

(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2005-515212

(P2005-515212A)

(43) 公表日 平成17年5月26日(2005.5.26)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7052	A 6 1 K 31/7052	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/16	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-554158 (P2003-554158)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(86) (22) 出願日	平成14年12月9日 (2002.12.9)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成16年6月17日 (2004.6.17)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(86) 国際出願番号	PCT/IB2002/005338	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 国際公開番号	W02003/053399	(74) 代理人	100108903 弁理士 中村 和広
(87) 国際公開日	平成15年7月3日 (2003.7.3)	(74) 代理人	100082898 弁理士 西山 雅也
(31) 優先権主張番号	60/343,469		
(32) 優先日	平成13年12月21日 (2001.12.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アジスロマイシンの湿式造粒法

(57) 【要約】

本発明は、二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒を形成する方法であって、二水和物ではないアジスロマイシン粒子を、造粒量の造粒液、及び場合により、1種類以上の賦形剤の粒子と混合して、上記二水和物ではないアジスロマイシンと上記造粒液を含む湿った顆粒を形成するステップを含む方法に関する。次に、前記顆粒は、乾燥されて前記造粒液が除去される。本発明はさらに、二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒と少なくとも1種類の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。本発明は、二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒を含む医薬製剤にも関する。本発明はさらに、二水和物アジスロマイシンの顆粒であって、上記顆粒が全重量の98%以上の二水和物アジスロマイシンと全重量の2%~0%の1種類以上の医薬として許容される賦形剤を含む顆粒に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒の製造方法であって、以下のステップ：

- a) (i) 二水和物ではないアジスロマイシン粒子、
(ii) 造粒量の造粒液、及び

(iii) 場合により、1種類以上の医薬として許容される賦形剤の粒子、

を混合して、上記二水和物ではないアジスロマイシンと上記造粒液を含む湿った顆粒を形成し；そして

b) 上記湿った顆粒を乾燥させて上記造粒液を除去し、それにより二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒を製造する、
を含む前記方法。

10

【請求項 2】

前記二水和物ではないアジスロマイシンが結晶質である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記二水和物ではないアジスロマイシン粒子が、二水和物ではないアジスロマイシン粉末と二水和物ではないアジスロマイシン顆粒から成る群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記二水和物ではないアジスロマイシンが、B型、D型、E型、G型、H型、J型、M型、N型、O型、P型、Q型、R型アジスロマイシン、及びその混合物から成る群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記二水和物ではないアジスロマイシンがF型アジスロマイシンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記造粒液が、水性の液体と非水性の液体から成る群から選択される、請求項 1、2、3、4 又は 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒、及び少なくとも 1 種類の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物。

30

【請求項 8】

前記二水和物ではないアジスロマイシンが、B型、D型、E型、G型、H型、J型、M型、N型、O型、P型、Q型、R型アジスロマイシン、及びその混合物から成る群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記二水和物ではないアジスロマイシンがF型アジスロマイシンを含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

以下の：

- a) 二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒；及び
b) 少なくとも 1 種類の医薬として許容される賦形剤、

を含む懸濁物の錠剤、サシェ、又は散剤を含む医薬組成物。

40

【請求項 11】

以下の：

- a) カプセル；
b) 二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒；及び
c) 少なくとも 1 種類の医薬として許容される賦形剤；

を含む医薬組成物。

【請求項 12】

前記二水和物ではないアジスロマイシンが、B型、D型、E型、G型、H型、J型、M

50

型、N型、O型、P型、Q型、R型アジスロマイシン、及びその混合物から成る群から選択される、請求項10又は11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記二水和物ではないアジスロマイシンがF型アジスロマイシンを含む、請求項10又は11に記載の医薬組成物。

【請求項14】

以下の：

a) アジスロマイシン二水和物の顆粒、ここで上記顆粒は、全重量の、98%以上のアジスロマイシン二水和物、及び2%以下の1種類以上の医薬として許容される賦形剤から本質的に成り；及び

10

b) 少なくとも1種類の医薬として許容される賦形剤、を含む医薬組成物。

【請求項15】

哺乳動物におけるバクテリア感染又は原虫感染の治療方法であって、当該哺乳動物に有効量の、請求項10、11、12、13又は14のいずれか1項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む前記治療方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

造粒とは、バルク薬剤又は製剤の性質を向上させるために、バルクの薬剤物質から賦形剤を用いて又は用いずに顆粒を形成するプロセスである。顆粒とは、粉末粒子の、固体の乾燥した集合体であって、取扱いに耐えるだけの堅牢さを備えた調製物である、通常、顆粒して、又は錠剤やカプセルの製造プロセスで、そのコンパクトビリティ、流動性、及びダスト発生の抑制という利点を生かして用いられる。顆粒は、湿式造粒などの水分を含む造粒プロセスで大きくすることができる。

20

【0002】

湿式造粒は、水、有機液体、又はそれらの混合物などの造粒液が湿式造粒で用いられ、顆粒が形成されるという点で乾燥造粒から区別される。湿式造粒の利点は、粉末の付着性とコンパクトビリティの向上、密度の増加、良好な分布によってミクロ化又は細かく粉砕された低用量薬剤の様な含有が可能になること、ダスト及び空気に運ばれる汚染の減少、及び成分分離の防止、などである。

30

【0003】

アジスロマイシン、又は9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA、はエリスロマイシンAから誘導される広いスペクトルの抗菌化合物である。

【0004】

アジスロマイシンは多くの異なる形に生成することができる。例えば、現在市販されている形のアジスロマイシンは、安定な結晶の、非吸湿性二水和物であり、本明細書中ではA型とも呼ばれ、米国特許第6,268,489号に記載の方法によって製造される。市販されている錠剤は、その後水に水を造粒液として用いてこの二水和物を湿式造粒して製剤される。

40

【0005】

アジスロマイシンのいくつかの結晶、二水和物ではない型も知られている。例えば、米国特許第4,474,768号はアジスロマイシンの吸湿性、結晶水和物を開示しており、それは本明細書ではB型とも呼ばれる。この型のアジスロマイシンは、製剤の間に様々な量の水を容易に吸着する性質があるために取扱いが難しい。

【0006】

湿式造粒によってアジスロマイシンの二水和物ではない型の顆粒を形成することが望ましい。

【発明の開示】

50

【0007】

発明の概要

本発明は、二水和物ではないアジスロマイシン顆粒を形成する方法であって、アジスロマイシン二水和物ではないアジスロマイシン粒子を造粒量の造粒液 (grahulating liquid)、及び場合により1種類以上の賦形剤の粒子、と混合して、二水和物ではないアジスロマイシンと造粒液を含む湿った顆粒を形成するステップを含む方法に関する。次にこの顆粒を乾燥して造粒液を除去する。

【0008】

本発明の方法では、二水和物ではないアジスロマイシンは、B型、D型、E型、G型、H型、J型、M型、N型、O型、P型、Q型、R型アジスロマイシン、及びそれらの混合物から選択される。あるいはまた、そのアジスロマイシンはF型である。

10

【0009】

本発明はさらに、二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒と、場合により少なくとも1種類の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

本発明はさらに、二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒を含む医薬製剤 (formulation) に関する。

本発明はさらに、二水和物アジスロマイシンの顆粒であって、全重量に対して、98%以上の二水和物アジスロマイシンと2%~0%の1種類以上の医薬として許容される賦形剤を含む顆粒に関する。

20

【0010】

詳細な説明

本明細書で記述される全てのパーセンテージは、そうでないと断らない限り、重量パーセンテージであると考えなければならない。

本発明は、水性及び非水性湿式造粒によって形成されるアジスロマイシンの顆粒に関する。好ましくは、アジスロマイシンは結晶である。あるいはまた、アジスロマイシンは非結晶又はアモーフラスである。

また、アジスロマイシンは、二水和物ではないアジスロマイシンであることが好ましい。さらに好ましくは、アジスロマイシンは結晶、二水和物ではないアジスロマイシンである。

30

【0011】

本発明において、「顆粒」とは、付着して一緒になった、又は集合したアジスロマイシンの粒子、及び場合により少なくとも1種類の賦形剤の粒子、として定義される。

本明細書において定義される粒子とは、二水和物ではないアジスロマイシン粉末、医薬として許容される賦形剤の粉末、又は二水和物ではないアジスロマイシン粉末、及び場合により少なくとも1種類の賦形剤の粉末、から前に形成された顆粒、を含む。

二水和物ではないアジスロマイシンとは、二水和物型のアジスロマイシン (A型) 以外の全てのアモーフラス及び結晶形態のアジスロマイシンを意味し、その全ての多形、同形、包接化合物、塩、溶媒和物、及び水和物を含む。

いくつかの結晶、二水和物ではない型が、D型、E型、F型、G型、H型、J型、M型、N型、O型、P型、Q型、及びR型を含めて、2002年5月21日出願された米国特許出願第10/152,106号に開示されており、その教示は参照によって本明細書にその全体が取り込まれる。

40

【0012】

本発明のある実施の形態では、顆粒は(1)B型、D型、E型、G型、H型、J型、M型、N型、O型、P型、Q型、及びR型、又はそれらの混合物、から選択されるアジスロマイシンの二水和物ではない型、及び(2)場合により、1種類以上の医薬として許容される賦形剤、から調製される。これらの二水和物ではないアジスロマイシンの型は次のように定義される。

【0013】

ファミリーIとファミリーIIアイソモルフはどちらもアジスロマイシンの水和物及び

50

ノ又は溶媒和物である。空洞内の溶媒分子は特定条件の下で溶媒と水を交換する傾向がある。したがって、アイソモルフの溶媒ノ水含有量はある程度変化する。B型、F型、G型、H型、J型、M型、N型、O型、及びF型はファミリーIアジスロマイシンに属し、単位胞の寸法が $a = 16.3 \pm 0.3$ 、 $b = 16.2 \pm 0.3$ 、 $c = 18.4 \pm 0.3$ でベータ = $109 \pm 2^\circ$ の単斜晶系 $P2_1$ 空間群に属する。D型、E型、及びR型はファミリーIIアジスロマイシンに属し、単位胞の寸法が $a = 8.9 \pm 0.4$ 、 $b = 12.3 \pm 0.5$ 、 $c = 45.8 \pm 0.5$ の斜方晶系 $P2_12_12_1$ 空間群に属する。Q型は、ファミリーI及びIIと異なる。

【0014】

D型アジスロマイシンは、その単結晶構造で化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_6H_{12}$ であり、アジスロマイシンー水和物ーシクロヘキサン溶媒和物である。D型はさらに、粉末サンプルで重量で2 - 6%の水と3 - 12%のシクロヘキサンを含むと特徴づけられる。単結晶のデータから、D型の計算される水とシクロヘキサンの含有量は、それぞれ、2.1及び9.9%である。

【0015】

E型アジスロマイシンは、化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_4H_8O$ であり、アジスロマイシンー水和物ーテトラヒドロフラン溶媒和物である。E型は、単結晶分析によって一水和物及び一THF溶媒和物である。

【0016】

G型アジスロマイシンは、単結晶構造で化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 1.5H_2O$ であり、アジスロマイシン3/2水和物 (sesquihydrate) である。G型はさらに、粉末サンプルで重量で2.5 - 6%の水と<1%の有機溶媒を含むと特徴づけられる。G型の単結晶構造は非対称単位胞 (asymmetric unit) あたり2つのアジスロマイシン分子と3つの水分子から成る。これは3/2水和物に対応し、理論的な水含有量は3.5%である。G型の粉末サンプルの水含有量は、約2.5 ~ 約6%の範囲にある。全残留有機溶媒は結晶化に用いた対応する溶媒の1%未満である。

【0017】

H型アジスロマイシンは、化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_3H_8O_2$ であり、アジスロマイシンー水和物ヘミ1,2プロパンジオール溶媒和物である。H型は、アジスロマイシン遊離塩基の一水和物ノヘミプロピレン・グリコール溶媒和物である。

【0018】

J型アジスロマイシンは、単結晶構造で化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 5C_3H_7OH$ であり、アジスロマイシンー水和物ヘミ-n-プロパノール溶媒和物である。J型はさらに、粉末サンプルで重量で2 - 5%の水と1 - 5%の1-プロパノールを含むと特徴づけられる。計算された溶媒含有量は約3.8%のn-プロパノールと約2.3%の水である。

【0019】

M型アジスロマイシンは、化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$ であり、アジスロマイシンー水和物ヘミ-イソプロパノール溶媒和物である。M型はさらに、粉末サンプルで重量で2 - 5%の水と1 - 4%の2-プロパノールを含むと特徴づけられる。M型の単結晶構造は、一水和物ノヘミ-イソプロパノレートとなる。

【0020】

N型アジスロマイシンは、ファミリーIのアイソモルフ (同形) の混合物である。この混合物は、F、G、H、J、M。及びその他のアイソモルフをいろいろな変動するパーセンテージで含み、水と有機溶媒、例えば、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、プロピレン・グリコール、アセトン、アセトニトリル、ブタノール、ペンタノール、などをいろいろな変動する量で含む。水の重量パーセントは1 - 5.3%の範囲にあり、有機溶媒の全重量パーセントは2 - 5%であり、各溶媒の含有量は0.5 ~ 4%である。

【0021】

O型アジスロマイシンは、化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5C_4H_9OH$ であり、単結晶構造データによればアジスロマイシン遊離塩基のヘミ水和物ヘミ-n-ブタノール溶媒和物である。

【0022】

P型アジスロマイシンは、化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_5H_{12}O$ であり、アジスロマイシン-水和物ヘミ-n-ペンタノール溶媒和物である。

【0023】

Q型アジスロマイシンは、化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_4H_8O$ であり、アジスロマイシン-水和物ヘミ-テトラヒドロフラン溶媒和物である。これは約4%の水と約4.5%のTHFを含む。

【0024】

R型アジスロマイシンは、化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_5H_{12}O$ であり、アジスロマイシン-水和物モノ-メチル・tert-ブチル・エーテル溶媒和物である。R型は、理論的な水含有量が2.1重量%であり、理論的なメチル・tert-ブチル・エーテル含有量が10.3重量%である。

【0025】

本発明の別の実施の形態では、顆粒は(1)アジスロマイシンF型、及び(2)場合により、1種類以上の医薬として許容される賦形剤、から調製される。F型アジスロマイシンは、単結晶で化学式が $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_2H_5OH$ であり、アジスロマイシン-水和物ヘミ-エタノール溶媒和物である。F型はさらに、粉末サンプルでは重量で2-5%の水と1-4%のエタノールを含むことで特徴づけられる。単斜晶系空間群、 $P2_1$ 、で結晶化するF型の単結晶は非対称単位胞に2つのアジスロマイシン、2つの水、そして1つのエタノール分子を一水和物/ヘミ-エタノレートとして含む。これはファミリーIの全てのアジスロマイシン結晶形態と同形である。理論的な水及びエタノール含有量は、それぞれ、2.3及び2.9%である。

【0026】

本発明のさらに別の実施の形態では、顆粒は少なくとも約98%のA型アジスロマイシンと約2%~0%の1種類以上の医薬として許容される賦形剤を含む。この実施の形態はさらに実施例で例示される。

【0027】

本発明の方法では、造粒液は、アジスロマイシン、及び場合によりの賦形剤粒子、と混合されたときに、顆粒を形成する粒子の付着性、又は集合性、を向上させる液体と定義される。

造粒的な量の造粒液とは、アジスロマイシンの著しい解離なしに粒子の付着、又は凝集を可能にするのに十分な液体の量である。

本発明の造粒液は、非水性であっても水性であってもよい。

【0028】

本明細書においては、非水性造粒液とは、体積で25%以下の水を含む有機溶媒と定義される。適当な有機溶媒としては、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、2-メトキシエタノール、メチルブチル・ケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチル-ピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルフォラン、テトラリン、トルエン、1,2-トリクロロエタン、キシレン、酢酸、アセトン、アニソール、酢酸ブチル、tert-ブチルエチルエーテル、クメン、ジメチルスルフォキシド、酢酸エチル、エチルエーテル、エチル・フォルメート、ギ酸、ヘプタン、イソブチル・アセテート、イソプロピル・アセテート、酢酸メチル、メチルエチル・ケトン、メチルイソブチル・ケトン、ペンタネル、プロピル・アセテート、テトラヒドロフラン、C1-C6アルコール、及びそれらの混合物、などがあげられるが、それだけに限定されない。

10

20

30

40

50

【0029】

非水性造粒液は、また、1種類以上の有機溶媒と水の混合可能な混合物であってもよい。

好ましい本発明の非水性造粒液としては、エタノール、イソプロパノール、及びそれらと水の混合可能な混合物などがあげられるが、それについては本明細書の実施例1-8でさらに記述する。非水性造粒液としては、エタノールがF型を造粒するのに好ましい。イソプロパノールがM型を造粒するのに好ましい。

【0030】

本明細書で定義される水性造粒液は、25%よりも多くの水と75%未満の1種類以上の上で定めるような適当な有機溶媒を含む。好ましい本発明の水性造粒液は、水とエタノールの混合可能な混合物であるが、これについては本明細書における実施例1-8でさらに記述する。

10

【0031】

本明細書で定義される「医薬として許容される」という用語は、賦形剤が組成物の他の成分と共用可能であり、そのレシピエント (r e c i p i e n t) に対して有害ではないということの意味する。

【0032】

本発明の医薬として許容される賦形剤は、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑剤、充填剤、キャリア、などを含む。さらに、賦形剤は、吸湿性又は非吸湿性である。

【0033】

結合材は、顆粒に付着性を付与し、顆粒が乾燥及び製粉後も壊れないようにするために用いられる。結合材はまた、顆粒に粒径の一様性と締結性を与えるために重要である。適当な結合剤としては、澱粉(コーンスターチ及びゼラチン化澱粉を含む)、ゼラチン、砂糖(スクロース、グルコース、デキストロース、及びラクトースを含む)、ポリエチレン・グリコール、ワックス、及び天然及び合成ガム、例えばアカシア、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル・ピロリドン、セルロース・ポリマー(ヒドロキシプロピル・セルロース、ヒドロキシプロピルメチル・セルロース、メチル・セルロース、ヒドロキシエチル・セルロース、などを含む)、などがあげられるが、それだけに限定されない。水性造粒溶液の場合、好ましい結合剤は、ヒドロキシプロピル・セルロース、ポリビニル・ピロリドン、ゼラチン化澱粉、及び砂糖、例えばスクロース、などである。

20

【0034】

本発明においては、滑剤はいくつかの投薬形態を製造する際に用いることができ、通常、錠剤の製造で用いられる。本発明では、滑剤は普通、打錠の前に加えられる。普通、滑剤は打錠ステップの直前に加えられ、短時間グラニュレートと混合され、良く分散するようにする。典型的な混合時間は約5分程度である。本発明の組成物で用いられる滑剤は1種類以上の化合物である。適当な滑剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、タルク、ペヘン酸グリセリル、ポリエチレン・グリコール、ポリエチレン・オキシド・ポリマー(例えば、ポリエチレン・グリコールではCarbowax、ポリエチレン・オキシドではPolyoxという登録商標の下でUnion Carbide, Inc., Danbury, CT, から入手できる)、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、DL-ロイシン、コロイド状シリカ、その他当業者に公知のもの、などがあげられるが、それだけに限定されない。好ましい滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、及びステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物、である。滑剤は錠剤重量の約0.25%~約10%;好ましくは好ましい滑剤では約0.25%~約3%を占める。

40

【0035】

適当な希釈剤は、適当な希釈剤八、コンパクトビリティと良い流動性を与えることができる1種類以上の化合物である。いろいろな物質が充填剤又は希釈剤として用いられる。適当な希釈剤又は充填剤としては、スプレー乾燥される一水和物又は無水物のラクトー

50

ス、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、澱粉、セルロース（例えば、微結晶セルロース；Avicel）、二水和物又は無水物の二塩基性リン酸カルシウム（Mendell、又はA-Tab or Di-Tabという登録商標の下でRhone-Poulenc, Inc., Monmouth Junction, N.J., から入手できる）、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、及び当業者に公知のもの、などがあげられるが、それだけに限定されない。

【0036】

本発明では、崩壊剤を顆粒内及び/又は顆粒外に加えることができる。崩壊剤は、投与後の錠剤の崩壊又は「分解」を容易にするために加えられ、一般に、澱粉、粘土、セルロース、アルギン（algin）、ガム又は架橋ポリマー、である。適当な崩壊剤としては、架橋ポリビニル・ピロリドン（PVP-XL）、澱粉グリコール酸ナトリウム、及びクロスカルメロース・ナトリウム（crosscarmellose sodium）などがあげられるが、それだけに限定されない。

10

【0037】

望む場合、顆粒又は医薬組成物はまた、少量の非毒性の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、例えば酢酸ナトリウム、ソルビタン・モノラウレート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、トリエタノールアミン・オリエート、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチル・スルフォコハク酸ナトリウム（dioctyl sodium sulfosuccinate）、ポリオキシエチレン・ソルビタン脂肪酸エステル、等を含むことができる。

20

【0038】

二水和物ではないアジスロマイシンを含む顆粒を形成する方法において、二水和物ではないアジスロマイシンは、造粒量の適当な造粒液と混合され、顆粒/造粒液混合物（これを以下では「湿った顆粒（wet granulate）」と呼ぶ）内で良好な顆粒を形成する。

【0039】

良好な顆粒は、普通、ほとんど細粒（fines）がなく、一様なサイズを有し、乾燥及びサイズ調整（sizing）の後でも無傷にとどまる。サイズ調整は、例えば、篩又はミル（mill）によって行われる。熟練した作業者はしばしば顆粒のコンシステンシー（consistency）を観察して主観的に判定する。

30

【0040】

別の実施の形態では、造粒液が二水和物ではないアジスロマイシン及び少なくとも1種類の賦形剤の粒子と混合されて顆粒を形成する。次にこの顆粒が適当な手段で乾燥されて、二水和物ではないアジスロマイシンと医薬として許容される賦形剤を含む顆粒から成る医薬組成物を形成する。

【0041】

場合により、アジスロマイシンと賦形剤は、造粒液と混合する前に予め混合することができる。この事前のブレンディングは、均一な混合を達成するための配合、混合、攪拌、振とう、転回、回転その他の方法によって行われる。アジスロマイシンと賦形剤は、適当な装置、例えばV-ブレンダー、tote-ブレンダー、ダブルコーン・ブレンダー等、又はその他の低剪断条件で機能する装置で、低剪断条件の下で配合することが好ましい。

40

【0042】

さらに別の実施の形態では、造粒液と混合させる二水和物ではないアジスロマイシン、及び場合よりの賦形剤、は予め造粒されたアジスロマイシン粒子の形をしている。この予め造粒されたアジスロマイシン粒子は、さらに、粒子内に1種類以上の医薬として許容される賦形剤を含むことがある。

【0043】

本発明の方法では、粒子は造粒液と約5～約45分間混合される。好ましくは、生産スケールでは、混合時間は約20～約35分である。小さなスケールの場合、混合時間は好ましくは約3～約10分である。また、湿式造粒は一般に、約20 から約30 までの

50

間の温度で、好ましくは室温で、行われる。

【0044】

造粒液を粒子と接触させるには、造粒液の一様な分布と良好な接触が達成される限りどんな装置を用いても良い。例えば、小規模生産は全体をモルタル又はステンレス・ボールで混合し湿らせて実行できるが、大量の場合は、強化バーを備えたV-ブレンダー、プラネタリー・ミキサー、ロータリー造粒装置、高切断ミキサー、及び流動床造粒装置などが使用される。

【0045】

顆粒形成の程度は、当業界で普通に行われているように、肉眼での観察と手動操作で判定できる。顆粒形成の度合いはまた、篩分析、水分測定、例えば乾燥による重量減少 (LOD)、その他の適当な方法、例えば、トルクと電力消費の測定を用いる計器によるエンドポイント分析、によって決定することもできる。

10

【0046】

特定の造粒液システムの選定は、用いるアジスロマイシンの型などいくつかの因子に依存し、所望の処理特性に基づく。例えば、アジスロマイシンの異なる結晶形態はいろいろな溶媒での溶解度プロフィールに違いがあることが分かった。例えば、A型は、他の型に比べて水とイソプロパノール溶液における溶解度がずっと低かった。しかし、エタノール中では、調べられた全ての結晶形態が同様の溶解度を有するよう思われた。

【0047】

さらに、多くの有機溶媒をベースとする造粒液、例えば、エタノール/水、イソプロパノール/水、イソプロパノール、及びエタノール、では、アジスロマイシン顆粒は賦形剤を包含せずに、特に結合剤を含めずに形成できる。このように、結合剤を用いないときには、薬剤の高い添加 (high drug loading) が可能になる。

20

逆に、水によるアジスロマイシン造粒では結合剤が含まれることが好ましい。

しかし、水の場合、残っている水は容易に利用できる設備を用いて乾燥によって顆粒から除去することができるが、有機溶媒が使用されるプロセスは、別の溶媒除去ステップを必要とする。

【0048】

本発明の方法では、1997年7月17日に採択が勧告された、刊行物 Harmonized Tripartite Guideline: Impurities: Guideline for Residual Solvents において「人間で使用される薬剤の登録のための技術的条件の調和に関する国際会議」が定めたガイドラインに沿った仕方でアジスロマイシンが湿式造粒されることが好ましい。

30

【0049】

顆粒の形成の後、湿式造粒中の顆粒は適当な手段によって乾燥されて造粒液が除去される。乾燥の条件及び時間は使用する液体と物質の量によって決まる。適当な乾燥方法の例としては、トレー乾燥、強制空気乾燥、マイクロ波乾燥、真空乾燥、及び流動床乾燥などがあげられるが、それだけに限定されない。場合により湿式造粒はサイズ選別した後に乾燥される。湿式造粒の適当なサイズ選別作業は湿式製粉及び篩分けである。

【0050】

普通、造粒液と接触させる医薬製剤 (formulation) は、重量で約30~約98%、さらに好ましくは約50~約60%、のアジスロマイシンと、少なくとも1種類の賦形剤を含む。

40

【0051】

湿式造粒に適した医薬製剤は、約20%~約90%のアジスロマイシン、約0.25%~約約85%の結合剤、好ましくは約0.5%~約約30%の結合剤、さらに好ましくは約0.5%~約約6%の結合剤、及び約0%~約80%の充填剤及び約0.5%~約25%の崩壊剤、さらに好ましくは約0.5%~約15%の崩壊剤、最も好ましくは約1%~約6%の崩壊剤を含む。

【0052】

50

結合剤が用いられる場合、それは水性又は非水性造粒液に溶解されてもよい。造粒液に溶解される場合、結合剤は約0.45%~約25%(重量/液体体積)という量で、さらに好ましくは約5%~約10%(重量/体積)という量で用いられる。あるいはまた、造粒の前に結合剤を乾燥形態で粉末に組み込むこともできる。造粒の前に粉末に組み込む場合、結合剤は、粉末の重量に対して重量で約0.25%~約85%という量で、好ましくは粉末の重量に対して重量で約0.5%~約30%という量で、さらに好ましくは粉末の重量に対して重量で約0.5%~約6%という量で、用いることができる。結合剤の具体的な重量パーセンテージは、熟練した調剤者には認められるように、選択される個々の結合剤による。あるいはまた、結合剤は、造粒液と粉末の両方に含ませることもできる。

【0053】

顆粒を調製するのに用いられる造粒液の量は、造粒液と薬剤形態によって異なる。

本発明の方法では、二水和物ではないアジスロマイシンの顆粒を形成するために、良い顆粒を形成するために用いる造粒液の量(粉末の乾燥重量に対するパーセンテージで表される)は、薬剤の添加量、アジスロマイシンがF型であるかどうか、吸湿性の賦形剤がふくまれているかどうか、そして液体が水性か非水性か、によって異なる。

【0054】

例えば、クロスカルメロース・ナトリウム(crosscarmellose sodium)などの吸湿性の賦形剤が組み込まれる場合は、水性造粒液が多量に必要となる。吸湿性賦形剤とは、クロスカルメロース・ナトリウムなど、35-50%という普通の相対湿度で約20%の水分を超える著しく吸湿性の賦形剤と定義される、A. H. Kibbe, ed. Handbook of Pharmaceutical Excipients, third edition, American Pharmaceutical Association, 2000。加工に使用される設備のタイプも、用いられる造粒液の量に影響を及ぼす。例えば、高剪断の設備や大規模設備は普通、造粒のために必要な液体が少なくなる。

非吸湿性賦形剤の例は：澱粉グリコール酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、架橋PVP(PVP-XL)、及びヒドロキシプロピルセルロース、である。

【0055】

さらに、F型アジスロマイシンの造粒には他の型の二水和物ではないアジスロマイシンよりも多くの造粒液が必要になる。

これらの要素に基づいて、いろいろな型の二水和物ではないアジスロマイシンを造粒するための適当な実施の形態が次のように与えられる。

水性の造粒液を用いる湿式造粒で、F型を除く二水和物ではない型のアジスロマイシンが約30%~約98%という薬剤添加率(drug loading)で用いられ、吸湿性の賦形剤が含まれない場合、水性造粒液の量は、普通、約10%~約30%の範囲にあり、好ましくは約10%~約20%の間にある。

【0056】

水性の造粒液を用いる湿式造粒で、F型を除く二水和物ではない型のアジスロマイシンが約30%~約98%という薬剤添加率で用いられ、吸湿性の賦形剤が含まれる場合、水性造粒液の量は、普通、約18%~約45%の範囲にあり、好ましくは約30%~約40%の間にある。

【0057】

非水性の造粒液を用いる湿式造粒で、F型を除く二水和物ではない型のアジスロマイシンが約30%~約98%という薬剤添加率で用いられる場合、非水性造粒液の量は、普通、約7.5%~約50%の範囲にあり、好ましくは約10%~約20%の間にある。

【0058】

水性の造粒液を用いる湿式造粒で、F型アジスロマイシンが約30%~約98%という薬剤添加率で用いられ、吸湿性の賦形剤が含まれない場合、水性造粒液の量は、普通、約20%~約40%の範囲にあり、好ましくは約25%~約35%の間にある。

【0059】

10

20

30

40

50

水性の造粒液を用いる湿式造粒で、F型アジスロマイシンが約30%～約98%という薬剤添加率で用いられ、吸湿性の賦形剤が含まれる場合、水性造粒液の量は、普通、約30%～約55%の範囲にあり、好ましくは約40%～約50%の間にある。

【0060】

非水性の造粒液を用いる湿式造粒で、F型アジスロマイシンが約30%～約98%という薬剤添加率で用いられる場合、非水性造粒液の量は、普通、約10%～約55%の範囲にあり、好ましくは約20%～約30%の間にある。

【0061】

約50%よりも高い薬剤添加率が用いられる実施の形態では、全てのアジスロマイシンの型で、50%未満の水を含む造粒液を使用することが一般に良い顆粒を生ずる。アジスロマイシン添加率が100%である場合、50%未満の水を含む造粒液が好ましく、5%以下の水を含む非水性造粒液がさらに好ましい。

10

【0062】

さらに詳しく言うと、F型を除くアジスロマイシンの高アジスロマイシン添加率(具体的には98%を超える)では、非水性造粒液の量は普通約10%～約25%であり、好ましくは約15%～約20%である。

【0063】

F型の場合、F型アジスロマイシンの高アジスロマイシン添加率(具体的には98%を超える)では、非水性造粒液の量は普通約20%～約40%であり、さらに好ましくは約25%～約35%である。

20

【0064】

また、F型を除くアジスロマイシンの高アジスロマイシン添加率(具体的には98%を超える)では、水性造粒液の量は普通約15%～約30%であり、好ましくは約17%～約25%である。

【0065】

F型の場合、F型アジスロマイシンの高アジスロマイシン添加率(具体的には98%を超える)では、水性造粒液の量は普通約40%～約60%であり、さらに好ましくは約45%～約55%である。

【0066】

本発明の医薬組成物、及び顆粒、は、場合により顆粒内又は顆粒外に酸化防止剤、懸濁剤、増粘剤、などの付加成分を含む。本明細書で用いられる場合、「顆粒外の」又は「顆粒外に」という用語は、言及された物質が造粒後に乾燥成分として加えられる又は加えられたということを意味する。本明細書で用いられる場合、「顆粒内の」又は「顆粒内に」という用語は、言及された物質が造粒の一成分として加えられる又は加えられたということを意味する。

30

【0067】

この医薬組成物には、香料(フレーバー)も含めることができる。フレーバーは、人工フレーバー・オイル及び芳香剤、及び/又は天然オイル、植物の葉、花、実からの抽出物、など、及びそれらの組み合わせ、から選ばれる。そのようなフレーバーとしては、桂皮油、冬緑油、薄荷油、丁字油、月桂樹油、アニス油、ユーカリ、タイム油、スギの葉油、ナツメグ油、セージ油、ビターアーモンド油、及びカシヤ油などがあげられる。フレーバーとしては、パニラ、柑橘類、例えば、レモン、オレンジ、グレープ、ライム、及びグレープフルーツ、のオイル、及びリンゴ、バナナ、ナシ、モモ、イチゴ、ラズベリー、チェリー、プラム、パイナップル、アプリコット、などの果実エッセンス、もフレーバーとして使用できる。フレーバーの量は、所望の感覚刺激効果などいくつかの因子に依存する。錠剤では、フレーバーが錠剤の全重量に対して、普通、0.5重量%から約3.0重量%までの量で存在する。その他の賦形剤や着色剤もアジスロマイシン錠剤に加えることができる。着色剤としては、二酸化チタン、及び/又は食品に適した染料、例えば、F.D.&C、染料として知られているもの、アルミニウムレーキ、及び天然着色剤、例えば、ブドウ果皮抽出物、ビート・レッド・パウダー、ベータカロチン、アナット、カーマイン

40

50

、ウコン、パブリカ、などがあげられるが、それだけに限定されない。着色剤は、本発明の組成物では任意の成分であるが、用いられる場合は一般に、錠剤の全重量に対して約3.5パーセントまでの量で存在する。

【0068】

本発明の方法で調製されるアジスロマイシン顆粒、及び医薬組成物、は、それだけに限定されないが、錠剤、カプセル、及び液体懸濁物を調製するのに用いられるサシェ (s a c h e t)、などの医薬製剤を調製するのに用いることができる。

【0069】

乾燥後、顆粒は場合により、製粉 (m i l l i n g)、スクリーニング、又はその他のサイズ調整ステップ、滑剤及び/又はその他の賦形剤の付加、打錠、又はカプセル封入など、それだけに限定されないが、付加的な加工ステップで加工される。

10

【0070】

上述のように、顆粒は、場合により、この物質の所望の最終用途によって決まる付加的な加工ステップで加工される。付加的な加工ステップとしては、製粉及び錠剤を形成するための圧縮 (c o m p a c t i o n) などがあげられるが、それだけに限定されない。

【0071】

製薬産業においては、しばしば製粉が固体物質の粒径を減少させるために用いられる。いろいろなタイプのミルが利用できるが、最もよく用いられるタイプはハンマー・ミルである。このタイプのミルはいくつかのハンマーが取り付けられた高速ローターを用いている。ハンマーはナイフ面又はハンマー面が物質に接触するように取り付けることができる。物質がミルに送り込まれると、物質は回転するハンマーに衝突してこわれ、粒径が小さくなる。スクリーンがハンマーの下に配置され、小さな粒子はスクリーンの開口を通過することができる。大きな粒子はミルに残され、十分細かくなってスクリーンを通過できるようになるまでハンマーによってこわされ続ける。本発明では、粒径を減少させるための任意の適当な設備が使用できる。

20

【0072】

望む場合、顆粒をさらに加工して、砕かれた、篩で分けられた、又は砕かれない物質から錠剤を形成することができる。本明細書で用いられる「錠剤」という用語は、あらゆる形とサイズの圧縮された薬剤投薬形態を包含するものとする。

【0073】

本発明においては、場合により設備を用いて加工の際にグラニュレート又は粉末を送給するのを助けることができる。グラニュレート又は粉末は、打錠機やカプセル封入装置の送りフレーム内でオーガー (a u g u r) を用いるか、又はパドルを用いることでスクリーニング・フィードされる。送給補助手段は特定タイプの設備に限定されず、当業者に公知のどんな設備を用いて粉末やグラニュレートの送給を助けてもよい。

30

【0074】

錠剤は、顆粒から圧縮又は成形 (m o l d i n g) によって形成される。典型的な圧縮方法は、各サイクルでピストン状のデバイスを次の三段階で利用する；すなわち、1) 充填 (錠剤の構成成分を圧縮チャンバーに加える)、2) 圧縮 (錠剤を形成すること)、及び3) 排出 (錠剤を取り出すこと)、という三段階である。このサイクルが繰り返される。ある実施の形態では、高速回転錠剤プレスが用いられる。適当な高速回転錠剤プレスの例としては、K i l l i a n L X 2 (I M A - K i l l i a n , C o l o g n e , G e r m a n y 製)、M a n e s t y B B 4 と M a n e s t y M a r k I V (どちらも M a n e s t y M a c h i n e s L t d . , L i v e r p o o l , E n g l a n d 製) があげられる。

40

【0075】

錠剤は、アジスロマイシンと賦形剤の全重量に対するアジスロマイシンの重量で表したパーセンテージで約10~約90%のアジスロマイシン、好ましくは約25~約80%のアジスロマイシン、を含む。カプセルは、アジスロマイシンと賦形剤の全重量に対するアジスロマイシンの重量で表したパーセンテージで約10~約100%のアジスロマイシン

50

、好ましくは約 25 ~ 約 95 % のアジスロマイシン、を含む。懸濁用のサシェと粉末は、アジスロマイシンと賦形剤の全重量に対するアジスロマイシンの重量で表したパーセンテージで約 0.5 ~ 約 99 % のアジスロマイシン、好ましくは約 0.75 ~ 約 20 % のアジスロマイシン、さらに好ましくは約 1 ~ 約 10 % のアジスロマイシン、を含む。

【0076】

高速回転錠剤プレスでの混合物の流れは、錠剤の良好な重量コントロールのために非常に重要である。しばしば強制フィーダーを使用することによって、流れが良くない混合で錠剤重量のコントロールが改善される。高速錠剤プレスのもう 1 つの共通の特徴は、予備圧縮 (precompression) を使用できることである。ダイが混合物でいっぱいになったときに予備圧縮で混合物を軽くタップして (taps)、次にメインの圧縮を行って錠剤を形成する。

10

【0077】

本発明では、造粒ステップによって、自由に流動し、打錠のための良い特性を有する粒子が得られる。「自由に流れる」という用語は、例えば、測定、パッケージへの導入、打錠機又はカプセル封入装置への送給、などにおける操作の容易さを意味する。自由に流れる物質は、付着製が低く、振とうを加えなくても重力の下で滑らかに (consistently) 動き続けることができる。

【0078】

ある製剤の流動性質は、当業者に公知のいくつかの方法によって評価できる。粉末物質の製剤の性質を表現するある仕方は、バルク密度測定によるものである。バルク密度測定によって流動性質の記述を与える 1 つの簡単な方法は、カー圧縮指標 Carr's Compressibility Index (Carr's Index) である。カー圧縮指標は、最初と最後の (タップされた) バルク体積とパッキング・ダウン率を比較することによって流動性を評価する最も簡単なテストである。流動に対する有用な経験的ガイドが、次のカー圧縮指標によって与えられる：

20

$$\text{圧縮指標 (\%)} = [(\text{タップされた密度} - \text{最初の密度}) / \text{タップされた密度}] \times 100$$

本発明の顆粒は、カー圧縮指標が約 34 よりも小さいことが好ましい；さらに好ましくは約 31 よりも小さい；それよりさらに好ましくは約 28 よりも小さい。

【0079】

本発明の造粒で調製された錠剤は、良好な砕けやすさ (friability) と硬度を含めて受容される物理的特性を示す。貯蔵と輸送の条件下でのチップング (chipping)、ひっかき、又は折損に対する錠剤の抵抗力はその砕けやすさによって決まる。望ましい硬度は、錠剤のサイズや形などの因子によって異なる。

30

【0080】

フライアビリティー (砕けやすさ friability) は、当業者に公知の標準的テストである。フライアビリティーは、標準化された条件の下で、ある個数の錠剤 (一般に、20 以上) を秤量し、回転するプレキシグラスのドラムに入れ、同様な (replicate) 回転の間にそれをラジアル・レバーで持ち上げ、次に約 8 インチの距離落下させることによって測定する。同様な回転の後 (普通、25 rpm で 100 回転)、錠剤を再秤量し、引っかけたり欠けたりして脱落した製剤のパーセンテージが計算される。約 0% ~ 3% という範囲、さらに好ましくは約 0% ~ 1% という範囲、のフライアビリティーは、ほとんどの薬剤及び食品錠剤の場合に受容可能と見なされる。0% に近いフライアビリティーは特に好ましい。

40

【0081】

ある特定錠剤の硬度は、錠剤の寸法や重量など、いろいろな因子に依存する。

ある実施の形態では、錠剤は変形されたカプセルの形で、約 250 mg A を含み、全重量が約 450 mg である。ある実施の形態で、前記錠剤の寸法は 0.26" x 0.53" である。ここで用いられる用語「mg A」は、アジスロマイシンの遊離塩基のミリグラムを指す。この錠剤の硬度は約 6 ~ 約 18 kP である。

【0082】

50

別の実施の形態では、錠剤は変形されたカプセルの形で、約500mg Aを含み、全重量が約900mgである。ある実施の形態で、この錠剤の寸法は0.33" x 0.67"である。この錠剤の硬度は約6~約26kPである。さらに別の実施の形態では、錠剤は変形された卵形で、約600mg Aを含み、全重量は約1070mgである。ある実施の形態で、前記錠剤の寸法は0.41" x 0.75"である。この錠剤の硬度は約6~約26kPである。錠剤の形への言及は、American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 1995, 刊行のTableting Specification Manual, 第4版、の51ページ、図25に見出される。

【0083】

錠剤は、場合によりコーティングされることがある。錠剤をコーティングする理由は、薬剤の味をマスクすること、錠剤を飲み込み易くすること、パッケージングのさいに欠けることから保護すること、水分や光に対するバリアとして製品の安定性を向上させること、及び製品の外観を良くし認識し易くすること、などである。

【0084】

コーティングのプロセスでは、通常は水性の、スプレーするのに適した粘度を有し、塗布されたときに錠剤の表面に付着する性質を有するコーティング溶液又は懸濁液が用いられる。コーティング・プロセスでは、このコーティング溶液又は懸濁液が噴霧化されて細かい液滴になり、錠剤と接触する。液滴が乾燥するにつれて、錠剤の上に膜が形成されてコーティングになる。錠剤をコーティングするのに使用されるコーティング設備にはいくつかのタイプがある。1つのタイプはパン・コーターであり、錠剤がパン（大鍋）の中で回転し、錠剤が転がっている間にコーティング溶液が錠剤に塗布される。別のコーティング・プロセスは錠剤を空気の気柱に浮遊させている間にコーティング溶液が錠剤にスプレーされる（流動床プロセス）。錠剤は、公知のどんなプロセスでコーティングしても良く、塗布の仕方は特定の設備に限定されない。

【0085】

錠剤のコーティングは、白色又はカラーのOpadry（登録商標）（Colorcon, West Point PA）懸濁液又は透明なOpadry（登録商標）溶液であってもよい。あるいはまた、典型的なコーティング製剤としては、膜形成ポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチル・セルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピル・セルロース（HPC）、ポリビニルピロリドン（PVP）と付加的成分、例えば可塑剤、遮光乳白剤、着色剤及び/又は酸化防止剤、などから成るものがある。

【0086】

本発明の医薬組成物は、バクテリア又は原虫による感染の治療に用いることができる。本明細書で用いられる場合、「治療」という用語は、別に断らない限り、バクテリア又は原虫の感染の治癒、症状の軽減、又は進行の鈍化を含めた治療又は予防を意味する。

【0087】

本明細書で用いられる場合、別に断らない限り、「バクテリア感染」又は「原虫感染」という用語は、哺乳動物、魚、及び鳥類で発生するバクテリア感染と原虫感染、並びにバクテリア感染と原虫感染に関連した疾患であって、本発明の化合物などの構成物質を投与することによって治療又は予防されるものを含む。

【0088】

このようなバクテリア感染と原虫感染、及びそれらの感染に関連した疾患としては、これだけに制限されることなく：ストレプトコッカス・プノイモニア（Streptococcus pneumoniae）、ハエモフィルス・インフルエンザ（Haemophilus influenza）、モラキセラ・カタラリス（Moraxella catarrhalis）、スタフィロコッカス・アウレウス（Staphylococcus aureus）、又はペプトストレプトコッカス種（Peptostreptococcus spp.）による感染に関連した肺炎、中耳炎、静脈洞炎、気管支炎、扁桃炎、及び乳突起炎；ストレプトコッカス・ピオゲネス（Streptococcus py

10

20

30

40

50

ogenes)、C及びG群ストレプトコッカス(*Groups C and G Streptococci*)、クロストリジウム・ジブテリア(*Clostridium diptheriae*)、又はアクチノバシルス・ハエモリチウム(*Actinobacillus haemolyticum*)による感染に関連した咽頭炎、リュウマチ熱、及び糸球体腎炎；

【0089】

ミコプラズマ・プノイモニア(*Mycoplasma pneumoniae*)、レジオネラ・プノイモフィラ(*Legionella pneumophila*)、ストレプトコッカス・プノイモニア(*Streptococcus pneumoniae*)、ハエモフィルス・インフルエンザ(*Haemophilus influenzae*)、又はクラミジア・プノイモニア(*Chlamydia pneumoniae*)による感染に関連した呼吸気道感染症；スタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、コアグラゼ陽性スタフィルオコッカス(*Staphylococcus*) (すなわち、*S. エピデルミジス*(*S. epidermidis*)、*S. ヘモリチクス*(*S. hemolyticus*)、など)、ストレプトコッカス・ピオゲネス(*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクチア(*Streptococcus agalactiae*)、C-F群ストレプトコッカス(*Streptococcal*) (微小コロニー・ストレプトコッカス)、ビリダンス・ストレプトコッカス(*Viridans streptococci*)、コリネバクテリウム・ミヌチッシマム(*Corynebacterium minutissimum*)、クロストリジウム種(*Clostridium spp.*)、又はバルトネラ・ヘンセラ(*Bartonella henselae*)による感染に関連した非合併症の皮膚及び柔組織感染症、膿瘍及び骨髄炎、及び産褥熱；

【0090】

スタフィロコッカス・サブロフィチクス(*Staphylococcus saprophyticus*)又はエンテロコッカス種(*Enterococcus spp.*)による感染に関連した非合併症の急性尿道感染症；尿道炎及び子宮頸管炎；並びにクラミジア・トラコマチス(*Chlamydia trachomatis*)、ハエモフィルス・ズクレイ(*Haemophilus ducrei*)、トレポネマ・パリズム(*Treponema pallidum*)、ウレアプラズマ・ウレアリチウム(*Ureaplasma urealyticum*)、又はネイッセリア・ゴノロエア(*Neisseria gonorrhoeae*)による感染に関連した性感染症；*S. アウロイス*(*S. aureus*) (食品中毒及び毒物ショック症候群)、又はA、B及びC群ストレプトコッカスによる感染に関連した毒素疾患；

【0091】

ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)による感染に関連した潰瘍；ボレリア・レクレンチス(*Borrelia recurrentis*)による感染に関連した全身性熱性症候群；ボレリア・ブルグドルフェリ(*Borrelia burgdorferi*)による感染に関連したライム病；クラミジア・トラコマチス(*Chlamydia trachomatis*)、ネイッセリア・ゴノロエア(*Neisseria gonorrhoeae*)、*S. アウロイス*、*S. プノイモニア*、*S. ピオゲネス*、*H. インフルエンザ*、又はリステリア種(*Listeria spp.*)による感染に関連した結膜炎、角膜炎、及び涙嚢炎；ミコバクテリウム・アビウム(*Mycobacterium avium*)、又はミコバクテリウム・イントラセルラル(*Mycobacterium intracellulare*)による感染に関連した播種性*Mycobacterium avium complex* (MAC)疾患；

【0092】

カンピロバクテル・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)による感染に関連した胃腸炎；クリプトスポリジウム種(*Cryptosporidium spp.*)による感染に関連した腸プロトゾア；ビリダンス・ストレプトコッカス(*Viridans streptococci*)による感染に関連した腸プロトゾア；ビリダンス・ストレプトコッカス(*Viridans streptococci*)による感染に関連した腸プロトゾア；

10

20

30

40

50

idans streptococci)による感染に関連した歯原性感染症；ボルドテラ・ペルツシス (*Bordetella pertussis*)による感染に関連した持続性の咳；クロストリジウム・ペルFRINGENS (*Clostridium perfringens*)又はバクテロイデス種 (*Bacteroides spp.*)又はによる感染に関連したガス壊疽；並びにヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)又はクラミジア・プノモニア (*Chlamydia pneumoniae*)又はによる感染に関連したアテローム硬化症を含む。

【0093】

動物において治療又は予防されるバクテリア感染と原虫感染、及びそれらの感染に関連した疾患としては、これだけに制限されることなく：P.ハエム (*P. haem.*)、P.ムルトシダ (*P. multocida*)、マイコプラズマ・ボビス (*Mycoplasma bovis*)、又はボルドテラ種 (*Bordetella spp.*)による感染に関連したウシ呼吸器疾患；E.コリ (*E. coli*)又は原虫 (すなわち、コシダ (*coccida*)、クリプトスポリジア (*cryptosporidia*)、など)による感染に関連したウシ腸疾患；Staph.アウレウス (*Staph. Aureus*)、Strep.ウベリス (*Strep. Uberis*)、Strep.アガラクチア (*Strep. Agalactiae*)、Strep.ジスガラクチア (*Strep. dysgalactiae*)、クレブシエラ種 (*Klebsiella spp.*)、クリネバクテリウム (*Crynebacterium*)、又はエンテロコッカス種 (*Enterococcus spp.*)による感染に関連した乳牛乳腺炎；

10

20

【0094】

A.プロイロ (*A. pleuro.*)、P.ムルトシダ (*P. multocida*)、又はマイコプラズマ種 (*Mycoplasma spp.*)による感染に関連したブタ呼吸器疾患；E.コリ、ラウソニア・イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*)、サルモネラ (*Salmonella*)、又はセルプリナ・ヒオジシンテリア (*Serpulina hyodisinteriae*)による感染に関連したブタ腸疾患；フソバクテリウム種 (*Fusobacterium spp.*)による感染に関連したウシ腐蹄病；E.コリによる感染に関連したウシ子宮炎；フソバクテリウム・ネクロホルム (*Fusobacterium necrophorum*)又はバクテロイデス・ノドサス (*Bacteroides nodosus*)による感染に関連したウシ毛状いぼ (*hairy warts*)；

30

【0095】

モルキセラ・ボビス (*Morxella bovis*)による感染に関連したウシ伝染性結膜炎；原虫 (すなわち、ネオスポリウム (*neosporium*))による感染に関連したウシ流産；E.コリによる感染に関連したイヌとネコの尿道感染症；Staph.エピデルミジス (*Staph. epidermidis*)、Staph.インテルムジウス (*Staph. intermedius*)、コアグラゼ・ネグ (*coagulase neg.*)、Staph.又はP.ムルトシダ (*P. multocida*)による感染に関連したイヌとネコの皮膚及び柔組織感染症；並びにアルカリゲネス種 (*Alcaligenes spp.*)、バクテロイデス種 (*Bacteroides spp.*)、クロストリジウム種 (*Clostridium spp.*)、エンテロバクター種 (*Enterobacter spp.*)、真正細菌 (*Eubacterium*)、ペプトストレプトコッカス (*Peptostreptococcus*)、ポルフィロモナス (*Porphyromonas*)、又はプレボテラ (*Prevotella*)による感染に関連したイヌとネコの歯及び口の感染症を含む。

40

【0096】

本発明の化合物及び調製物によって治療できるその他の疾病としてはマラリアとアテローム硬化症があげられる。本発明の方法と組成物によって治療又は予防できるその他のバクテリア感染及び原虫感染及びそれらの感染に関連した疾患については、J. P. Sanford et al., 「The Sanford Guide to Antimi

50

icrobial Therapy」、26th Ed. (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996)を参照されたい。

【0097】

「有効量」という用語は、投与されたときに、哺乳動物におけるバクテリア感染症の発症を防止し、症状を軽減し、進行をストップし、又は排除するアジスロマイシンの量を意味する。

【0098】

「哺乳動物」という用語は、分類学的なクラスMammaliaの一員である個別動物を意味する。クラスMammaliaは、例えば、人間、サル、チンパンジー、ゴリラ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、イヌ、ネコ、マウス及びラット、を含む。

10

本発明では、好ましい哺乳動物は人間である。

【0099】

普通、アジスロマイシンは、体重1kgあたり1日約0.2mg(0.2mg/kg/日)～約200mg/kg/日の範囲の投与量で、単一投与又は分割投与(すなわち、1日あたり1～4回投与)で投与されるが、治療される対象の種、体重、及び状態、及び選ばれた特定の投与ルートによって変動は必然的に生ずる。好ましい投与量は、約2mg/kg/日～約50mg/kg/日である。

アジスロマイシンは、経口的に、又はアジスロマイシン投与のためのその他の公知の手段によって投与することができる。

【実施例】

20

【0100】

例示

本発明はさらに以下の実施例によって詳しく説明される。しかし、本発明はそこで記載される細部によって限定されないことは言うまでもない。

実施例 1

バルクのA型、G型、J型、M型、又はN型アジスロマイシンの湿式造粒

いろいろな型のバルク結晶アジスロマイシンから、水性及び非水性造粒液を用いて、湿式造粒が調製された。用いられたアジスロマイシン型はA型、G型、J型、M型及びN型であった。用いられた造粒液はエタノール95%(EtOH)、イソプロパノール(IPA)、及び水(H₂O)であった。

30

【0101】

3から5gの各バルク薬剤物質サンプルが、30立方センチメートル(cc)のボトルで、1/2"ブレードをもつ曲げた微小へらを用いて、可変速度ミニドリル・プレス(Micro-drill model 164C-7, Cameron Precision Engineering Co. Sonora, CA 95370)で造粒された。使用の前に、造粒している物質を十分に掃き、物質の一部がブレードの上部を超えてあふれることができるような角度にブレードが曲げられた。ブレードは垂直から約30°という角度に曲げられた。ブレードは、Niro SP-1高剪断グラニュレーター(Niro Inc., Columbia, MD)のインペラーの特性を手本にして曲げられた。液体は、ピペットで0.1から0.5mLまで小刻みに加えられ、2-3分、肉眼観察で適当な造粒が形成されるまで湿式混合された。全ての操作(run)で湿式造粒が形成されたが、造粒液として水を用いたものは、乾燥後、非水性の造粒液の場合ほどよくくっついていなかった。全てのサンプルは、強制熱気流ドライヤー内で16時間、40℃で一晩乾燥された。造粒を手で取り扱うのを肉眼で観察すると、水を用いた造粒は非水性の造粒に比べて軟らかく砕け易いことが認められた。この湿式造粒実験の結果は下の表1にまとめられている。

40

【0102】

【表 1】

表 1

操作番号	薬剤形態	造粒液	バッチ・サイズ	液体量 (%) *	顆粒の質
1	A	EtOH	3 g	0.5 mL (17%)	良好な顆粒
2	G	EtOH	3 g	0.5 mL (17%)	良好な顆粒
3	M	EtOH	3 g	0.5 mL (17%)	良好な顆粒
4	N	EtOH	3 g	0.5 mL (17%)	良好な顆粒
5	J	EtOH	5 g	1.0 mL (20%)	良好な顆粒
6	A	IPA	3 g	0.5 mL (17%)	良好な顆粒
7	G	IPA	3 g	0.5 mL (17%)	良好な顆粒
8	M	IPA	3 g	0.5 mL (17%)	良好な顆粒
9	N	IPA	3 g	0.5 mL (17%)	良好な顆粒
10	J	IPA	5 g	1.0 mL (20%)	良好な顆粒
11	A	H ₂ O	3 g	0.5 mL (17%)	劣悪な顆粒
12	G	H ₂ O	3 g	0.5 mL (17%)	劣悪な顆粒
13	M	H ₂ O	3 g	0.5 mL (17%)	劣悪な顆粒
14	N	H ₂ O	3 g	0.5 mL (17%)	劣悪な顆粒
15	J	H ₂ O	5 g	1.0 mL (20%)	並の顆粒

* 記されたパーセントは乾燥成分の量に対する液体の量である。

【0103】

EtOH、IPA、及びH₂Oによるアジスロマイシン薬剤の湿式造粒（A型、G型、J型、M型、及びN型）の走査電子顕微鏡（SEM）による検査が行われた。用いられた拡大率の範囲は50 - 1000×であった。4×5"ペーパー・フィルムで顕微鏡写真がとられた。造粒の質に肉眼でアクセスした結果が下の表1Aに示されている。

【0104】

10

20

30

【表 2】

表 1 A

操作	薬剤形態	用いた溶媒	細粒減少	表面変化
1	A	E t O H	あり	あり
2	G	E t O H	あり	あり
3	M	E t O H	あり	あり
4	N	E t O H	あり	あり
5	J	E t O H	あり	あり
6	A	I P A	あり	あり
7	G	I P A	あり	あり
8	M	I P A	あり	あり
9	N	I P A	あり	あり
10	J	I P A	あり	あり
11	A	H ₂ O	N/S	N/S
12	G	H ₂ O	N/S	N/S
13	M	H ₂ O	N/S	N/S
14	N	H ₂ O	N/S	N/S
15	J	H ₂ O	N/S	N/S

N/S=有意でない

10

20

【0105】

SEMの結果は、95% E t O HとI P Aを用いて5つの薬剤物質の型全てで良い造粒が形成されることを確認した。薬剤物質結晶の表面は溶解して、顆粒を形成するのを助ける結合剤として作用したように思われた。表面の外観は、顆粒上に薄く広がったコーティングのそれに似ていた。同様に、微粉は、「そのままの」状態で見られる量に比べて減少していた。理論には拘束されないが、溶媒が細粒を溶解したと考えられる。

30

【0106】

水も、湿っている間は、薬剤物質の5つの型全てで良い造粒を形成するようには見えなかったが、顆粒を乾燥させた後では非常に砕け易い傾向があり、結合の弱さが感じられた。J型は、他の型に比べて少し良い質の顆粒を形成したが、これは多分、他の型よりも高いパーセンテージの水が加えられたためであろう。水で過剰に湿らせると乾燥したときに砕けにくい顆粒ができるように思われるが、それでも非水性造粒液を用いて得られる顆粒に比べて質が劣る。SEMによる検査は、結晶が最初のバルクのとおり同様な外観であることを示した。細粒が減少したり表面が溶解したというはっきりした徴候は見られなかった。結合剤や付加的な賦形剤を用いないで、水だけをバルクのアジスロマイシンの造粒液とすることは拙劣な選択であるように思われた。

40

【0107】

実施例 2

バルクのF型アジスロマイシンの湿式造粒

水性及び非水性の造粒液を用いて、バルクの結晶、二水和物ではないF型アジスロマイシンからウェット・造粒が調製された。用いた造粒液は、95%エタノール、イソプロパノール、及び水であった。

【0108】

F型のバルク薬剤物質は、軟らかい塊を含んでいたもので、18メッシュ(1.0mm)の篩を通してから使用した。実施例1で述べたような、小規模造粒プロセスが、5gのバルク薬剤物質サンプルで用いられた。液体は、ピペットで0.1から1.0mLまで小刻

50

みに、肉眼観察で造粒が形成されるまで加えられ、その後3 - 5分間湿式混合された。3つの操作の全てでウェット・造粒が形成されたが、水による操作は非水性造粒液による操作よりもずっと顆粒ができにくかった。全てのサンプルが、40で16時間、一晚乾燥された。肉眼では、ロットは乾燥後くっついていることができず、結合の弱さが感じられた。2つの非水性造粒液による操作は～50%しか顆粒化しておらず、水を用いた操作はほんのわずかしかりん化しなかった。造粒の結果を下の表2にまとめ、顆粒密度を表2Aに示す。別に断らない限り、乾燥造粒の密度は、手作業で18メッシュ(1.0mm)の篩を通した後、Van Kel Tap Density Tester, Model 50-1200, Van Kel Industries, Edison, NJ, で2000タップして決定された。非水性造粒液を用いた場合だけが、バルク薬剤物質の密度からの変化を示した。

【0109】

【表3】

表2

操作	液体	バッチ・サイズ	液体量 (%)	乾燥顆粒の結果
1	EtOH	5 g	1.2 mL (24%)	劣悪、～50%顆粒
2	IPA	5 g	1.2 mL (24%)	劣悪、～50%顆粒
3	H ₂ O	5 g	1.2 mL (24%)	顆粒ほとんどなし、柔らかい、粉末状

【0110】

【表4】

表2A

種類	サンプル	そのまま		タップしたとき	
		Vol. (cc)	密度 (g/cc)	Vol. (cc)	密度 (g/cc)
バルク	9.0 g	31.0	0.290	20.5	0.439
EtOHで造粒 (操作1)	4.5 g	12.0	0.375	8.5	0.529
IPAで造粒 (操作2)	4.5 g	12.5	0.360	9.0	0.500
H ₂ Oで造粒 (操作3)	4.5 g	15.5	0.290	10.5	0.429

【0111】

造粒液を追加して、造粒がほとんど湿りすぎと見えるまで、そして単一の塊を形成しそうな限界まで、造粒が繰り返された。同じテストを行って、液体の量を増やすことによって造粒の高密度化が進むかどうかを決定した。調合プロセスは前に述べたものと同じであった。表2と2Bに示されているように、F型は、他の型のアジスロマイシンで作られる造粒(実施例1を見よ)に比べて同程度の質の顆粒を得るために著しく多くの造粒液を必要とした。

【0112】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 2 B

液体	バッチ・サイズ	液体量 (%)	顆粒の質
EtOH (操作 4)	5 g	1.5 mL (30%)	良好な顆粒 硬い
IPA (操作 5)	5 g	1.7 mL (34%)	良好な顆粒 硬い
H ₂ O (操作 6)	5 g	2.5 mL (50%)	並の顆粒 しかし軟らかい

10

【0113】

【表 6】

表 2 C

種類	サンプル	そのまま		タップしたとき	
		Vol. (cc)	密度 (g/cc)	Vol. (cc)	密度 (g/cc)
バルク	9.0 g	31.0	0.290	20.5	0.439
EtOHで造粒 (操作 4)	4.5 g	11.5	0.391	9.0	0.500
IPAで造粒 (操作 5)	4.5 g	12.0	0.360	9.0	0.500
H ₂ Oで造粒 (操作 6)	4.5 g	13.5	0.333	9.5	0.474

20

30

【0114】

次に、サンプルは手作業で18メッシュの篩を通され、密度が上の表2Cに示されているように決定された。篩を通す前と後で、乾燥したサンプルについて、評価をたすけるためにSEMがとられた。

【0115】

3つのバルク薬剤物質の乾燥造粒を2層の篩スタックに通して顆粒化の差異を定量化することを試みた。肉眼では、それらは全て同じように見えたが、取扱いでの所見から砕け易さは異なるように考えられた。直径が3"の篩スタックは、最上層の#18メッシュ(1000ミクロン)の篩と、それに続く#40メッシュ(425ミクロン)の篩と、一番下の収集パンから成っていた。約5gの各造粒が上の篩に置かれ、1分間手で端から端へおだやかに振られた。その後、2つの篩の各々とパンの造粒が秤量された。データは表2Dに示されている。水を造粒液として用いた操作番号6は、造粒が最も砕け易いことが分かった。篩分析(表2D)は、非水性液体の方が造粒液としては水よりも優れていることを示している。

40

【0116】

【表 7】

表 2 D

液体の種類	EtOH		IPA		H ₂ O	
	操作4	%	操作5	%	操作6	%
18メッシュ	2.80 g	58.1	2.35 g	48.5	0.80 g	16.9
40メッシュ	1.90 g	39.4	1.85 g	38.3	2.58 g	53.9
<40メッシュ	0.12 g	2.5	0.64 g	13.2	1.40 g	29.2

10

【0117】

バルク・ロットのF型アジスロマイシンの造粒とバルクのSEM検査が行われ、粒径、形及び形態的な差異が調べられた。用いた拡大率の範囲は50 - 1000×であった。顕微鏡写真が4×5”ポラロイド・フィルムに撮影された。操作4 - 6はSEMでは同じように見えた。形成された顆粒は非常に粗く、不規則な形をしており、サイズが大きくばらついていて、プレートが重なった形が多く見られた。水を用いて形成された顆粒は、非水性造粒液を用いて形成された顆粒と同様に見えた。理論には拘束されないが、非水性液体は細粒を溶解したり、その数を減少させたと考えられる。

20

【0118】

実施例 3二水和物ではないアジスロマイシン製剤の湿式造粒

水性及び非水性造粒液を用いて薬剤添加率58%～83%で結晶、二水和物ではないアジスロマイシンの製剤から湿式造粒が調製された。

【0119】

アジスロマイシン製剤は、いろいろな異なる型の薬剤物質、薬剤添加率、希釈剤、結合剤、崩壊剤、及び造粒液を用いた。希釈剤は、不溶微結晶セルロース(Avicel PH 102, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA)、無水二塩基性リン酸カルシウム、及び可溶の無水物又は水和物ラクトースなどであった。結合剤は、ヒドロキシプロピル・セルロース(Klucel EF and EXF, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE)、ゼラチン化澱粉(Starch 1500, Colorcon, West Point, PA)、及びポビドン(PVP, Plasdone C-30, International Specialty Products, Wayne, N.J.)などであった。崩壊剤は、クロスカルメロース・ナトリウム(Ac-Di-Sol, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA)、澱粉グリコール酸ナトリウム(ExploTab, Penwest Pharmaceuticals Co., Cedar Rapids, IA)、及び架橋PVP(PVP-XL, International Specialty Products, Wayne, N.J.)などであった。使用した造粒液は、水、エタノール95%、イソプロパノール、及びそれらの混合物であった。全ての製剤は、2%ステアリン酸マグネシウム：ラウリル硫酸ナトリウム(9:1)を滑剤として顆粒外に付加された。製剤の組成は表3に示されている。

30

40

【0120】

【表 8】

表 3

操作	薬剤 (添加率)	希釈剤 (%)	結合剤 5%	崩壊剤 5%	造粒液体 (%付加) *
1	G (83%)	Avicel PH102 (10%)	なし	Ac-Di-Sol	IPA:H ₂ O (80:20) (17%)
2	G (58%)	ラクトース 無水物 (30%)	PVP C-30	Explotab	H ₂ O (13%)
3	M (58%)	リン酸 ニカルシウム (30%)	Klucel EF	Ac-Di-Sol	H ₂ O (30%)
4	M (58%)	Avicel PH102 (30%)	Starch 1500	Explotab	H ₂ O (14%)
5	N (83%)	ラクトース 無水物 (10%)	なし	Explotab	EtOH: H ₂ O (50:50) (15%)
6	N (58%)	リン酸 ニカルシウム (30%)	Klucel EF	Ac-Di-Sol (顆粒外)	H ₂ O (13%)
7	F (58%)	リン酸 ニカルシウム (30%)	Klucel EF	Ac-Di-Sol	H ₂ O (35%)
8	F (58%)	ラクトース 無水物 (30%)	Starch 1500	PVP-XL	EtOH: H ₂ O (20:80) (22%)
9	F (58%)	Avicel PH102 (30%)	Klucel EF	Ac-Di-Sol	EtOH: H ₂ O (50:50) (30%)
10	F (58%)	リン酸 ニカルシウム (30%)	PVP C-30	PVP-XL	H ₂ O (17%)
11	J (60%)	リン酸 ニカルシウム (28%)	PVP C-30	Ac-Di-Sol	EtOH (13.3%)
12	J (60%)	リン酸 ニカルシウム (28%)	PVP C-30	Ac-Di-Sol	H ₂ O (30.6%)
13	J (60%)	ラクトース 水和物 (28%)	Klucel EXF	Ac-Di-Sol	EtOH (15.5%)
14	J (60%)	ラクトース 水和物 (28%)	Klucel EXF	Ac-Di-Sol	H ₂ O (37.5%)

*記されたパーセントは、乾燥成分の量に対する液体体積 (volume) 量である。

【0121】

実施例 1 で述べたような小規模プロセスを用いて製剤を顆粒化した。各操作で 10 g ロットを作るための成分 (滑剤を除く) が、5 分間 Turbula Shaker-Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland) で予備混合された。この混合物が実施例 1 のように、

10

20

30

40

50

造粒された。液体は、ピペットで0.1から1.0 mLまで小刻みに加えられ、造粒が形成されるまで、2.5 - 6分間混合された。全てのサンプルが、40 で16時間、一晚乾燥された。高密度化の量は製剤で用いられた賦形剤によって異なっていた。データは表3Aに示されている。F型の造粒では(操作7 - 10)、バルクのF型に比べてほとんど高密度化は認められなかった。これらの4つの造粒操作では、質が良くなかったので錠剤は作られなかった。操作3で、M型で用いられた賦形剤と造粒液は良い造粒を生じたが、同じ調合がF型では良い造粒を生じなかった(操作7)。

【0122】

【表9】

10

表3A

操作	サンプルの種類	薬剤形態	そのままの密度 (g/cc)	タップした密度 (g/cc)
	バルク薬剤	G	0.290	0.450
1	造粒	G	0.429	0.545
2	造粒	G	0.450	0.562
	バルク薬剤	M	0.391	0.514
3	造粒	M	0.500	0.600
4	造粒	M	0.360	0.474
	バルク薬剤	N	0.450	0.600
5	造粒	N	0.500	0.643
6	造粒	N	0.562	0.692
	バルク薬剤	F	0.290	0.439
7	造粒	F	0.346	0.500
8	造粒	F	0.265	0.409
9	造粒	F	0.310	0.450
10	造粒	F	0.375	0.500
	バルク薬剤	J	0.377	0.649
11	造粒	J	0.500	0.694
12	造粒	J	0.375	0.529
13	造粒	J	0.410	0.529
14	造粒	J	0.333	0.450

20

30

【0123】

造粒は、シングル・ステーション錠剤プレス(Manesty F-Press, Liverpool, United Kingdom)で、13/32"標準ラウンドコンカブ(SRC)工具によって圧縮された。薬剤添加率58%の製剤を用いた~250mg Aの薬剤の錠剤重量は431mgであった。テストのためには全ての錠剤ロットが同じサイズと重量であることが望ましかった。製剤が83%の添加率である場合、431mgの錠剤は~358mg Aの薬剤を含む。操作7-10を除き、各造粒で10~15錠の錠剤が、少量の顆粒しか得られないので手動でF-Pressを操作して作られた。錠剤硬度のテストは、Dr. Schleuniger model 6D錠剤試験機(Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland)を用いて行われた。操作5(添加率83%)を除く全ての操作で、~11kP以上の硬度値が得られたが、操作5では最大硬度が~7kPであった。錠剤崩壊時間は、

40

50

37 の水中で決定された (Erweka ZT72 崩壊錠剤試験機、Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany)。J型について、錠剤の碎け易さがテストされた。表3はテスト・データを示している。

【0124】

【表10】

表3B

操作	薬剤形態	平均錠剤重量 (mg) (n=10)	平均錠剤硬度 (kP) (n=3)	平均錠剤崩壊 時間(分) (n=3)	碎け易さ (%減少) (n=10)
1	G	433.8	12.6	3.5	ND
2	G	430.5	18.1	20.3	ND
3	M	423.0	13.2	13.1	ND
4	M	435.0	11.4	2.0	ND
5	N	437.4	6.6	5.0	ND
6	N	438.9	13.3	18.2	ND
7	F	NR	NR	NR	ND
8	F	NR	NR	NR	ND
9	F	NR	NR	NR	ND
10	F	NR	NR	NR	ND
11	J	420.2	12.3	ND	0.32
12	J	421.7	12.2	ND	0.43
13	J	425.4	12.0	ND	0.20
14	J	418.5	11.9	ND	0.39

NR=操作せず、劣悪な造粒の質

ND=測定せず

10

20

30

【0125】

いくつかの造粒は、#0ゼラチン・カプセル殻に431mgという標的造粒重量を目指して手で充填された。カプセルがいっぱいになるかどうかは造粒密度に依存した。カプセル崩壊時間が37の水中で決定された(Erweka ZT72 崩壊錠剤試験機、Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany)。カプセル・データは表3Cに示されている。

【0126】

【表 1 1】

表 3 C

操作	薬剤 形態	平均カプセル重量 (mg) (n=2)	平均カプセル崩壊時間 (分、n=2)
1	G	434.2	2.0
2	G	434.4	2.8
3	M	434.5	2.4
4	M	436.7	2.0
5	N	435.1	2.6
6	N	435.4	3.0

10

【0127】

実施例 4

他の二水和物ではないアジスロマイシン製剤の湿式造粒

結晶、二水和物ではないG型、M型、及びN型アジスロマイシンの薬剤添加率58%での、水を用いた他の製剤から湿式造粒が調製された。この場合の製剤は、58.2%のアジスロマイシン、結合剤としての6%のゼラチン化澱粉 (Starch 1500, Colorcon, West Point, PA)、充填剤としての30.9%の無水リン酸ニカルシウム、崩壊剤としての2%のクロスカルメロース・ナトリウム (Ac-Di-Sol, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA)、及び滑剤としての2.9%ステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウム (SLS) (9:1)であった。

20

【0128】

成分は(滑剤を除いて)秤量され、Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland)で一緒にして30分間混合された。乾燥混合物は、JT Fitzmill (0.027"スクリーン、前向き刃、高速)で塊がこわされた。塊がこわされた乾燥混合物はミキサーに戻されてさらに30分間混合された。

30

【0129】

Hobartミキサー (Hobart Corporation, Troy, OH)を用いて、約90mLの水が乾燥混合物に加えられ(~300gのバッチ・サイズ)、混合されて湿った塊にされた。湿った塊はオーブンで一晩、50で乾燥された。乾燥された造粒は、次に粉碎され (Fitzmill JT, 0.093"スクリーン、前向き刃、中速)、再び15分間混合された。滑剤が造粒に加えられ、5分間混合された。

【0130】

完成した造粒は、シングル・ステーション錠剤プレス (Manesty F-Press, Liverpool, United Kingdom)で、0.262" x 0.531"カプセル形ツールによって圧縮された。目標の錠剤重量は450mgであり、10個の錠剤について硬度(kPスケール)と砕け易さ(100回転/4分)がテストされた。Schleuniger Tablet Hardness Tester (Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland)とVanderkamp Friabulator Tablet Tester (Vankel, Cary, NC)を用いて錠剤がテストされた。造粒と錠剤のデータは表4に示されている。

40

【0131】

【表 1 2】

表 4

操作	薬剤 形態	造粒			錠剤	
		そのままの密度 (g/cc)	タップされた密度 (g/cc)	平均錠剤 重量mg (%CV)	平均錠剤 硬度kP (%CV)	錠剤の 碎け易さ (%)
1	N	0.513	0.741	440.6 (2.92% n=10)	9.5 (13.9% n=10)	0.19 (n=10)
2	G	0.478	0.676	458.0 (1.46% n=10)	13.5 (6.2% n=10)	0.20 (n=10)
3	M	0.508	0.719	441.5 (1.49% n=10)	9.8 (6.1% n=10)	0.61 (n=10)

10

【0132】

次に、錠剤はパン・コーター（モデルHCT-30, Vector Corporation, Marion, IA）を用いて皮膜がコーティングされた。コーティング懸濁液は20%固体水性ピンクOpadry II (Colorcon, West Point, PA) コーティング懸濁液として調製された。コーティング条件は入口温度60、出口温度40、スプレー流量5-7mL/分、パン・スピード22rpm、そして噴霧量1.5kg/cm²であった。

20

【0133】

実施例 5

M型アジスロマイシンの製剤の湿式造粒

水性及び非水性造粒液を用いて薬剤添加率30%~60%で結晶、二水和物ではないM型アジスロマイシンの製剤から湿式造粒が調製された。

30

【0134】

これらの製剤では、希釈剤は二塩基性リン酸カルシウムであった。製剤は、結合剤として5%ポビドン(PVP, Plasdone C-30, International Specialty Products, Wayne, NJ)を含んでいた。製剤はまた、崩壊剤としてクロスカルメロース・ナトリウム(Ac-Di-Sol, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA)を含んでいた。造粒液は水又はエタノール95%であった。全ての製剤は、2%のステアリン酸マグネシウム：ラウリル硫酸ナトリウム(9:1)が滑剤として顆粒外に加えられていた。製剤の組成は表5に示されている。

【0135】

40

【表 1 3】

表 5

薬剤添加率	希釈剤	造粒液*
60%	28%リン酸二カルシウム	15.3%EtOH
60%	28%リン酸二カルシウム	30.6%H ₂ O
45%	43%リン酸二カルシウム	13.3%EtOH
45%	43%リン酸二カルシウム	40.8%H ₂ O
30%	58%リン酸二カルシウム	13.3%EtOH
30%	58%リン酸二カルシウム	40.8%H ₂ O

*記されたパーセントは乾燥成分量に対する液体体積量である。

10

【0136】

実施例1で述べたような小規模プロセスを用いて製剤を10gロットで顆粒化した。液体は、ピペットで0.1から1.0mLまで小刻みに加えられ、造粒が形成されるまで、2-5分間混合された。全てのサンプルが、40で16時間、強制熱気流オープンで一晩乾燥され、手作業で18メッシュ(1.0mm)スクリーンの篩に通された。造粒の密度が表5Aに示されている。

20

【0137】

【表 1 4】

表 5 A

薬剤添加率	量 (g)	用いた液体	そのままの密度 (g/cc)	タップした密度 (g/cc)	顆粒の質
60%	9.8	EtOH	0.429	0.602	良好、硬い
60%	9.8	H ₂ O	0.392	0.532	並、軟らかい
45%	9.8	EtOH	0.529	0.752	良好、硬い
45%	9.8	H ₂ O	0.392	0.562	並、軟らかい
30%	9.8	EtOH	0.645	0.901	良好、硬い
30%	9.8	H ₂ O	0.429	0.621	並、軟らかい

30

【0138】

造粒に滑剤が加えられ、15個の錠剤が各操作で圧縮形成され、実施例3で述べたように硬度と崩壊時間がテストされた。417mgの錠剤で、薬剤添加率がそれぞれ、60%、45%、及び30%では、薬剤量は約250mgA、約188mgA及び約125mgAであった。

40

【0139】

錠剤の碎け易さテスト(100回転/4分)がVanderkamp Friabulator Tablet Tester (Vankel, Cary, NC)を用いて行われた。データは表5Bに示されている。

【0140】

【表 15】

表 5 B

薬剤 添加率	用いた 液体	平均錠剤重量 (mg) (n=10)	平均錠剤硬度 (kP、n=3)	錠剤の砕け易さ 減少% (n=10)
60%	EtOH	420.4	12.7	0.28
60%	H ₂ O	421.3	13.2	0.30
45%	EtOH	424.3	11.7	0.38
45%	H ₂ O	419.4	12.2	0.20
30%	EtOH	420.2	13.2	0.28
30%	H ₂ O	426.3	13.2	0.25

10

【0141】

実施例 6

F型アジスロマイシンの製剤の湿式造粒

水性及び非水性造粒液を用いて薬剤添加率58%で結晶、二水和物ではないF型アジスロマイシンの製剤から湿式造粒が調製された。本実施例の各製剤は、希釈剤として25%のラクトースを含み、2つの結合剤、具体的には乾燥混合物で加えられた10%スクロース(American Sugar Refining Co., Domino Foods, Baltimore, MD)と造粒液によって加えられたポビドン(PVP, Plasdone C-30, International Specialty Products, Wayne, NJ)、を含んでいた。PVPは、3つの造粒液、すなわち、水、95%エタノール、及び50:50エタノール水混合物、の各に溶解された(10%w/v)。全ての製剤は、顆粒外の崩壊剤として、5%クロスカルメロース・ナトリウム(Ac-Di-Sol, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA)、そして顆粒外滑剤として2%のステアリン酸マグネシウム：ラウリル硫酸ナトリウム(9:1)を含んでいた。

20

30

【0142】

実施例1で述べたような小規模プロセスを用いて製剤を顆粒化した。造粒液は、ピペットで0.1から1.0mLまでの小刻みで加えられ、9.3gの乾燥混合物と造粒が形成されるまで、3-6分間混合された。エタノール、水、50:50エタノール：水混合物によるPVP造粒液で、それぞれ、30, 27, 及び29%という造粒量が用いられた。使用した液体の量は2.5-3mLであった。したがって、最終バッチ・サイズ10gでは、溶液で加えられる固体(PVP)の量は約0.25から0.3%であった。全てのサンプルは、一晚、40で16時間乾燥され、手作業で16メッシュ(1.2mm)の篩に通された。造粒の密度は表6に示されている。

40

【0143】

【表 16】

表 6

操作	サンプルの種類	そのままの 密度 (g/cc)	タップした 密度 (g/cc)
	バルク薬剤	0.290	0.439
1	EtOHで造粒	0.409	0.563
2	H ₂ Oで造粒	0.321	0.429
3	EtOH:H ₂ O (50:50)で造粒	0.346	0.474

10

【0144】

実施例 3 で述べたように、造粒が圧縮されて 10 個の錠剤が作られ、硬度と崩壊時間がテストされた。431 mg の錠剤では、薬剤添加率 58% で薬剤の量は約 250 mg A であった。テスト・データは表 6 A に示されている。

【0145】

【表 17】

20

表 6 A

操作	平均錠剤重量 (mg) (n=10)	平均錠剤硬度 (kP) (n=3)	平均錠剤崩壊時間 (分) (n=3)
1	434.7	12.8	13.3
2	436.9	12.5	5.3
3	437.5	13.6	8.8

30

【0146】

実施例 7

F 型アジスロマイシンの製剤の湿式造粒

水性及び非水性造粒液を用いて薬剤添加率 40% 及び 58% で結晶、二水和物ではない F 型アジスロマイシンの別の製剤から湿式造粒が調製された。選ばれた希釈剤はラクトース水和物 (Foremost Farms USA, Rothchild, WI) と無水リン酸ニカルシウムであった。結合剤はヒドロキシプロピル・セルロース (Klucel EXF, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) 又はポビドン (PVP, Plasdone C-30, International Specialty Products, Wayne, NJ) であった。結合剤は、造粒液で造粒する前に、混合物に乾燥した状態で加えられた。崩壊剤は、クロスカルメロース・ナトリウム (Ac-Di-Sol, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) 又はクロスポビドン (PVP-XL, International Specialty Products, Wayne, NJ) であった。造粒液は、水、エタノール、及びそれらの 50:50 混合物であった。全ての製剤は、2% のステアリン酸マグネシウム:ラウリル硫酸ナトリウム (9:1) が打錠の前に滑剤として顆粒外に加えられた。製剤の組成は表 7 に示されている。

40

【0147】

【表 18】

表 7

操作	薬剤 添加率	希釈剤 29~48%	結合剤 5%	崩壊剤 5%	液体 (%)
1	58%	30% ラクトース、水和物	PVP (G-30)	Ac-Di-Sol	EtOH (23%)
2	58%	30% ラクトース、水和物	PVP (G-30)	Ac-Di-Sol	EtOH:H ₂ O (50:50) (30%)
3	58%*	29% ラクトース、水和物	Klucel EXF	Ac-Di-Sol	H ₂ O (40%)
4	58%*	29% リン酸ニカルシウム	Klucel EXF	Ac-Di-Sol	H ₂ O (50%)
5	40%	48% リン酸ニカルシウム	PVP (G-30)	PVP-XL	H ₂ O (30%)

* 1%ラウリル硫酸ナトリウムがバルク薬剤に予めブレンドされた。

10

20

【0148】

実施例1で述べたような小規模プロセスを用いて製剤を顆粒化して、10gロットを作った。各製剤は、5分間Turbula Shaker-Mixer(Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland)で予備混合された。この混合物が実施例1のように、造粒された。液体は、ピペットで0.1から1.0mLまでの小刻みで加えられ、造粒が形成されるまで、4-8分間混合された。全てのサンプルが、40で16時間、一晚乾燥され、その後手作業で16メッシュ(1.2mm)の篩を通された。次に、造粒の密度がバルク薬剤と及び互いに比較された。高密度化の量は製剤で用いられた成分によって異なっていた。このデータは表7Aに示されている。

30

【0149】

【表 19】

表 7 A

操作	サンプルの種類	そのままの 密度 (g/cc)	タップした 密度 (g/cc)
	バルク薬剤	0.290	0.439
1	EtOHで造粒	0.391	0.562
2	EtOH:H ₂ O (50:50)で 造粒	0.281	0.409
3	H ₂ Oで造粒	0.281	0.391
4	H ₂ Oで造粒	0.310	0.429
5	H ₂ Oで造粒*	0.409	0.562

*注：薬剤添加率40%

40

【0150】

実施例3で述べたように、造粒が圧縮されて10個の錠剤が作られ、硬度と崩壊時間が

50

テストされた。431 mgの錠剤では、薬剤添加率58%及び40%では薬剤の量は、それぞれ、約250 mg A及び約172 mg Aであった。テスト・データは表7 Bに示されている。

【0151】

【表20】

表7 B

操作	平均錠剤重量 (mg) (n=10)	平均錠剤硬度 (kP) (n=3)	平均錠剤崩壊時間 (分) (n=3)
1	439.5	10.6	7.1
2	437.2	13.4	7.0
3	435.0	11.7	9.3
4	435.0	11.3	8.0
5	438.0	10.6	4.1

10

【0152】

実施例 8

B型アジスロマイシンの湿式造粒

二水和物ではないB型アジスロマイシンから高剪断造粒装置でいろいろな造粒量の水を用いて湿式造粒が調製された。4つの製剤は、各々、58.2%のB型アジスロマイシン、結合剤として6%のゼラチン化澱粉(Starch 1500, Colorcon, West Point, PA)、希釈剤として30.9%の無水二塩基性リン酸カルシウム、崩壊剤として2%のクロスカルメロース・ナトリウム(Ac-Di-Sol, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA)、そして滑剤として2.9%のステアリン酸マグネシウム：ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)(9:1)を含んでいた。

20

30

【0153】

各3375 gの製剤で、アジスロマイシンと澱粉がP-Kブレンダー(Patterson-Kelley Co., East Stroudsburg, PA)で混合された。次に、この混合物はJT Fitz Mill(The Fitzpatrick Co., Ermhurst, IL)で#0プレート(0.033")を用いて、前向きハンマーにより高速で粉碎された(パート1)。次に、二塩基性リン酸カルシウムとクロスカルメロース・ナトリウムがP-Kブレンダーで混合された(パート2)。造粒は、Niro-Fielder High Shear Granulator(Niro Inc., Columbia, MD)で生成された。混合は1分間、300 rpmのインペラーだけで混合された。次に、4つの製剤の各々に、22から37%までにわたるいろいろな量の水が加えられ、2分間300 rpmで混合された。次に、チョッパーを低速で2分間、次の高速で40秒間動作させた。その後造粒が排出された。乾燥設備(トレー・ドライヤー又は流動床)の研究のために、湿った塊が2つに等分され、50で乾燥された。乾燥された造粒にステアリン酸マグネシウムが加えられ、P-Kブレンダーで5分間混合された。錠剤は、Kilian回転錠剤プレス(Kilian-IMA, Koln, Germany)で13/32"標準ラウンド・コンカ-ブ(SRC)打錠ツールを用いて作られた。平均錠剤重量は451 mgで、平均錠剤厚さは0.200"であった。錠剤の硬度テストは、Dr. Schleuniger model 6D錠剤試験機(Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland)を用いて行われた。各操作からの6個の錠剤が、Erweka Disin

40

50

tegration Tablet Tester (Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany) を用いて崩壊時間がテストされた。造粒及び錠剤のデータは表 8 に示されている。

【0154】

【表 21】

表 8

操作	造粒				錠剤	
	%水	乾燥方法	そのままの密度 (g/cc)	タップした密度 (g/cc)	平均錠剤硬度 (kP)	平均錠剤崩壊時間 (分、n=6)
1	29.6%	トレー乾燥	0.578	0.769	9.8	23.2
2	29.6%	流動床	0.578	0.769	9.8	31.2
3	22.2%	トレー乾燥	0.599	0.752	9.6	29.0
4	22.2%	流動床	0.613	0.752	7.6	46.5
5	37.1%	トレー乾燥	0.599	0.752	12.7	28.5
6	26.9%	トレー乾燥	0.578	0.699	11.5	32.0
7	26.9%	流動床	0.613	0.752	9.7	54.0

【0155】

実施例 9

アジスロマイシン溶解度テスト

アジスロマイシンのいくつかの異なる型について、湿式造粒プロセスで用いられる典型的な液体における平衡溶解度が次のように評価された。

【0156】

A 型、F 型、G 型、J 型、M 型、及び N 型アジスロマイシンの平衡溶解度が、水、イソプロパノール (IPA)、及び 95% エタノール (EtOH) 及び 67% 及び 33% アルコールの水/アルコール混合物で決定された。過剰なアジスロマイシンが固体としてそれぞれのテスト液体に加えられ、Labquake Rotating Mixer (登録商標) を毎分 7 回転 (7 RPM) で用いて回転で混合された。各条件で、重複サンプルが調べられた。飽和を達成するために過剰な薬剤物質が加えられた。飽和に達した後、サンプルは、24 時と 48 時をサンプリング・インターバルとして 48 時間回転させた。A 型アジスロマイシンは、48 時間を超える平衡を確かめるために、7 日間平衡溶解度分析についても準備された。各サンプリング・インターバルでサンプルのほぼ半分 (1 mL) がポリエチレン微小遠心分離チューブに移され、Eppendorf Centrifuge Model # 5403 を用いて、15,000 RPM で 20 分間、遠心分離された。遠心分離の後、液体層をピペットで取り、0.04 M 二塩基性リン酸カリウム (pH = 8) : アセトニトリル (4 : 6) で希釈された。希釈は、ピーク部分が標準の直線範囲に入るようになるまで行われた (0.15 から 1.5 mg A/mL)。サンプルは HPLC (HP-1100 system, Agilent Technologies, Wilmington, DE) によって、210 nm での UV 検出によって調べられた。サンプル・データは、A 型アジスロマイシンに基づいて標準曲線に対する直線回帰によって計算された。

10

20

30

40

50

アジスロマイシンのいろいろな型についての平衡溶解度の結果は次の通りである。

【0157】

A型の溶解度、単位mg A/mL、24時間目、は、次の通りであった；水では0.10，水中v/vでEtOH33%では1.30，水中v/vでEtOH67%では27.48，純(neat)EtOH100%では219.74，水中v/vでIPA33%では5.50，水中v/vでIPA67%では68.71，そして純IPA100%では291.91。

【0158】

A型の溶解度、単位mg A/mL、48時間目、は、次の通りであった；水では0.14，水中v/vでEtOH33%では1.23，水中v/vでEtOH67%では27.25，純(neat)EtOH100%では211.59，水中v/vでIPA33%では5.25，水中v/vでIPA67%では67.70，そして純IPA100%では280.91。

【0159】

A型の溶解度、単位mg A/mL、7日目、は、次の通りであった；水では0.11，水中v/vでEtOH33%では1.27，水中v/vでEtOH67%では27.02，純(neat)EtOH100%では214.76，水中v/vでIPA33%では5.25，水中v/vでIPA67%では66.63，そして純IPA100%では286.45。

【0160】

F型の溶解度、単位mg A/mL、24時間目、は、次の通りであった；水では0.19，水中v/vでEtOH33%では0.98，水中v/vでEtOH67%では27.86，純(neat)EtOH100%では228.34，水中v/vでIPA33%では10.04，水中v/vでIPA67%では94.09，そして純IPA100%では367.02。

【0161】

F型の溶解度、単位mg A/mL、48時間目、は、次の通りであった；水では0.21，水中v/vでEtOH33%では1.06，水中v/vでEtOH67%では27.56，純(neat)EtOH100%では229.87，水中v/vでIPA33%では9.41，水中v/vでIPA67%では79.90，そして純IPA100%では362.64。

【0162】

G型の溶解度、単位mg A/mL、24時間目、は、次の通りであった；水では0.21，水中v/vでEtOH33%では0.94，水中v/vでEtOH67%では27.52，純(neat)EtOH100%では221.46，水中v/vでIPA33%では8.29，水中v/vでIPA67%では88.74，そして純IPA100%では313.04。

【0163】

G型の溶解度、単位mg A/mL、48時間目、は、次の通りであった；水では0.23，水中v/vでEtOH33%では1.05，水中v/vでEtOH67%では27.03，純(neat)EtOH100%では221.49，水中v/vでIPA33%では6.87，水中v/vでIPA67%では79.85，そして純IPA100%では311.38。

【0164】

J型の溶解度、単位mg A/mL、24時間目、は、次の通りであった；水では0.18，水中v/vでEtOH33%では0.95，水中v/vでEtOH67%では27.15，純(neat)EtOH100%では224.77，水中v/vでIPA33%では9.81，水中v/vでIPA67%では113.05，そして純IPA100%では315.94。

【0165】

10

20

30

40

50

J型の溶解度、単位mg A / mL、48時間目、は、次の通りであった；水では0.22，水中v / vでEtOH33%では0.99，水中v / vでEtOH67%では26.30，純(neat)EtOH100%では208.99，水中v / vでIPA33%では9.40，水中v / vでIPA67%では106.51，そして純IPA100%では295.88。

【0166】

M型の溶解度、単位mg A / mL、24時間目、は、次の通りであった；水では0.22，水中v / vでEtOH33%では0.97，水中v / vでEtOH67%では25.86，純(neat)EtOH100%では211.38，水中v / vでIPA33%では8.56，水中v / vでIPA67%では110.67，そして純IPA100%では233.39。

10

【0167】

M型の溶解度、単位mg A / mL、48時間目、は、次の通りであった；水では0.21，水中v / vでEtOH33%では1.10，水中v / vでEtOH67%では27.00，純(neat)EtOH100%では222.38，水中v / vでIPA33%では8.92，水中v / vでIPA67%では82.95，そして純IPA100%では353.19。

【0168】

M型の溶解度、単位mg A / mL、72時間目、は、次の通りであった；水中v / vでIPA67%では71.35，そして純IPA100%では322.55。

20

【0169】

N型の溶解度、単位mg A / mL、24時間目、は、次の通りであった；水では0.20，水中v / vでEtOH33%では1.06，水中v / vでEtOH67%では27.33，純(neat)EtOH100%では228.14，水中v / vでIPA33%では9.23，水中v / vでIPA67%では113.08，そして純IPA100%では334.22。

【0170】

N型の溶解度、単位mg A / mL、48時間目、は、次の通りであった；水では0.24，水中v / vでEtOH33%では1.11，水中v / vでEtOH67%では27.20，純(neat)EtOH100%では225.78，水中v / vでIPA33%では7.36，水中v / vでIPA67%では106.48，そして純IPA100%では322.91。

30

【0171】

アジスロマイシンのいろいろな型の溶解度は、A型(二水和物)を除いて、全体としてほぼ同程度であったが、A型は、純水ではほぼ半分の溶解度を示し、イソプロパノール溶液では他の全ての型と比較して低い溶解度を示した。エタノールでは、全ての型のアジスロマイシンが同様な溶解度を有するよう見えた。全ての場合に、エタノールに比べて親油的なイソプロパノールの方がエタノールよりも良い溶媒/共溶媒(cosolvent)であった。

【 国際調査報告 】

		International Application No PCT/IB 02/05338
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/16 A61K31/7048		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 474 768 A (BRIGHT GENE M) 2 October 1984 (1984-10-02) cited in the application column 1, line 61 - column 2, line 20 -----	1-4,6-8, 10-12,15
Y	WO 01/000640 A (LUDESCHER JOHANNES ;GARCIA RAFAEL (ES); BIOCHEMIE SA (ES); DIAGO J) 4 January 2001 (2001-01-04) page 7, line 29 - line 35 claims 1-17 -----	1-3,6,7, 10,11,15
Y	EP 0 984 020 A (APOTEX INC) 8 March 2000 (2000-03-08) page 3, line 17 - line 50 -----	1-3,6,7, 10,11,15
-/--		
<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. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 7 August 2003		Date of mailing of the international search report 28.01.2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 02/05338

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02/094843 A (LI ZHENG JANE ;PFIZER PROD INC (US); TRASK ANDREW VINCENT (US)) 28 November 2002 (2002-11-28) page 28 - page 29; example 14 claim 1 -----	1-13,15
Y	WO 95/30422 A (PFIZER ;CURATOLO WILLIAM J (US); FRIEDMAN HYLAR L (US); KORSMEYER) 16 November 1995 (1995-11-16) page 80, line 29 - line 33 page 81; table 31.1 -----	1-4,6-8, 10-12,15
Y	US 5 633 006 A (CATANIA JOSEPH S ET AL) 27 May 1997 (1997-05-27) column 7; example 1 -----	1-4,6-8, 10-12,15
Y	DE 197 06 978 A (POSANSKI ULRICH DR) 27 August 1998 (1998-08-27) column 5; example 3 -----	1-4,6-8, 10-12,15
Y	EP 0 679 400 A (PFIZER) 2 November 1995 (1995-11-02) page 6, line 35 - line 40 page 14 - page 15; example 8 -----	1-4,6-8, 10-12,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 02/05338

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. 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. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. 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. 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.:
1-13, partially claim 15

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/IB 02/05338

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: entirely claims 1-13, partially claim 15

A method of forming non-dihydrate azithromycin granules by wet granulation.

2. claims: entirely claim 14, partially claim 15

Granules of dihydrate azithromycin wherein the granules comprise 98% or more dihydrate azithromycin and 0-2%, total weight, of one or more pharmaceutically acceptable excipients.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 02/05338

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4474768	A	02-10-1984	AT 23343 T	15-11-1986
			AU 540056 B2	01-11-1984
			AU 1692383 A	26-01-1984
			CA 1202963 A1	08-04-1986
			CA 1202619 A2	01-04-1986
			CA 1202620 A2	01-04-1986
			CS 8305758 A2	15-08-1985
			DD 215787 A5	21-11-1984
			DE 3367395 D1	11-12-1986
			DK 332583 A ,B,	20-01-1984
			EG 16882 A	30-06-1989
			EP 0101186 A1	22-02-1984
			ES 8602838 A1	16-03-1986
			ES 8604250 A1	01-06-1986
			ES 8604251 A1	01-06-1986
			FI 832606 A	20-01-1984
			FI 864479 A ,B,	04-11-1986
			GR 77556 A1	24-09-1984
			HU 196426 B	28-11-1988
			IE 55365 B1	29-08-1990
			IL 69265 A	31-08-1986
			JP 1193292 A	03-08-1989
			KR 8500963 B1	02-07-1985
			NO 832616 A ,B,	20-01-1984
			NO 873836 A ,B,	20-01-1984
			NZ 204938 A	11-04-1986
			PH 18054 A	18-03-1985
			PL 243473 A1	30-07-1984
			PT 77062 A ,B	01-08-1983
			SU 1274626 A3	30-11-1986
			YU 133285 A1	28-02-1986
			YU 207583 A1	31-12-1985
			HU 196823 B	30-01-1989
			JP 1036834 B	02-08-1989
			JP 1554109 C	04-04-1990
			JP 59031794 A	20-02-1984
ZA 8305204 A	27-02-1985			

WO 0100640	A	04-01-2001	AU 5820400 A	31-01-2001
			WO 0100640 A1	04-01-2001
			EP 1189915 A1	27-03-2002
			HR 20010956 A1	31-08-2003
			JP 2003503417 T	28-01-2003

EP 0984020	A	08-03-2000	CA 2245398 A1	21-02-2000
			AT 221078 T	15-08-2002
			DE 69902212 D1	29-08-2002
			DE 69902212 T2	20-03-2003
			EP 0984020 A2	08-03-2000
			US 6245903 B1	12-06-2001

WO 02094843	A	28-11-2002	CA 2391659 A1	22-11-2002
			WO 02094843 A1	28-11-2002
			US 2003162730 A1	28-08-2003

WO 9530422	A	16-11-1995	AP 548 A	30-10-1996
			AT 209497 T	15-12-2001
			AU 680356 B2	24-07-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 02/05338

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9530422	A	AU 2113195 A	29-11-1995
		BG 63152 B1	31-05-2001
		BG 100960 A	29-08-1997
		BR 9501929 A	05-03-1996
		CA 2189658 A1	16-11-1995
		CN 1149831 A ,B	14-05-1997
		CZ 9603242 A3	15-04-1998
		DE 69524214 D1	10-01-2002
		DE 69524214 T2	23-05-2002
		DK 758244 T3	11-02-2002
		EP 0758244 A1	19-02-1997
		ES 2163504 T3	01-02-2002
		FI 964452 A	05-11-1996
		HR 950277 A1	31-10-1997
		HU 77530 A2	28-05-1998
		WO 9530422 A1	16-11-1995
		IL 113516 A	30-04-2001
		IL 131308 A	24-07-2001
		JP 2977907 B2	15-11-1999
		JP 9505609 T	03-06-1997
		KR 232297 B1	01-12-1999
		LV 11729 A	20-04-1997
		LV 11729 B	20-08-1997
		NO 964678 A	06-01-1997
		NZ 283160 A	28-07-1998
		OA 10320 A	07-10-1997
		PL 317106 A1	17-03-1997
		PT 758244 T	29-04-2002
		RO 114740 B1	30-07-1999
		RU 2130311 C1	20-05-1999
		SI 9520049 A	31-12-1997
		SK 143296 A3	08-07-1998
		TW 420616 B	01-02-2001
US 6068859 A	30-05-2000		
US 2002044965 A1	18-04-2002		
ZA 9503627 A	05-11-1996		
-----	-----	-----	-----
US 5633006	A	27-05-1997	
		AT 198421 T	15-01-2001
		AU 655892 B2	12-01-1995
		AU 4426193 A	28-04-1994
		CA 2101466 A1	31-01-1994
		CN 1083728 A ,B	16-03-1994
		CZ 9301518 A3	16-03-1994
		DE 69329810 D1	08-02-2001
		DE 69329810 T2	21-06-2001
		DK 582396 T3	09-04-2001
		EG 20385 A	28-02-1999
		EP 0582396 A1	09-02-1994
		ES 2153836 T3	16-03-2001
		FI 933404 A	31-01-1994
		GR 3035426 T3	31-05-2001
		HR 931049 A1	31-08-1997
		HU 64692 A2	28-02-1994
		IL 106451 A	05-04-1998
		JP 2685403 B2	03-12-1997
		JP 6206824 A	26-07-1994
		KR 242399 B1	02-03-2000
MX 9304577 A1	28-02-1994		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 02/05338

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5633006	A		NO 932736 A	31-01-1994
			NZ 248280 A	26-07-1995
			PL 299865 A1	07-02-1994
			PT 582396 T	30-04-2001
			RU 2126257 C1	20-02-1999
			SK 82193 A3	02-02-1994
			ZA 9305475 A	29-01-1995

DE 19706978	A	27-08-1998	DE 19706978 A1	27-08-1998
			AU 6092698 A	09-09-1998
			WO 9836732 A2	27-08-1998
			EP 0971691 A2	19-01-2000

EP 0679400	A	02-11-1995	US 5605889 A	25-02-1997
			AP 566 A	22-11-1996
			AT 183395 T	15-09-1999
			AU 709328 B2	26-08-1999
			AU 1771195 A	09-11-1995
			CA 2148071 A1	30-10-1995
			CN 1114879 A ,B	17-01-1996
			DE 69511451 D1	23-09-1999
			DE 69511451 T2	09-12-1999
			DK 679400 T3	06-12-1999
			EP 0679400 A1	02-11-1995
			ES 2136247 T3	16-11-1999
			FI 952060 A	30-10-1995
			GR 3031290 T3	31-12-1999
			HU 75244 A2	28-05-1997
			IL 113437 A	30-04-2001
			IL 126588 A	06-12-2000
			JP 7300420 A	14-11-1995
			LV 10918 A	20-12-1995
			LV 10918 B	20-06-1996
			NO 951630 A	30-10-1995
OA 10151 A	18-12-1996			
RU 2128998 C1	20-04-1999			
SI 679400 T1	31-10-1999			
TW 499311 B	21-08-2002			
ZA 9503439 A	28-10-1996			

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 33/02	A 6 1 P 31/04 1 7 1	
	A 6 1 P 33/02	
	A 6 1 P 33/02 1 7 1	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 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, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

ボラロイド

(72) 発明者 ファージョン, マイケル ブルース
 アメリカ合衆国, コネチカット 0 6 3 4 0, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイ
 ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72) 発明者 ジョンソン, バーバラ アリス
 アメリカ合衆国, コネチカット 0 6 3 4 0, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイ
 ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

F ターム(参考) 4C076 AA30 AA31 AA36 BB01 CC32 CC34 DD37 FF01 FF04 GG12
 4C086 AA01 AA02 EA12 MA03 MA05 MA35 MA37 MA41 MA52 NA20
 ZB35 ZB38