the composition of this invention in an amount of up to about 50 % by weight, e.g. 10 to 30 %, more preferably in an amount of about 20 %, all weights based on the total weight of the composition.

15

The compositions of the present invention comprise 1 to 5% by weight of colloidal silicon dioxide in addition to a disintegrant as defined above. Colloidal silicon dioxide may be obtained commercially available as Aerosil®. Colloidal silicon dioxide, is included in the composition of this invention in an amount from 1 to 5 % of the total weight of the composition, preferably in an amount of 2 to 5 % of the total weight of the composition. More preferably, the composition comprises 2 to 4 % and still more preferably 2.5 to 3.5 % of colloidal silicon dioxide based on the total weight of the composition. Most preferably the composition comprises about 3 % of colloidal silicon dioxide by weight.

20

25

Preferably, a mixture of colloidal silicon dioxide and crosslinked polyvinylpyrrolidone, may be used e.g. in a ratio of from 1:1 (such as from 1:3) to 1:50 (such as from 1:10).

30

The macrolide used in the solid dispersion of this invention may be rapamycin or any derivative thereof, e.g. an O-substituted derivative in which the hydroxyl group on the cyclohexyl ring of rapamycin is replaced by -OR<sub>1</sub> in which R<sub>1</sub> is hydroxyalkyl, hydroxyalkoxyalkyl, acylaminoalkyl or aminoalkyl; e.g. as described in WO 94/09010, for example 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin, 40-O-(3-hydroxypropyl)-rapamycin, 40-O-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-rapamycin, and 40-O-(2-acetaminoethyl)-rapamycin. The rapamycin

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 5 -

derivative may be a 26- or 28-substituted derivative. The rapamycin derivative may be an epimer of a derivative mentioned above, particularly an epimer of a derivative substituted in position 40, 28 or 26, and may optionally be further hydrogenated, e.g. as disclosed in WO 95/14023 and 99/15530, e.g. ABT578, or may be a rapalog as disclosed e.g. in WO 98/02441 and WO01/14387, e.g. AP23573.

Preferred rapamycin derivatives for use in this invention include rapamycin, 40-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin, 32-deoxorapamycin and 16-pent-2-ynioxy-32(S)-dihydrorapamycin. A more preferred compound is 40-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin.

Numbering of rapamycin derivatives as used herein refers to the structure disclosed as Formula A at page 4 of PCT WO 96/13273, incorporated herein by reference.

Examples of compounds of the ascomycin class are those mentioned above, e.g. FK-506, ascomycin and other naturally occurring compounds, or synthetic analogues thereof.

A preferred compound of the ascomycin class is disclosed in EP 427 680, Example 66a, also known as 33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycin. Other preferred compounds are disclosed in EP 465 426, and in EP 569 337 (Example 71). Particularly preferred is 33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycin.

The macrolide (e.g., rapamycin or a derivative thereof such as 40-O-(2-hydroxyethyl) rapamycin or an ascomycin such as 33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycin or FK-506) is preferably present in the composition in an amount of about 0.01 to about 30 %, more preferably 0.1 to 20% by weight based on the total weight of the composition. In particular a rapamycin derivative, e.g. 40-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin, may be present in the composition in an amount of 0.1 % by weight.

The macrolide used in this invention, may be in crystalline or amorphous form prior to formation of the solid dispersion. An advantage, therefore, of this invention is that the macrolide need not be crystalline. Thus, the macrolide may be used directly in combination, for example with a solvent, and does not have to be isolated in advance. Another advantage of the invention is that dissolution rates of the solid dispersion are higher than dissolution rates found for a crystalline macrolide or an amorphous macrolide in a simple mixture.

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 6 -

The carrier medium for the preparation of the solid dispersion preferably comprises a carrier, e.g. a water-soluble polymer, for example one or a mixture of the following polymers may be used:

- 5
- hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Good results may be obtained using HPMC with a low apparent viscosity, e.g. below 100 cps as measured at 20°C for a 2 % by weight aqueous solution, e.g. below 50 cps, preferably below 20 cps, for example HPMC 3 cps. HPMC is well-known and described, for example, in the Handbook of Pharmaceutical
  - 10      Excipients, pub. Pharmaceutical Society of Great Britain and American Pharmaceutical Association, 1994, pp. 229 to 232, the contents of which are incorporated herein by reference. HPMC, including HPMC 3 cps, is available commercially under the name Pharmacoat® 603 from the Shinetsu company;
  - 15      - hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP), e.g. as commercially available as HPMCP HP50 or HPMCP HP55;
  - polyvinylpyrrolidone (PVP), e.g. PVP K30 or PVP K12. PVP is available commercially, for example, as Povidone® (Handbook of Pharmaceutical Excipients, p. 392-399) from
  - 20      the BASF company. A PVP having an average molecular weight between about 8,000 and about 50,000 Daltons is preferred, e.g. PVP K30;
  - poly(meth)acrylates, e.g. a copolymer which is resistant to gastric juice and soluble in intestinal juices, e.g. a copolymer formed from monomers selected from the group
  - 25      consisting of methacrylic acid, methacrylic acid esters, acrylic acid and acrylic acid esters, such as those known and commercially available as Eudragit® from Röhm Pharma GmbH. An especially preferred polymer is the 1:1 or 1:2 copolymer formed from monomers selected from the group consisting of methacrylic acid and methacrylic acid
  - 30      lower alkyl esters, such as the 1:1 or 1:2 copolymer formed from methacrylic acid and methyl methacrylate. The 1:1 copolymers are available as Eudragit® L, the 1:2 copolymers are available as Eudragit® S. A particularly preferred polymer is the 1:1 copolymer of methacrylic acid and acrylic acid ethyl ester, commercially as Eudragit® L 100-55;

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 7 -

- hydroxypropylcellulose (HPC) or a derivative thereof. Examples of HPC derivatives include those having low dynamic viscosity in aqueous media, e.g. water, e.g. below about 400 cps, e.g. below 150 cps as measured in a 2 % aqueous solution at 25°C. Preferred HPC derivatives have a low degree of substitution, and an average molecular weight below about 200,000 Daltons, e.g. between 50,000 and 150,000 Daltons. Examples of HPC available commercially include Klucel® LF, Klucel® EF and Klucel® JF from the Aqualon company; and Nisso® HPC-L available from Nippon Soda Ltd;
- a polyethylene glycol (PEG). Examples include PEGs having an average molecular weight between 1000 and 9000 Daltons, e.g. between about 1800 and 7000, for example PEG 2000, PEG 4000, or PEG 6000 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, p. 355-361);
- a saturated polyglycolised glyceride, available for example, as Gelucire®, e.g. Gelucire® 44/14, 53/10, 50/13, 42/12, or 35/10 from the Gattefossé company; or
- a cyclodextrin, for example a  $\beta$ -cyclodextrin or an  $\alpha$ -cyclodextrin. Examples of suitable  $\beta$ -cyclodextrins include methyl- $\beta$ -cyclodextrin; dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin; hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin; glycosyl- $\beta$ -cyclodextrin; maltosyl- $\beta$ -cyclodextrin; sulfo- $\beta$ -cyclodextrin; a sulfo-alkylethers of  $\beta$ -cyclodextrin, e.g. sulfo-C<sub>1-4</sub>-alkyl ethers. Examples of  $\alpha$ -cyclodextrins include glucosyl- $\alpha$ -cyclodextrin and maltosyl- $\alpha$ -cyclodextrin.

The carrier medium of the solid dispersion is present in an amount of, e.g., 0.1 to 99.99% by weight, for example 0.1 to 99.9 %, e.g. 1 to 95 %, e.g. 5 to 95 %, e.g. 10 to 90 % based on the total weight of the solid dispersion.

In one embodiment of this invention, the solid dispersion composition comprises 2% by weight of rapamycin or a derivative thereof, e.g. 40-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin, and 80 % by weight HPMC 3 cps.

The carrier medium for the preparation of the solid dispersion may further comprise one or a combination of a water-soluble or water-insoluble sugar or other acceptable carrier or filler such as saccharose, lactose, amylose, dextrose, mannitol, inositol, and the like, preferably lactose; or microcrystalline cellulose, e.g. commercially available as Avicel®, Pharmacel®,



WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 8 -

Emcocell®, and Vivapur®, from FMC Corporation (Handbook of Pharmaceutical Excipients, p. 84-87). Preferably, lactose may be used.

5 A filler, if present, may be generally present in an amount of up to about 50 % by weight, e.g. from about 0.01 to about 50 %, e.g. from about 0.5 to about 40 %, preferably from about 5 to about 35 %, in particular about 20 %, based on the total weight of the solid dispersion.

The carrier medium may further comprise one or more surfactants, for example a nonionic, ionic, or amphoteric surfactant. Examples of suitable surfactants include:

- 10 - polyoxyethylene-polyoxypropylene co-polymers and block co-polymers, commercially available as Pluronic® or Poloxamer®, e.g. as described in H. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4th revised and expanded edition (1996), the contents of which are hereby incorporated by reference. A preferred polyoxyethylene-polyoxypropylene block co-polymer is Poloxamer® 188, commercially available from the BASF company;
- 15 - ethoxylated cholesterins, commercially available as Solulan®, for example Solulan® C24, from the Amerchol company;
- 20 - vitamin derivatives, e.g. vitamin E derivatives such as tocopherol polyethylene glycol succinate (TPGS), available from the Eastman company;
- sodium dodecylsulfate or sodium laurylsulfate;
- 25 - a bile acid or salt thereof, for example cholic acid, glycolic acid or a salt, e.g. sodium cholate; or
- lecithin, e.g. soy bean phospholipid, e.g. commercially available as Lipoid® S75 from Lipoid; or egg phospholipid, e.g. as commercially available as Phospholipon® 90 from Nattermann.
- 30

If present, the surfactant(s) may generally be present in an amount from about 0.01 % to about 30 % by weight, e.g. 1 to 20 %, e.g. 1 to 15%, all weights based on the weight of the

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 9 -

solid dispersion. Applicants have obtained good results using surfactant-free solid dispersions.

5 In another embodiment, the carrier medium for the preparation of the solid dispersion may comprise further additives or ingredients, e.g. an antioxidant and/or a stabilizer for example, in an amount of up to about 5 % by weight, for example about 0.05 to 5 % by weight, e.g. 0.05 to 1 %, in particular about 0.2 %, all weights based on the total weight of the solid dispersion composition. Examples of antioxidants include butylated hydroxytoluene (BHT), butyl hydroxy anisole (BHA), DL- $\alpha$ -tocopherol, propyl gallate, ascorbyl palmitate, and fumaric  
10 acid. Preferably, butylated hydroxytoluene may be used. Malonic acid may be an appropriate stabiliser.

The 40-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin may be especially admixed with a stabilizer e.g. butylated hydroxytoluene, e.g. in a ratio of from 5:1. to 20:1.

15 The carrier medium may further include antimicrobial agents, enzyme inhibitors, and preserving agents.

In another aspect, the present invention relates to a process for producing a macrolide-containing pharmaceutical composition, comprising preparing a macrolide solid dispersion  
20 and mixing the macrolide solid dispersion with a disintegrant and colloidal silicon dioxide to form the pharmaceutical composition.

In the above process, the macrolide solid dispersion is first prepared. The term solid  
25 dispersion as used herein means a preparation in which the macrolide is in an amorphous or substantially amorphous form and is dispersed in a carrier medium. For instance, the solid dispersion may be a co-precipitate or co-evaporate of the macrolide with the carrier medium. The solid dispersion may be a composition which is adapted for further processing to an administrable formulation.

30 A. In one embodiment, the solid dispersion may be obtained by dissolving or suspending the macrolide and carrier medium, e.g. comprising a water-soluble polymer, a filler and an antioxidant, in a solvent or solvent mixture. The solvent may be a single solvent or mixture of solvents, and the order of dissolution and suspension of the macrolide with the carrier

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 10 -

- medium in the solvent may be varied. Solvents suitable for use in preparing the solid dispersion may be organic solvents such as an alcohol, for example methanol, ethanol, or isopropanol; an ester, e.g. ethylacetate; an ether, e.g. diethylether; a ketone, e.g. acetone; or a halogenated hydrocarbon, e.g. dichloroethane. Preferably a solvent mixture of ethanol/acetone having a weight ratio of ethanol : acetone of between about 1:10 to about 10:1, e.g. 1:5 to 5:1 may be used. Typically the macrolide and carrier medium are present in a ratio by weight with the solvent of 1:0.1 to 1:20. The solvent may be evaporated and the macrolide co-precipitated with the carrier medium.
- 10 B. In another embodiment, the solid dispersion may be prepared by melting the carrier medium to form a melt, and combining the melt with the macrolide, e.g. by stirring, optionally in the presence of a solvent or solvent mixture as described herein. The resulting mixture may be granulated with a filler, e.g. lactose or mannitol.
- 15 C. In another embodiment the solid dispersion may be prepared by dissolving or suspending the macrolide and carrier medium in a solvent or solvent mixture as described above, and granulating the resulting solution/dispersion with a filler, e.g. lactose.
- 20 D. The solid dispersion may be prepared by spray-drying techniques as described, for example, in Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachmann et al., 1986. A solution/dispersion of the macrolide and carrier medium in a solvent or solvent mixture as described above is dispersed through a nozzle into a chamber maintained at, e.g. 20 to 80°C, and a spraying pressure of e.g. 3 bar. The solvent is evaporated through the nozzle and finely dispersed particles are collected.
- 25 E. In a further embodiment the solid dispersion may be prepared by spray granulating the solution/dispersion of the macrolide and carrier medium in a solvent or solvent mixture as described above onto a filler, e.g. lactose, or microcrystalline cellulose, or a mixture thereof, in a fluid bed.
- 30 In accordance with the present invention the macrolide-containing solid dispersion as described above is further processed to a pharmaceutical composition in the form of a dispersible tablet. The dispersible tablet preferably has a disintegration time of 3 minutes or less.

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 11 -

In an alternative aspect of this invention the solid dispersion composition as described above may be further processed to a rapidly disintegrating powder or granules which may be filled into e.g. sachets or gelatin capsules.

5

The resulting residues of each of the processes A to B described above may be sieved and milled to particles, e.g. having a mean particle size of less than about 0.9 mm, e.g. less than about 0.8 mm, for example less than about 350 microns. Preferably the particle size is at least about 5 microns, e.g. about 200 to 300 microns.

10

The (milled) solid dispersion may be combined with colloidal silicon dioxide, one or more disintegrants such as Crospovidone®, and other excipients, such as a filler, e.g. lactose, and blended, sieved and combined with a lubricant, e.g. magnesium stearate, blended, and, for example, compressed to obtain a dispersible tablet, or filled into sachets or gelatin capsules.

15

One or more lubricants, such as magnesium stearate, may further be included in the composition of this invention. Magnesium stearate may be included in an amount from 0.5 to 2 % by weight, preferably, about 0.5 %, all by weights based on the total weight of the composition.

20

In a particularly preferred embodiment, the pharmaceutical composition further comprises a lubricant and a filler.

It may be advantageous to include one or more sweetening or flavoring agents in the compositions of this invention, e.g. in an amount of about 2.5 or 5 % by weight based on the total weight of the composition.

25

In another embodiment of this invention a water-soluble or water-insoluble sugar or other acceptable filler such as saccharose lactose, or microcrystalline cellulose (e.g., as available as Avicel®, from FMC Corporation) may be included in the compositions of this invention. Preferably lactose, in particular anhydrous lactose, may be used, e.g. in an amount of up to about 90 % by weight, e.g. 20 to 80 %, preferably from about 50 to about 72 %, all weights based on the total weight of the composition.

30

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 12 -

The rapidly disintegrating compositions of this invention may be administered in any convenient form, for example in tablet, capsule, granule, or powder form, e.g. in a sachet. Preferably, the formulation is in the form of a tablet. Whereas hereinafter the compositions of the invention are described with particular reference to tablets other types of dosage forms may be produced and are encompassed within the scope of this invention.

Tablets may be produced from the compositions of the present invention using any suitable apparatus or procedure. Typically a tablet press is used to compress the compositions. Varying amounts of the compositions may be compressed in order to produce tablets of different weights. In preferred embodiments, 50 to 500 mg of the composition is compressed into each tablet. More preferably, tablets are produced having a weight of about 100 mg or about 250 mg.

The force used to compress the present compositions may be varied in order to vary the hardness and disintegration time of the resulting tablets. Use of a higher compression force results in harder tablet with a longer disintegration time. For a dispersible tablet, it is important that the disintegration time is sufficiently short so that the tablet can be conveniently dispersed in an aqueous solution before consumption. Therefore it is necessary to select an appropriate compression force in order to achieve the desired disintegration time.

However, it is also important that tablets have a sufficient degree of mechanical strength. The present compositions are advantageous because for a given compression force, the resultant tablets disintegrate more rapidly in an aqueous solution than prior art tablets. Even so, the tablets of the present invention retain a sufficient degree of hardness. In order to achieve a dispersible tablet having a sufficiently short disintegration time using prior art formulations, a very low compression force would need to be used. This would produce a tablet having inadequate hardness and mechanical properties.

It is also important to take into account the weight of the tablet when selecting a compression force. The required level of hardness is lower for a smaller tablet, and a lower compression force is typically used. A skilled person could select an appropriate compression force in order to achieve the desired disintegration time for a tablet of particular size.

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 13 -

In one aspect the dispersible tablets of this invention have a high porosity showing rapid disintegration in an aqueous solution such as water. The rapid dispersibility may be observed in standard tests. The disintegration time is preferably measured according to the standard test for dispersible tablets described in *European Pharmacopoeia* 4.1, page 2435, (2002) in combination with *European Pharmacopoeia* 4, page 191, 2.9.1 (2002). This test examines the disintegration time of tablets in water at 15 to 25 °C.

The dispersion may be observed visually. Disintegration is considered to be achieved when no residue remains on the screen, or if there is residue, it consists of a soft mass having no palpably firm, unmoistened core, or only fragments of coating (tablets), or only fragments of shell (capsules) remain on the screen.

The tablets of the present invention preferably have a disintegration time of 3 minutes or less, when measured according to the above test. More preferably the disintegration time is 2 minutes or less, still more preferably the disintegration time is 90 seconds or less and most preferably the disintegration time is 30 to 65 seconds.

The hardness, or resistance to crushing, of tablets according to the present invention may be determined by standard tests. Tablet hardness is preferably determined according to the standard test specified at *European Pharmacopoeia* 4, page 201, 2.9.8 (2002). A device such as a Kraemer® 3S tablet testing device may be used. This test determines the resistance to crushing of tablets, measured by the force needed to disrupt them by crushing.

The hardness of the tablets of the present invention varies according to the weight and diameter of the tablets and the compression force. For a 200 to 300 mg tablet, for example a 250 mg tablet, having a diameter of approximately 9 mm, the hardness is preferably 35 to 80 N. In order to achieve such a hardness, a compression force of 8 to 11 kN is preferably applied. For a 50 to 150 mg tablet, for example a 100 mg tablet, having a diameter of approximately 7mm, the hardness is preferably 25 to 60 N, and may be achieved by applying a compression force of 7 to 9 kN. For other tablet weights and diameters, the preferred hardness varies.

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 14 -

Thus the advantageous properties of the present compositions may be demonstrated by the hardness and disintegration time of tablets produced from such compositions. Accordingly, in a preferred embodiment the present invention relates to a pharmaceutical composition as defined above, wherein 250 mg of the composition, when compressed using a compression  
5 force of 8 to 11kN with a 9 mm die and standard flat punches, forms a tablet having a hardness of 35 to 80 N. Preferably the composition is compressed using a tablet press such as a Fette® PT 2080 Rotary tablet press. The hardness is measured by the standard procedure mentioned above, for example using a Kraemer® 3S tablet testing device. The pharmaceutical composition is more preferably such that 250 mg of the composition, when  
10 compressed using a compression force of 9.5 kN with a 9 mm die and standard flat punches, forms a tablet having a hardness of 40 to 66 N. The disintegration time of a tablet formed in such a way from the composition is preferably 3 minutes or less, more preferably 90 seconds or less when determined using the test specified above.

15 In an alternative embodiment, the present invention relates to a pharmaceutical composition as defined above, wherein 100 mg of the composition, when compressed using a compression force of 7 to 9 kN with a 7 mm die and standard flat punches, forms a tablet having a hardness of 25 to 60 N. More preferably the pharmaceutical composition is such that 100 mg of the composition, when compressed using a compression force of 8.3 kN with  
20 a 7 mm die and standard flat punches, forms a tablet having a hardness of 29 to 53 N. The disintegration time of a tablet formed in such a way from the composition is preferably as given in the preceding paragraph.

The above statements of the invention define the pharmaceutical composition in terms of the  
25 properties of a particular tablet which may be made from such a composition. However, it is clear that the invention is in no way thereby limited to tablets having such a weight, diameter, or hardness, or only to a production process involving the use of such a compression force. As discussed above, these values may vary for different types of tablet. The above definition is rather given in order to clarify the advantageous intrinsic properties of the  
30 present pharmaceutical compositions, which mean that when they are formulated into tablets they afford a rapid disintegration time in combination with a good degree of hardness.

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 15 -

The tablets obtained by the compression method described above may vary in shape and be, for example, round, oval, oblong, cylindrical, flat or curved, or any other suitable shape, and may also vary in size depending on the concentration of the therapeutic agents.

- 5 In a preferred embodiment of the invention tablets obtained by the compression method described above are round and flat. The edges of the tablets may be bevelled or rounded.

The compositions of this invention may be administered to a patient, such as a child, in form of a rapidly disintegrating composition, e.g. a dispersible tablet, which composition may be  
10 administered together with a liquid, e.g. an aqueous medium such as water. Upon addition of the liquid to the formulation, e.g. a unit dosage form or dosage such as a tablet, e.g. on a spoon, the composition, disintegrates rapidly to form a dispersion, e.g. in less than 3 minutes, preferably less than 90 seconds, more preferably between 30 and 65 seconds, thus allowing convenient administration. For administration to children, a sweetener or other  
15 additives may be added to the aqueous medium in which the tablet is dispersed, in order to mask any unpleasant taste and to make the dispersion more palatable.

When required, the compositions of the invention in form of a rapidly disintegrating composition are preferably compounded in unit dosage form, e.g. as a dispersible tablet,  
20 capsule, granules or powder, preferably as a dispersible tablet. Where the composition is in unit dosage form, each unit dosage form comprising rapamycin or a derivative thereof will suitably contain between 0.05 mg and 10 mg of the drug substance, more preferably between 0.1 and 5 mg; for example 0.1 or 0.25 mg. Such tablets are suitable for administration 1 to 5 times daily depending upon the particular purpose of therapy, the  
25 phase of therapy and the like.

Where the composition of this invention is in unit dosage form, e.g. a dispersible tablet, comprising an ascomycin, each unit dosage form will suitably contain between 1mg and 50 mg of the drug substance, more preferably between 10 and 25 mg; for example 10, 15, 20 or  
30 25mg. Such tablets are suitable for administration 1 to 5 times daily depending upon the particular purpose of therapy, the phase of therapy and the like.



WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 16 -

The compositions of the invention may show good stability characteristics as indicated by standard stability trials, for example having a shelf life stability of up to one, two or three years, and even longer.

- 5 The particles or granules obtained by any of the processes A to E as described above may be coated, for example using an enteric coating. Suitable coatings may comprise cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate; a polymethacrylic acid polymer, e.g. Eudragit® L, S; or hydroxypropylmethyl cellulose succinate.
- 10 The tablets obtained by the compression method described above may furthermore be coloured, and the tablets marked so as to impart an individual appearance and to make them instantly recognizable. The use of dyes can serve to enhance the appearance as well as to identify the compositions. Dyes suitable for use in pharmacy typically include carotinoids, iron oxides, and chlorophyll. Preferably, the tablets of the invention are marked
- 15 using a code.

Procedures which may be used are known in the art, e.g. those described in L. Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed, 1986, H. Sucker et al, Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971) and Remington's Pharmaceutical Sciences, 13th Ed.,

20 (Mack Publ., Co., 1970) or later editions.

The pharmaceutical compositions of the invention are useful for the same indications as the macrolide, e.g. rapamycin or ascomycin. The pharmaceutical compositions of the invention

25 comprising rapamycin or a rapamycin derivative are particularly useful for:

- a) treatment or prevention of cell, tissue or organ allo- or xeno-transplant rejection, for example for heart, lung, combined heart-lung, liver, kidney, bowel, pancreatic, insulin producing cells, skin or corneal transplants. The pharmaceutical compositions are also
- 30 indicated for the prevention of graft-versus-host disease, such as sometimes occurs following bone marrow transplantation;
- b) treatment or prevention of autoimmune disease and of inflammatory conditions, in particular inflammatory conditions with an etiology including an autoimmune component

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 17 -

such as arthritis (for example, rheumatoid arthritis, arthritis chronic progrediente and arthritis deformans) and rheumatic diseases. Specific autoimmune diseases for which the compounds of the invention may be employed include, autoimmune hematological disorders (including e.g. hemolytic anaemia, aplastic anaemia, pure red cell anaemia and idiopathic thrombocytopenia), systemic lupus erythematosus, polychondritis, sclerodoma, Wegener granulomatosis, dermatomyositis, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, psoriasis, Steven-Johnson syndrome, idiopathic sprue, autoimmune inflammatory bowel disease (including, e.g., ulcerative colitis and Crohn's disease) endocrine ophthalmology, Graves disease, sarcoidosis, multiple sclerosis, primary biliary cirrhosis, juvenile diabetes (diabetes mellitus type I), uveitis (anterior and posterior), keratoconjunctivitis sicca and vernal keratoconjunctivitis, interstitial lung fibrosis, psoriatic arthritis, glomerulonephritis (with and without nephrotic syndrome, e.g. including idiopathic nephritic syndrome or minimal change nephropathy) and juvenile dermatomyositis;

- 15 c) treatment or prevention of asthma
- d) treatment or prevention of chronic graft rejection or restenosis;
- 20 e) treatment of cancer, hyperproliferative skin disorder, and the like;
- f) treatment of infections, e.g. fungal infections;
- g) treatment or prevention of inflammation, especially in potentiating the action of steroids;

25 The pharmaceutical compositions of the invention comprising ascomycin or an ascomycin derivative are particularly useful, for example, in the treatment of inflammatory and hyperproliferative skin diseases and of cutaneous manifestations of immunologically-mediated diseases. More specifically, the compositions of this invention are useful as antiinflammatory and as immunosuppressant and antiproliferative agents for use in the

30 prevention and treatment of inflammatory conditions and of conditions requiring immunosuppression, such as

- a) the prevention or treatment of

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 18 -

- rejection of organ or tissue transplantation, e.g. of heart, kidney, liver, bone marrow and skin,
  - graft-versus-host disease, such as following bone marrow grafts,
  - autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus,
  - 5 Hashimoto's thyroiditis, multiple sclerosis, Myasthenia gravis, diabetes type I, and uveitis,
  - cutaneous manifestations of immunologically-mediated illnesses;
- b) the treatment of inflammatory and hyperproliferative skin diseases, such as psoriasis,
- 10 atopic dermatitis, contact dermatitis and further eczematous dermatitises, seborrhoeic dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullous Pemphigoid, Epidermolysis bullosa, urticaria, angioedemas, vasculitides, erythemas, cutaneous eosinophilias, Lupus erythematosus, and acne; and
- 15 c) Alopecia areata.

In a further aspect, the present invention provides use of a composition as defined above, for the manufacture of a medicament for use as an immunosuppressant, e.g. in the treatment or prevention of one of the above mentioned diseases or disorders.

- 20 Thus in another aspect the present invention provides a method of treatment of a subject suffering from a disorder treatable with a macrolide, comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the invention to a subject in need of such treatment.

- 25 In another aspect the present invention provides a method of administering a pharmaceutical composition of the invention to a subject in need of such therapy which comprises (i) contacting the composition with water and (ii) ingesting the resultant dispersion.

- 30 The dispersible tablets of this invention may be dispersed before ingestion in e.g. 20 to 50 ml water with stirring.

The exact amount of the compositions to be administered depends on several factors, for example the desired duration of treatment and the rate of release of the macrolide.

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 19 -

The compositions of the invention exhibit especially advantageous properties when administered orally; for example in terms of consistency and level of bioavailability obtained in standard bioavailability trials. These trials are performed in animals, e.g. rats or dogs, or healthy volunteers.

Pharmacokinetic parameters, for example absorption and blood levels, also become surprisingly more predictable and problems in administration with erratic absorption may be eliminated or reduced. Additionally the compositions are effective with tenside materials, for example bile salts, being present in the gastro-intestinal tract.

The utility of the pharmaceutical compositions can be observed in standard clinical tests in, for example, known indications of active agent dosages giving equivalent blood levels of active agent; for example using dosages in the range of 0.01 mg to 5 mg/kg body weight per day, e.g. 0.5 to 5 mg/kg body weight per day of rapamycin or a derivative thereof in mammals, e.g. children (e.g. below 12 years and e.g. at least 3 years) or elderly, and in standard animal models; or for example using dosages in the range of 1 mg to 1000 mg, e.g. 2.5 to 1000 mg, preferably 10 to 250 mg, per day of an ascomycin for a 75 adult and in standard animal models. The increased bioavailability of the drug substance provided by the compositions can be observed in standard animal tests and in clinical trials.

Following is a description, by way of example only, of pharmaceutical composition of the invention.

25

#### Example 1

##### *Preparation of a solid dispersion*

A 2 % solid dispersion (SD) composition is prepared containing the following ingredients:

30

	<u>wt. (g)</u>	<u>wt. %</u>
40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin	0.04	2.0
Butylated hydroxytoluene	0.004	0.2
HPMC 3 cps	1.6	80.0

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 20 -

Lactose, monohydrate (200 mesh)	0.356	17.8
Total	2.0	100

- 5 The composition is prepared by (i) mixing the 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin and butylated hydroxytoluene (ii) dissolving the mixture obtained in (i) in an ethanol/acetone mixture, (iii) adding the HPMC and the lactose, (iv) homogenously dispersing the mixture obtained in step (iii), and (v) removing the solvents by evaporation. The resulting residue is dried, sieved and milled.

10

*Preparation of a pharmaceutical composition*

A pharmaceutical composition (containing the solid dispersion described above) is prepared containing the following ingredients (in parts by weight):

15	40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin SD 2%	5
	Crospovidone®	20
	Aerosil®	3
	Magnesium stearate	0.5
20	Lactose, anhydrous	71.5
	Total	100

- The composition is prepared by (i) blending the solid dispersion (SD), lactose, 25 Crospovidone® and Aerosil®, (ii) sieving (0.8 mm), and blending, (iii) adding sieved (0.8 mm) magnesium stearate and blending.

*Preparation of a dispersible tablet*

- A dispersible tablet is obtained by tableting the mixture obtained in step (iii). 250 mg of the 30 pharmaceutical composition is compressed with a Fette® PT 2080 Rotary tablet press using a compression force of 10.5 kN with a 9 mm die and standard flat punches. The hardness of the resulting tablet is then assessed by measuring the force required to crush the tablet using a Kraemer 3S tablet testing device. The hardness of tablets manufactured under

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 21 -

these conditions was between 35 and 79 N. The disintegration time of such tablets was 0.4 to 1.4 minutes (24 to 84 seconds).

#### Example 2

5

A pharmaceutical composition was prepared as described above. A dispersible tablet was prepared by compressing 100 mg of the pharmaceutical formulation with a Fette® PT 2080 Rotary tablet press using a compression force of 7.5 kN with a 7 mm die and standard flat punches. The hardness of tablets manufactured under these conditions was from 25 to 79

10 N. The disintegration time of such tablets was 1.1 to 1.7 minutes (66 to 102 seconds).

The examples above illustrate compositions and tablets useful for example in the prevention of transplant rejection or for the treatment of autoimmune disease, on administration of from 1 to 5 unit dosages/day at a dose of between 0.01 to 5 mg/kg body weight per day.

15

The examples are described with particular reference to 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin. However, in further examples the method described in examples 1 and 2 is repeated except that 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin is replaced by an alternative macrolide. The alternative macrolide may be any rapamycin derivative or ascomycin derivative mentioned

20

above, for instance FK-506 or 33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycin. Tablets comprising such alternative macrolides have a hardness and disintegration time which is similar to that given above for 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin containing tablets, and are also useful as immunosuppressants.

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 22 -

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising a macrolide solid dispersion, a disintegrant and colloidal silicon dioxide, wherein the composition comprises 1 to 5% colloidal silicon dioxide by weight.  
5
2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein 250 mg of the composition, when compressed using a force of 8 to 11 kN with a 9 mm die and standard flat punches, forms a tablet having a hardness of 35 to 80 N and a disintegration time of 3 minutes or less.  
10
3. A composition according to claim 1 or claim 2, wherein the composition is in the form of a dispersible tablet.
- 15 4. A composition according to claim 3, wherein the tablet has a disintegration time of 90 seconds or less.
5. A composition as claimed in any preceding claim, wherein the macrolide is rapamycin, ascomycin or a derivative thereof.  
20
6. A composition as claimed in any preceding claim, wherein the derivative of rapamycin is 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin.
7. Use of a composition as claimed in any preceding claim, for the manufacture of a medicament for use as an immunosuppressant.  
25
8. A method of administering a pharmaceutical composition of any one of the preceding claims to a subject in need of such therapy which comprises (i) contacting the composition with an aqueous solution (ii) allowing the composition to disperse in the aqueous solution to form a dispersed mixture and (ii) ingesting the dispersed mixture.  
30
9. Use of colloidal silicon dioxide as a co-disintegrant, wherein the colloidal silicon dioxide is comprised in a pharmaceutical composition further comprising a macrolide solid

WO 03/028705

PCT/EP02/10890

- 23 -

dispersion and a disintegrant, and the colloidal silicon dioxide is used to increase the rate of disintegration of the pharmaceutical composition in an aqueous solution.

10. A process for producing a macrolide-containing dispersible tablet, comprising preparing  
5 a macrolide solid dispersion, mixing the macrolide solid dispersion with a disintegrant and colloidal silicon dioxide to form a pharmaceutical composition and compressing the pharmaceutical composition to form the dispersible tablet.

10



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Original Application No. PCT/EP 02/10890
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/20 A61K31/435 A61K31/445		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 004 973 A (HAEBERLIN BARBARA ET AL) 21 December 1999 (1999-12-21) column 3, line 52 -column 3, line 63	1-10
Y	NÜRNBERG E ET AL: "Coating of cellulose products with colloidal silicon dioxide. Investigations to improve tableting behaviour using low dose tablets as an example" DRUGS MADE IN GERMANY, AULENDORF, DE, vol. 39, no. 3, 1996, pages 104-107, XP002902513 ISSN: 0012-6682 page 106 --- -/--	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 February 2003		Date of mailing of the international search report 06/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer ESTANOL, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int national Application No PCT/EP 02/10890
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LINDEN R ET AL: "Response surface analysis applied to the preparation of tablets containing a high concentration of vegetable spray-dried extract." DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY. UNITED STATES APR 2000, vol. 26, no. 4, April 2000 (2000-04), pages 441-446, XP009006020 ISSN: 0363-9045 page 445	1-4,8-10
A,P	EP 1 145 711 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 17 October 2001 (2001-10-17) page 2, line 16 -page 5, line 48; claims 10-17	1-4,8-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/EP 02/10890
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: — because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: — because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: — because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

International Application No. PCT/EP 02 /0890

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 8 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/10890

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6004973 A	21-12-1999	AU 706174 B2	10-06-1999
		AU 6615296 A	18-02-1997
		BR 9609537 A	23-02-1999
		EP 0839028 A2	06-05-1998
		HK 1016081 A1	16-08-2002
		JP 11509223 T	17-08-1999
		NO 980081 A	08-01-1998
		NO 20025089 A	18-01-1998
		NZ 313633 A	28-05-1999
		SK 4498 A3	06-05-1998
		BE 1009856 A5	07-10-1997
		CA 2225960 A1	06-02-1997
		CN 1195289 A ,B	07-10-1998
		CZ 9800091 A3	15-04-1998
		WO 9703654 A2	06-02-1997
		EP 1281400 A2	05-02-2003
		FR 2736550 A1	17-01-1997
		HU 9900391 A2	28-06-1999
		IT RM960501 A1	12-01-1998
		PL 324502 A1	25-05-1998
		RU 2159107 C2	20-11-2000
		TR 9800045 T1	21-05-1998
		US 2003008835 A1	09-01-2003
		US 6197781 B1	06-03-2001
EP 1145711 A	17-10-2001	AU 752214 B2	12-09-2002
		AU 4373300 A	18-10-2001
		BG 104693 A	28-02-2002
		BR 0003158 A	18-12-2001
		CN 1317309 A	17-10-2001
		CZ 20002391 A3	14-11-2001
		EE 200000497 A	17-12-2001
		EP 1145711 A1	17-10-2001
		HU 0002316 A2	28-11-2002
		JP 2001302499 A	31-10-2001
		LT 2000064 A ,B	25-10-2001
		LV 12731 A	20-10-2001
		LV 12731 B	20-03-2002
		NO 20003196 A	15-10-2001
		NZ 505302 A	21-12-2001
		PL 341466 A1	22-10-2001
		SI 20511 A	31-10-2001
		SK 9732000 A3	06-11-2001
		TR 200001810 A2	21-11-2001
		US 2002076437 A1	20-06-2002

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/10	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/02	
// C 0 7 D 498/18	C 0 7 D 498/18	

(81)指定国 EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,I  
T,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,E  
E,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NO,NZ,OM,PH,PL  
,PT,RO,RU,SE,SG,SI,SK,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 バルバラ・ヘーベルリン

スイス、ツェーハー - 4 1 4 2 ミュンヘンシュタイン、ピンニンガーシュトラッセ 5 番

(72)発明者 アンドレア・クラマー

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 2 7 6 ロイテ、フォーゲゼンシュトラッセ 1 1 番

(72)発明者 ジルヴィア・ホイヤーディング

スイス、ツェーハー - 4 0 5 1 パーゼル、リュートリシュトラッセ 2 番

F ターム(参考) 4C072 AA03 CC01 CC12 EE09 FF15 GG01 HH01 UU01

4C076 AA37 BB01 CC03 DD29B DD37Q DD37S DD41C DD67A EE32A FF06

4C086 AA01 CB22 MA01 MA05 MA35 NA10 ZA59 ZA81 ZA89 ZA94

ZA96 ZB08 ZB15 ZB26 ZC35