

## 發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：91136916 ※IPC分類：A61K 9/20  
 ※ 申請日期：91-12-20 CO7H 17/08

## 壹、發明名稱

(中文) 阿基黴菌(AZITHROMYCIN)之可直接壓錠配方  
 (英文) DIRECTLY COMPRESSIBLE FORMULATIONS OF AZITHROMYCIN

貳、發明人(共5人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 布蘭登 J. 墨菲  
(英文) Brendan John MURPHY

住居所地址：(中文) 美國康乃狄格州格羅頓市東方角路·輝瑞全球研究及發展中心  
(英文) Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國籍：(中文) 美國 (英文) USA

參、申請人(共1人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 美商·輝瑞產品公司  
(英文) PFIZER PRODUCTS INC.

住居所或營業所地址：(中文) 美國康乃狄格州格羅頓市東方角路  
(英文) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國籍：(中文) 美國 (英文) USA

代表人：(中文) 大衛 J. 伍德  
(英文) DAVID JOHN WOOD

續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

發明人   2  

姓名：(中文) 史帝芬 W. 柯萊爾

(英文) Steven William COLLIER

住居所地址：(中文) 美國加州橡樹地市·第3街189號#411

(英文) 189 3rd Street, #411, Oakland, CA 94607, USA

國籍：(中文) 美 國 (英文) USA

發明人   3  

姓名：(中文) 昆辛

(英文) Ernest Shing QUAN

住居所地址：(中文) 美國康乃狄格州格羅頓市東方角路·輝瑞全球研究及發展中心

(英文) Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國籍：(中文) 美 國 (英文) USA

發明人   4  

姓名：(中文) 芭芭拉 A. 強生

(英文) Barbara A. JOHNSON

住居所地址：(中文) 美國康乃狄格州格羅頓市東方角路·輝瑞全球研究及發展中心

(英文) Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國籍：(中文) 美 國 (英文) USA

發明人   5  

姓名：(中文)

(英文)

住居所地址：(中文)

(英文)

國籍：(中文) (英文)

發明人   6  

姓名：(中文)

(英文)

住居所地址：(中文)

(英文)

國籍：(中文) (英文)

### 捌、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：\_\_\_\_\_

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

- 1. \_\_\_\_\_
- 2. \_\_\_\_\_
- 3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

- 1. 美國; 2001, 12, 21; 60/343,480
- 2. \_\_\_\_\_
- 3. \_\_\_\_\_
- 4. \_\_\_\_\_
- 5. \_\_\_\_\_
- 6. \_\_\_\_\_
- 7. \_\_\_\_\_
- 8. \_\_\_\_\_
- 9. \_\_\_\_\_
- 10. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

- 1. \_\_\_\_\_
- 2. \_\_\_\_\_
- 3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

- 1. \_\_\_\_\_
- 2. \_\_\_\_\_
- 3. \_\_\_\_\_

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

- 1. \_\_\_\_\_
- 2. \_\_\_\_\_
- 3. \_\_\_\_\_

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於阿基黴素(azithromycin)之可直接至錠配方。

### 5 【先前技術】

直接壓錠作用係一種製錠方法，其中錠劑係自含有一活性成份的粉末摻合物直接壓製而成。在直接壓錠作用中，將製錠作用所需的所有成份(包括活性成份與製程助劑)納入一自由流動性摻合物中，然後加以壓製。將活性成份  
10、賦形劑及其他物質摻合，然後壓製成錠。典型地，藉由在置於一壓錠機中的物質上施加壓力，而形成錠劑。

存在多種的壓錠機，各具有不同的生產力與設計，但其基礎功能與操作類似。各者皆藉由在二個鋼製衝桿(一個下衝桿與一個上衝桿)之間所產生之壓力，而壓製置於  
15一模腔內的錠劑配方。

製藥廠商較傾向於採用直接壓錠作用(而非濕式與乾式粒化方法)，因為其加工處理時間較短及其成本優勢。然而，直接壓錠作用一般侷限於活性成份具有適於形成藥學上可接受的錠劑之物理特性之該等情況。

20 一般不適用於直接壓錠之一些活性成份，可藉由在壓錠作用前納入一或多種賦形劑，而形成一種可直接壓錠配方。然而，若在該配方中添加賦形劑，將增大最終產品的錠劑尺寸。當錠劑尺寸必須位於特定參數之內方能作用為一適宜劑型時，為納入較大量的賦形劑(以增進成型性)所增

## 玖、發明說明

加的錠劑尺寸具有一限度，超過該限度即非實際可行者。結果，製造廠商通常僅在各壓製錠劑含有低劑量活性成份之配方上使用直接壓錠方法，藉此該配方可納入足量的賦型劑，而使得直接壓錠作用成為可行。

- 5           在藥學劑型的研發中，重要的是在數個不同的目標之間取得平衡。一藥學劑型之製備作用應具經濟性。同時，該劑型應容易吞嚥。再者，病患較容易接受較小型的劑型，及因而增進病患遵行醫囑之程度。

- 已知為自一配方形成一錠劑，該配方必須具有良好的  
10 流動性質(以精確的體積測量方式將該物質進料至模腔中)，及適宜的可壓製性、可成型性及射出性質(以形成一錠劑)。粉末的流動性質攸關製錠操作之效率。重要的是該物質具有自由流入該模中之能力，以確保均一地填滿該模及該物質持續不絕地自其來源移動。若該物質的流動性質  
15 不佳，將影響錠劑的重量、硬度及脆度。待壓錠的粉末需具有良好的流動性，以確保所壓製錠劑之充分混合作用及可接受的重量均一性。

- 阿基黴素(AZITHROMYCIN)亦稱作9-去氧-9a-氮雜-甲基-9a-高紅黴素A，一般並不被認為適於生產阿基黴素配  
20 方的直接壓製型錠劑。

          所欲者係開發適於直接壓錠作用的一種阿基黴素配方，及製造具有可接受的硬度與脆度之錠劑。

### 【發明內容】

發明概要

## 玖、發明說明

本發明係有關用於藉由直接壓錠作用而形成阿基黴素錠劑之一種乾燥摻合物，其包括非二水合阿基黴素及至少一種藥學上可接受的賦形劑。

5 本發明亦有關一種阿基黴素錠劑，其包括非二水合阿基黴素及至少一種藥學上可接受的賦形劑。該阿基黴素錠劑較佳藉由將本發明的乾燥摻合物直接壓製，而形成該阿基黴素錠劑。

本發明的阿基黴素錠劑較佳含有250 mgA、500 mgA或600 mgA阿基黴素之一劑量。

10 本發明進一步有關一種阿基黴素錠劑，其係藉由形成一種非粒化阿基黴素形式A與至少一種藥學上可接受的賦形劑之一乾燥摻合物，而製造之。然後藉由直接壓製該乾燥摻合物，而形成阿基黴素錠劑。

### 圖式簡單說明

15 第1圖係藉由光散射分析(英國瓦斯特郡(Worcestershire)之馬文(Malvern)儀器公司之Malvern Mastersizer)，分析第1至11批號的阿基黴素之本體顆粒尺寸分布之一圖。

## 【實施方式】

### 20 詳細說明

在說明書及後述的申請專利範圍中，將提及數個辭彙，及該等辭彙係界定為具有下列涵意。

如用於此之“乾燥摻合物”一詞，係指顆粒形式的二或多種物質之一種大致均質的混合物。該顆粒可為粉末形式

## 玖、發明說明

，或任擇地較大型的團聚或附聚顆粒。

如用於此之“阿基黴素”一詞，包括所有結晶與非晶質形式的阿基黴素，其包括阿基黴素的所有多形體、異形體、籠形化合物、鹽類、溶劑化物與水合物，除非另外說明  
5 之。阿基黴素的形式包括二水合形式與各種的非水合形式。

在第6,268,489號美國專利中揭露安定的阿基黴素二水合物形式(在此示為“形式A”)，其在利於配製阿基黴素之相對濕度條件下，實質上不具吸水性。該形式係一種結晶  
10 二水合物，其係在至少二莫耳當量的水之存在下，自四氫芮喃與一脂族(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)烴結晶製備之。

“非二水合阿基黴素”係指阿基黴素的所有非晶質與結晶形式，其包括形式A(阿基黴素的二水合形式(阿基黴素二水合物))以外之阿基黴素的所有多形體、異形體、籠形  
15 化合物、鹽類、溶劑化物與水合物。

非二水合阿基黴素包括阿基黴之一吸水性水合物(如揭露於第4,474,768號美國專利)，及其在此示為“形式B”。

阿基黴素能以其他數種結晶非水合形式存在，包括形式D、E、F、G、H、J、M、N、O、P、Q及R，其等係揭  
20 露於美國專利申請序號第10/152,106號(於2002年5月21日提出申請)，其教導在此完整地併入本案以為參考資料。

第I族與第II族異形體皆為阿基黴素的水合物及/或溶劑化物。在模腔中的溶劑分子，具有在特定條件下在溶劑與水之間互換之傾向。因此，異形體的溶劑/水含量可具

## 玖、發明說明

有顯著的差異。形式B、F、G、H、J、M、N、O與P係屬於第I族阿基黴素，及屬於一單斜晶系 $P2_1$ 晶架群，其晶格尺寸為 $a = 16.3 \pm 0.3$ 埃， $b = 16.2 \pm 0.3$ 埃， $c = 18.4 \pm 0.3$ 埃及 $\beta = 109 \pm 2^\circ$ 。形式D、E與R係屬於第II族阿基黴素，及屬於一正交晶系 $P2_1 2_1 2_1$ 晶架群，其晶格尺寸為 $a = 8.9 \pm 0.4$ 埃， $b = 12.3 \pm 0.5$ 埃及 $c = 45.8 \pm 0.5$ 埃。形式Q係不同於第I族與第II族。

形式D阿基黴素之單晶結構的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_6H_{12}$ ，其係為阿基黴素單水合物單環己烷溶劑化物。形式D之進一步的特徵，在於在粉末試樣中含有2-6重量%水與3-12重量%環己烷。依據單晶數據，形式D之計算所得的水與環己烷含量分別為2.1與9.9%。

形式E阿基黴素的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_4H_8O$ ，其係為阿基黴素單水合物單四氫吡喃溶劑化物。藉由單晶分析得知，形式E係為一單水合物及單四氫吡喃溶劑化物。

形式G阿基黴素之單晶結構的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 1.5H_2O$ ，其係為阿基黴素倍半水合物。形式G之進一步的特徵，在於在粉末試樣中含有2.5-6重量%水與低於1重量%的有機溶劑。形式G的單晶結構，在每個不對稱單元中包括2個阿基黴素分子及3個水分子。其係對應水含量理論值為3.5%之一個倍半水合物。形式G之粉末試樣的水含量，係約2.5%至約6%。總殘餘有機溶劑係低於結晶作用中所用的對應溶劑之1%。

## 玖、發明說明

形式H阿基黴素的化學式為  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_3H_8O_2$ ，其係為阿基黴素單水合物半-1,2丙二醇溶劑化物。形式H為阿基黴素游離鹼的單水合物/半-丙二醇溶劑化物。

5 形式J阿基黴素之單晶結構的化學式為  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$ ，其係為阿基黴素單水合物半-正-丙醇溶劑化物。形式J之進一步的特徵，在於在粉末試樣中含有2-5重量%水與1-5重量% 1-丙醇。計算所得的溶劑含量約為3.8%正-丙醇與2.3%水。

10 形式M阿基黴素的化學式為  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$ ，其係為阿基黴素單水合物半-異丙醇溶劑化物。形式M之進一步的特徵，在於在粉末試樣中含有2-5重量%水與1-4重量% 2-丙醇。形式M的單晶結構應為一單水合物/半-異丙醇化物。

15 形式N阿基黴素係第I族異形體之一混合物。該混合物含有不同百分比的異形體、F、G、H、J、M及其他，及含有不同量的水與有機溶劑(諸如乙醇、異丙醇、正-丙醇、丙二醇、丙酮、乙腈、丁醇、戊醇等)。水的重量百分比可自1至5.3%，有機溶劑的總重量百分比可為2至5%，而  
20 各溶劑含量為0.5至4%。

形式O阿基黴素的化學式為  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5C_4H_9OH$ ，依據單晶結構數據其係為阿基黴素游離鹼之半水合物半-正-丁醇溶劑化物。

形式P阿基黴素的化學式為  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot$

## 玖、發明說明

0.5C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O，其係為阿基黴素單水合物半-正-戊醇溶劑化物。

形式Q阿基黴素的化學式為C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.5C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O，其係為阿基黴素單水合物半-四氫吡喃溶劑化物。其含有約4%水與約4.5%四氫吡喃。

形式R阿基黴素的化學式為C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> · H<sub>2</sub>O · C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O，其係為阿基黴素單水合物單甲基特-丁基醚溶劑化物。形式R的水含量理論值為2.1重量%，及甲基特-丁基醚含量理論值為10.3重量%。

形式F阿基黴素之單晶結構的化學式為C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.5C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH，其係為阿基黴素單水合物半-乙醇溶劑化物。形式F之進一步的特徵，在於在粉末試樣中含有2-5重量%的水與1-5重量%的乙醇。形式F的單晶結構係以一單水合物/半-乙醇化物之形式在一單斜晶系P2<sub>1</sub>晶架群結晶，其不對稱單元含有2個阿基黴素、2個水及1個乙醇。其係為第I族阿基黴素的所有結晶形式之異形體。水與乙醇含量的理論值分別為2.3與2.9%。

如用於此之“非粒化阿基黴素”一詞，係指阿基黴素未經乾式粒化作用(諸如衝擊式或輥式輾壓作用)或經濕式粒化作用。

如用於此之“本體阿基黴素”一詞，係指未添加賦形劑之阿基黴素顆粒。

“藥學上可接受的”一詞，係指大體上安全、無毒性、亦非生物上或在其他情況下非所欲者，及包括獸醫用途以

## 玖、發明說明

及人類藥學用途所接受者。

“可直接壓錠配方”一詞，係指毋需一預先的粒化步驟，即可壓製成一藥學上可接受的錠劑之一配方。

5 “可壓製性”一詞，係指當除去空氣時，一配方體積所減少之程度。

“可成型性”一詞，係將一配方壓製成具有可接受的硬度性質之錠劑之容易程度。

10 如用於此之“自由流動”一詞，係指在使用重力以引發流動之標準製錠設備(諸如F-壓製機)上，物質毋需機械攪動作用即可流動之能力。流動性良好的物質可產生具有良好的重量均一性之劑型，如藉由低的劑型重量相對標準偏差(%RSD)或變異係數(%CV)所證實者。

如用於此之“微粒”一詞，係指直徑小於44微米之顆粒(如藉由馬文(Malvern)方法所測得者)。

15 如用於此之“F-壓製機”一詞，係指一種曼尼斯替(Manesty) F-壓製機(英國曼尼斯替儀器公司)。

“mgA”一詞係指阿基黴素游離鹼之毫克數。

在本發明的方法中，所用的阿基黴素可為經碾磨或未經碾磨的本體藥物。

20 本發明的乾燥摻合物，係用於藉由直接壓錠作用而製造非二水合阿基黴素錠劑。典型地，該乾燥摻合物含有自約1%至約80%的非二水合阿基黴素。乾燥摻合物中之阿基黴素較佳為非粒化者。

乾燥摻合物中之阿基黴素較佳包括選自下列群中之一

## 玖、發明說明

種非二水合阿基黴素形式：形式D、E、F、G、H、J、M、N、O、P、Q、R或其混合物。

除了非二水合阿基黴素之外，本發明的乾燥摻合物亦包括至少一種藥學上可接受的適宜賦形劑。該賦形劑可包括製程助劑(其增進該乾燥摻合物形成直接壓製型錠劑之性質)。

在本發明之一較佳實施例中，乾燥摻合物係適用於經由重力進料、直接壓錠作用，而形成阿基黴素錠劑。

為適用於重力進料式壓錠機之直接壓錠作用，特別在較高的阿基黴素裝料量(諸如45%以上)之情況下，阿基黴素的顆粒尺寸分布具有關鍵性。當阿基黴素的裝料量增加時，本體阿基黴素中的微粒具有進一步損及該乾燥摻合物的流動性質之傾向，因其在乾燥摻合物的總顆粒中所佔的百分比比較高。因此，必須降低乾燥摻合物中的阿基黴素微粒量，以在重力進料式壓錠機上獲致可接受的流動性，及製造具有可接受的脆性之一錠劑。

“重力進料式壓錠機”一詞，係指一藥物配方並非以壓力進料方式添加至一模中，而是由重力引發該藥物配方之流動。一重力進料式壓錠機之一實例為F-壓製機。

在本發明之實施例中，為獲致乾燥摻合物之適宜的流動性質(特別在較高的阿基黴素裝料量之情況下)，典型地在該乾燥摻合物中，少於約20體積%的阿基黴素顆粒應具有44微米以下之一直徑。較佳者，少於約14%的阿基黴素顆粒具有44微米以下之一直徑。

## 玖、發明說明

類似地，在該乾燥摻合物中，較佳少於約27%的阿基黴素顆粒具有74微米以下之一直徑。

再者，在該乾燥摻合物中，少於約60%的阿基黴素顆粒應具有105微米以下之一直徑。更佳者，少於約50%的  
5 阿基黴素顆粒具有105微米以下之一直徑。

甚至更佳者，少於約6%的阿基黴素顆粒具有16微米以下之一直徑。

在本發明之一更佳的實施例中，該乾燥摻合物所含有之少於約6體積%的阿基黴素顆粒應具有約16微米以下之  
10 一直徑，及少於約20體積%的阿基黴素顆粒應具有約44微米以下之一直徑。甚至更佳者，少於約14%的阿基黴素顆粒應具有44微米以下之一直徑。

在一個甚至更佳的實施例中，該乾燥摻合物所含有之少於約6體積%的阿基黴素顆粒應具有約16微米以下之一  
15 直徑，少於約20體積%的阿基黴素顆粒應具有約44微米以下之一直徑，及少於約27體積%的阿基黴素顆粒應具有約74微米以下之一直徑。甚至更佳者，少於約14%的阿基黴素顆粒應具有44微米以下之一直徑。

在另一個甚至更佳的實施例中，該乾燥摻合物所含有之少於約6體積%的阿基黴素顆粒應具有約16微米以下之  
20 一直徑，少於約20體積%的阿基黴素顆粒應具有約44微米以下之一直徑，少於約27體積%的阿基黴素顆粒應具有74微米以下之一直徑，及少於約60體積%的阿基黴素顆粒應具有約105微米以下之一直徑。甚至更佳者，少於約14%

## 玖、發明說明

的阿基黴素顆粒應具有44微米以下之一直徑，及少於約50%的阿基黴素顆粒應具有105微米以下之一直徑。

可藉由技藝中已知的數種方法，評估一乾燥摻合物的流動性質。用於特徵化一粉末狀物質的配方性質之一種方法，係藉由體積密度之測量。藉由體積密度測量而提供流動特徵之相關敘述之一簡單方法，係卡爾(Carr)可壓製性指數(卡爾指數)。

卡爾可壓製性指數係藉由比較初始與最終(振實)毛體積及填實速率，而評估可流動性之一簡單試驗。由卡爾可壓製性指數提供有關流動之一有用的經驗指引：

$$\text{可壓製性指數(\%)} = \left[ \frac{\text{振實密度} - \text{初始密度}}{\text{振實密度}} \right] \times 100$$

在本發明中，發現乾燥摻合物的卡爾可壓製性指數係流動特性之一良好指標，及因而提供有關使用該乾燥摻合物以經由重力進料、直接壓錠作用而製備錠劑之適宜性。一般而言，若配方之卡爾可壓製性指數數值小於約34，則觀察到該配方在F-壓製機上產生可接受的流動與可製錠性；而當配方所具有的數值為34或更高時，則在F-壓製機上產生不良的流動及無法形成適宜的錠劑。因此，在本發明中，乾燥摻合物的卡爾可壓製性指數應小於約34，更佳應小於約31，及甚至更佳應小於約28。

有關顆粒流動之另一測量，係摩擦內角(可藉由剪力盒實驗測得)。液體與粉末的流動行為之主要差異，在於其等的內摩擦作用。液體缺乏內摩擦作用，使其等在靜置

## 玖、發明說明

時可形成水平面；而粉末的內摩擦作用使其形成堆積或其他非水平表面。

典型地使用一剪力盒，以進行粉末的內摩擦作用之特徵分析；剪力盒係一裝置，其將一粉末試樣置於已知的物理應力條件下及測量其對於該等應力之反應，如揭露於 Heistand, E. N. 與 Wilcox, C. J. 於 J. Pharm. Sci. 第 57 期 (1968 年) 第 1421 頁之“有關簡單粉末床中的摩擦作用之數項測量”乙文 (其在此併入本案以為參考資料)。該反應係以一內摩擦角度報導之。該參數係所測量粉末之特徵，及因物質而異。內摩擦角度的數值越低，粉末的流動越佳。該參數可作為製錠操作期間的錠劑重量變異之一預測因子，因粉末填充重量 (及因此錠劑重量) 係取決於該粉末迅速流入製錠模之能力。在本發明中，適用於藉由直接壓錠作用而製備錠劑之乾燥摻合物，其內摩擦角度小於約  $34^\circ$ ，及更佳小於約  $31^\circ$ 。

甚至更佳者，本發明的乾燥摻合物之卡爾可壓製性指數小於約 34，及內摩擦角度小於約  $34^\circ$ 。

最佳者，本發明的乾燥摻合物之卡爾可壓製性指數小於約 28，及內摩擦角度小於約  $31^\circ$ 。

可藉由下列方法而獲致具有前述範圍內的性質之一乾燥摻合物，該等方法包括 (但不限於)：提供適宜的賦形劑、增加顆粒尺寸或改變加工處理條件。典型地，添加賦形劑係改變一種低劑量藥學配方的流動性質之一方式，因為可商品取得的賦形劑具有良好的流動性質。就具有較高的

## 玖、發明說明

阿基黴素裝料量之乾燥摻合物而言，可藉由獲致如上述之阿基黴素顆粒尺寸分布，而達到位於前述範圍內之卡爾可壓製性指數及/或內摩擦角度。

因此，應分析阿基黴素的顆粒尺寸分布情形，及當需要時，應將阿基黴素加工處理以達到該顆粒尺寸分布。

為製造具有所欲的顆粒尺寸分布之阿基黴素顆粒，可藉由下列方法而進一步加工處理本體阿基黴素，該等方法包括(但不限於)：1)碾磨作用，2)過篩作用，3)再結晶作用，及4)粒化作用(包括乾式與濕式粒化作用)。前述的進一步加工處理方法可單獨使用或合併使用。

碾磨作用涉及以一剪切力處理該藥物，藉此使藥物的顆粒尺寸降低。碾磨作用可為一積極型方法，其中顆粒尺寸顯著降低；或為一非積極型方法，其中顆粒尺寸並未顯著降低，而僅僅去除塊狀或將本體藥物中所形成的較大型藥物團塊打散。

在製藥產業中，通常使用碾磨作用以降低固態物質的顆粒尺寸。可取得多種類型的碾磨機，包括針磨機、鏈磨機及噴射磨機。鏈磨機係最常用的碾磨機類型之一。鏈磨機使用一高速轉筒，在轉筒上連接數個固定式或迴轉式鏈。該等鏈的連接方式，係使得刀面或鏈面與物質接觸。當物質進料至碾磨機中時，其撞擊旋轉中的鏈而分散為較小顆粒。在鏈的下方放置一篩，較小顆粒可通過該篩的開口。較大顆粒留置於碾磨機中，及繼續藉由該鏈打散，直至阿基黴素顆粒細至可通過篩為止。選擇性地可將阿基黴素

## 玖、發明說明

顆粒過篩。在過篩作用中，使本體藥物通過網狀篩或一系列的網狀篩，以獲得具有所欲顆粒尺寸的本體藥物。

已知數種用於增加藥物顆粒尺寸之方法，其包括(但不限於)粒化作用與再結晶作用。例如，濕式粒化作用涉及使用一粒化液體，其造成阿基黴素顆粒附聚及因而增加顆粒尺寸。用於製備阿基黴素顆粒之適宜的濕式粒化方法，係揭露於共審查中之美國臨時申請案序號第60/343,469號(標題為“阿基黴素之濕式粒化方法”及於2001年12月21日提出)與共審查中之國際申請案簽條號碼第PC23065A號(標題為“經濕式粒化的阿基黴素”)。用於阿基黴素顆粒的乾式粒化作用之適宜方法，係揭露於共審查中之美國臨時申請案序號第60/354,041號(標題為“阿基黴素之乾式粒化配方”及於2002年2月1日提出)。

在本發明中，可採用未使用附加的賦形劑之本體藥物的濕式粒化作用，以增加該物質的顆粒尺寸。

再結晶作用涉及將一本體藥物溶解，及讓其重新形成新的結晶(其顆粒尺寸足以用於阿基黴素的直接壓製型錠劑中)。

增加顆粒尺寸之另一方法，係將本體藥物過篩，以除去較小的顆粒。

雖然發現阿基黴素的顆粒尺寸分布攸關能否在重力進料式製錠設備上獲致可接受的流動性質，藉由視需要調整加工處理條件、設備及/或賦形劑，仍可使用具有低的阿基黴素裝料量或具有非所欲的微粒量之乾燥摻合物，而形

## 玖、發明說明

成錠劑。例如，經由使用壓力進料式製錠設備，可藉由直接壓錠作用而將微粒量較高的乾燥摻合物製成錠劑。促進流動或壓力進料之方法，係技藝中所熟知者。

因而，在本發明的另一實施例中，以彌補不良的流動性質之一方式，能以機械方式加工處理一種非二水合阿基黴素的乾燥摻合物。例如，可使用一機械力進料機，將該物質導入該模中。當使用一藥學配方而獲致不良的重量控制時，可使用一機械力進料機。再者，亦可藉由降低一乾燥摻合物中的本體阿基黴素的百分比，而改變該乾燥摻合物的流動性質。

在達到該藥學配方之適宜的可直接壓錠性質(如流動度量諸如此述的卡爾可壓製性指數及內摩擦角度所界定者)之前提下，可改變阿基黴素及附加的賦形劑及加工助劑之量。

任一附加的賦形劑(諸如稀釋劑或乾式黏合劑)較佳應具有良好的流動特性與成型性。具有良好的流動性質之賦形劑係即可取得者。

在本發明的乾燥摻合物中，適用於直接壓錠作用之賦形劑包括(但不限於)：黏合劑、稀釋劑、崩解劑、潤滑劑、填料，載劑等等。

黏合劑係將黏著性質賦予一錠劑配方，及因而確保一錠劑在壓塑成型之後維持完整。適宜的黏合劑物質包括(但不限於)：微晶纖維素、明膠、糖類(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖及麥芽糖糊精)、聚乙二醇、蠟、天然與合成膠

## 玖、發明說明

、聚乙烯基吡咯烷酮、纖維素聚合物(包括羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素等)。

在製造特定劑型時可使用潤滑劑，及當製造錠劑時通常使用潤滑劑。在本發明中，在製錠步驟之前才添加一潤滑劑，及與該配方混合一段所需的最短時間，以獲致良好的分散作用。用於本發明的組成物中之潤滑劑，可為一或多種化合物。適宜的潤滑劑實例包括(但不限於)：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、滑石、二十二烷酸甘油酯、聚乙二醇、聚氧化乙烯聚合物(例如自美國康乃迪克州丹貝利(Danbury)的永備(Union Carbide)公司以註冊商標Carbowax取得之聚乙二醇及以註冊商標Polyox取得之聚氧化乙烯)、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、油酸鈉、硬脂醯反式丁烯二酸鈉、DL-白胺酸、膠體氧化矽及技藝中所知之其他潤滑劑。較佳的潤滑劑為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅以及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑可構成錠劑重量之約0.25%至約10%，較佳約0.5%至約3%。

崩解劑係用於促進投藥後之錠劑崩解或“分散”作用，及一般為澱粉類、黏土、纖維素、藻素、膠類或交聯型聚合物。適宜的崩解劑包括(但不限於)交聯型聚乙烯基吡咯烷酮(PVP-XL)、澱粉羥基乙酸鈉及交聯型羧甲基纖維素鈉鹽。若為所欲者，藥學配方亦可含有少量的無毒性輔助物質，諸如潤濕或乳化劑、酸鹼值緩衝劑等，例如乙酸钠、去水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸鈉、三乙醇胺油

## 玖、發明說明

酸酯、月桂基硫酸鈉、硫代丁二酸二辛基鈉、聚氧乙烯去水山梨糖醇脂肪酸酯等。

用於本發明的組成物中之稀釋劑，可為能夠提供可成型性與良好流動之一或多種化合物。多種物質可作為填料或稀釋劑。適宜的填料或稀釋劑包括(但不限於)：乳糖(單水合物、噴霧乾燥型單水合物、無水物等)、蔗糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、澱粉、纖維素(微晶纖維素、愛微塞爾(Avicel))、二水合或無水磷酸氫鈣、碳酸鈣、硫酸鈣及技藝中所知之其他者。更佳，可增進摻合物流動之自由流動性稀釋劑為：噴霧乾燥型乳糖單水合物(諸如美國威斯康辛州羅斯柴爾德(Rothschild)的Foremost Farms公司之Fast Flo<sup>®</sup>及荷蘭威格赫(Veghel)的DMV國際製藥公司之Phamatose<sup>®</sup> DCL 11)、附聚型自由流動性乳糖單水合物(諸如德國瓦瑟堡(Wasserburg)的Meggle GMBH公司之Tablettose<sup>®</sup>)、粒化乳糖單水合物(諸如荷蘭威格赫(Veghel)的DMV國際製藥公司之Phamatose<sup>®</sup> DCL 15)、輥式乾燥型乳糖單水合物(諸如荷蘭威格赫(Veghel)的DMV國際製藥公司之Phamatose<sup>®</sup> DCL 21)、直接壓錠型乳糖無水物(諸如荷蘭威格赫(Veghel)的DMV國際製藥公司之Phamatose<sup>®</sup> DCL 40及美國伊利諾州霍夫曼愛斯特(Hoffman Estates)的Quest International公司之無水DT乳糖)、具有微晶纖維素之噴霧乾燥型乳糖(諸如德國瓦瑟堡(Wasserburg)的Meggle GMBH公司之MicroLac<sup>®</sup> 100)、具有纖維素之噴霧乾燥型乳糖(諸如德國瓦瑟堡(Wasserburg)的Meggle GMBH公司之

## 玖、發明說明

Cellactose<sup>®</sup> 100)、直接壓錠型蔗糖(諸如美國紐約州派特森(Patterson)的Penwest製藥公司之Sugartab<sup>®</sup>及荷蘭威格赫(Veghel)的DMV國際製藥公司之Nu-Tab)、共結晶型蔗糖與改性糊精(美國馬里蘭州巴爾地摩(Baltimore)的Domino

5 食品公司之Di-Pac)、噴霧乾燥型右旋糖酸鹽(諸如美國紐約州派特森(Patterson)的Penwest製藥公司之Emdex<sup>®</sup>)、粗粒右旋糖(諸如美國伊利諾州西徹斯特(Westchester)的Corn Products International公司之Cerelese<sup>®</sup>粗粒右旋糖2037)、附聚型右旋糖(諸如美國伊利諾州西徹斯特(Westchester)的

10 Corn Products International公司之Unidex<sup>®</sup> 2034)、噴霧乾燥型麥芽糖糊精(諸如美國愛荷華州馬斯卡汀(Muscatine)的Grain Processing公司之Maltrin<sup>®</sup> M510)、微粒型麥芽糖糊精(諸如美國愛荷華州馬斯卡汀(Muscatine)的Grain Processing公司之Maltrin<sup>®</sup> M510)、噴霧乾燥型麥芽糖(諸

15 如美國達拉威爾州新堡(New Castle)的SPI製藥公司之Advantose<sup>®</sup> 100麥芽糖粉末)、噴霧乾燥型甘露糖醇(諸如美國達拉威爾州新堡(New Castle)的SPI製藥公司之Mannogem<sup>™</sup> EZ噴霧乾燥型甘露糖醇及美國紐約州霍松(Hawthorne)的EM Industries公司之Pardeck<sup>™</sup> M)、顆粒狀

20 甘露糖醇(諸如美國達拉威爾州新堡(New Castle)的SPI製藥公司之甘露糖醇顆粒2080)、噴霧乾燥型山梨糖醇(諸如美國紐約州霍松(Hawthorne)的EM Industries公司之Pardeck<sup>™</sup> SI [山梨糖醇Instant<sup>™</sup>])、粗粒山梨糖醇(諸如美國達拉威爾州新堡(New Castle)的SPI製藥公司之834、2016與1162

## 玖、發明說明

等級的結晶山梨糖醇)、與澱粉共乾燥的直接壓錠型果糖(諸如美國達拉威爾州新堡(New Castle)的SPI製藥公司之Advantose™ FS95果糖)、預膠凝玉米澱粉(諸如美國愛荷華州馬斯卡汀(Muscatine)的Grain Processing公司之Spress® B820及美國賓州西點(West Point)的Colorcon公司之澱粉1500)、高密度微晶纖維素(諸如美國賓州費城的FMC Biopolymer公司之Avicel PH302、荷蘭威格赫(Veghel)的DMV國際製藥公司之Pharmacel® 200及美國紐約州派特森(Patterson)的Penwest製藥公司之Emcocel® HD90)、直接壓錠型微晶纖維素(諸如美國賓州費城的FMC Biopolymer公司之Avicel PH200、荷蘭威格赫(Veghel)的DMV國際製藥公司之Pharmacel® 102及美國紐約州派特森(Patterson)的Penwest製藥公司之Emcocel® 90M與Emcocel® LP200)、直接壓錠型矽化微晶纖維素(諸如美國紐約州派特森(Patterson)的Penwest製藥公司之Prosolv SMCC™ 90)、自由流動等級的磷酸氫鈣二水合物(諸如美國紐約州派特森(Patterson)的Penwest製藥公司之Emcompress®及美國紐澤西州克蘭貝利(Cranbury)的Rhodia公司之Di-Tab®)及自由流動等級的磷酸氫鈣無水物(諸如美國紐約州派特森(Patterson)的Penwest製藥公司之無水Emcompress®及美國紐澤西州克蘭貝利(Cranbury)的Rhodia公司之A-Tab®)。最佳的自由流動性稀釋劑為噴霧乾燥型乳糖與自由流動性乳糖單水合物等級、高密度與直接壓錠等級的微晶纖維素、噴霧乾燥型右旋糖酸鹽、噴霧

## 玖、發明說明

乾燥型與顆粒狀甘露糖醇、噴霧乾燥型與粗粒型山梨糖醇及自由流動等級的磷酸氫鈣二水合物。

在本發明中，特別是在乾燥摻合物含有約30%以上的阿基黴素藥物裝料量之情況下，該等稀釋劑較佳係用以降低阿基黴素配方的卡爾指數及降低內摩擦角度。該等稀釋劑更佳用於約20%以上之阿基黴素顆粒具有約44微米以下之一直徑之情況。

納入該組成物中之調味劑，可選自合成的芳香油類及調味香料及/或來自植物葉片、花、果等之天然的油類、萃取物等等及其組合物。其等可包括肉桂油、冬青油、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉樹油、百里香油、雪松葉油、肉豆蔻油、鼠尾草油、苦杏油及桂油。亦適用的調味劑為香草、柑橘油(包括檸檬、橘子、葡萄、萊姆及葡萄柚)及水果香精(包括蘋果、香蕉、梨、桃、草莓、紅莓、櫻桃、李、鳳梨、杏等等)。調味劑的量係依數種因子而定，包括所欲的器官感覺效應。一般而言，當使用一調味劑時，該調味劑將以自0.5至約3.0重量%(以錠劑總重為基礎)之一量存在。

亦可在阿基黴素錠劑中添加其他的賦形劑與著色劑。著色劑包括(但不限於)：二氧化鈦及/或適用於食品的染料(諸如該等稱作F.D.&C之染料)、鋁沈澱色料與天然著色劑(諸如葡萄皮萃取物、甜菜根紅粉末、 $\beta$ 胡蘿蔔素、胭脂樹萃取物、胭脂紅、薑黃、辣椒紅等等)。著色劑係本發明的組成物中之一選擇性成份，當使用時，一般以多約

## 玖、發明說明

3.5%(以錠劑總重為基礎)之一量存在。

在本發明中，適用於直接壓錠作用之乾燥摻合物包括至多約80重量%的非二水合阿基黴素，約10重量%至約90重量%的黏合劑，約0重量%至約85重量%的稀釋劑，約25重量%至約15重量%的崩解劑，及約0.25重量%至約10重量%的潤滑劑。

在另一實施例中，乾燥摻合物包括至多約80重量%的阿基黴素，約2重量%至約10重量%的崩解劑，約0.5重量%至約8重量%的潤滑劑，及約0重量%至約85重量%的稀釋劑。

為製備乾燥摻合物，可將各組份稱重，去除團塊及加以混合(除了潤滑劑之外)。該混合作用之進行時間係足以產生一均質摻合物，然後添加潤滑劑。之後，可進行最後的混合作用。可將乾燥摻合物儲存以供後續使用，或在適宜設備上製成錠劑。

可藉由摻合、混合、攪拌、振盪、翻滾、滾動或混合配方組份以獲致一均質摻合物之任一方法，將乾燥摻合物(包括阿基黴素與至少一種賦形劑)之組份混合。阿基黴素與賦形劑較佳在低剪切條件下，在一適宜裝置(諸如V-摻合器、運輸式摻合器、雙錐摻合器或可在較佳的低剪切條件下運作的任一其他裝置)中混合。典型地在最後一步驟添加潤滑劑。

本發明不應視作受限於該等用於混合組份的特定條件，及基於本揭露內容應瞭解在該等組份保有其等的基礎性

## 玖、發明說明

質及以其他方式達成該配方的所摻合配方組份之實質均質性而無任一顯著的分離作用之前提下，可經由其他條件獲致該等有利性質。

5 在用於製備乾燥摻合物之一實施例中，將組份稱重及置入(除了潤滑劑之外)一摻合容器中。使用適宜的混合設備進行摻合作用一段時間，以產生一均質摻合物。乾燥摻合物可通過一網狀篩，以去除乾燥摻合物的團塊。可將過篩的乾燥摻合物置回摻合容器中，及再摻合一段時間。然後可添加潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)，及將乾燥摻合物再混合  
10 一段時間。

乾燥摻合物典型地具有自由流動性，及其可在標準製錠設備中用於製備一錠劑，或將其儲存以供後續使用。

本發明所提供的直接壓製型錠劑為固態及規劃供口服使用，其具有一致的外觀及具有充分的機械強度以承受來自儲存、運輸及後續塗覆製程之可能損傷。為藉由直接壓  
15 錠方法製備具有適宜性質之一錠劑，乾燥摻合物必須具有良好的流動性質，良好的成型性及其他適宜的物理特性。

本發明的乾燥摻合物可用於產業所稱之重力進料製程的標準製錠設備中，及以具有該藥學配方的壓力進給構件之設備，製備一錠劑。在一實施例中，乾燥摻合物係用於  
20 在一單臺壓錠機上製備錠劑。包含阿基黴素之錠劑係適用於治療細菌與原生動物感染。

本發明的另一部份，係依據下列步驟製造一種阿基黴素錠劑。首先，將阿基黴素與至少一種賦形劑摻合，以形

## 玖、發明說明

成一乾燥摻合物。在阿基黴素與其他賦形劑之摻合期間或之後，可添加一潤滑劑。然後將經潤滑的乾燥摻合物加以壓製，以製造一直接壓製型錠劑。

選擇性地，在最初的摻合作用之後，可進行乾燥摻合物之去團塊處理。此外，在用於形成錠劑之最終壓錠步驟之前，經潤滑的摻合物可首先在一旋轉式壓錠機上進行一預壓錠步驟。在壓錠之前，經潤滑的摻合物可選擇性地以壓力進料方式置入一模中。

在經潤滑之前，適宜的乾燥摻合物可包括至多約80重量%的阿基黴素，約10%至約90%的黏合劑，約0%至約85%的稀釋劑，約2%至約15%的崩解劑。

經潤滑的摻合物可包括約0.25%至約10%的潤滑劑，更佳約0.5%至約3%的潤滑劑。所需的潤滑劑之特定量，部份將依所選擇的特定潤滑劑而定。

15 在一實施例中，直接壓製型錠劑所包含之潤滑劑量可大於約1重量%(以錠劑重量為基礎)，及小於約6重量%(以錠劑重量為基礎)。在另一實施例中，直接壓製型錠劑所包含之潤滑劑量係大於或等於約2重量%(以錠劑重量為基礎)，及小於或等於約5重量%(以錠劑重量為基礎)。在另一實施例中，直接壓製型錠劑所包含之潤滑劑量係大於或等於約3重量%(以錠劑重量為基礎)，及小於或等於約5重量%(以錠劑重量為基礎)。

20 在一實施例中，直接壓製型錠劑所包含之助流劑量係小於約3重量%(以錠劑重量為基礎)。在另一實施例中，直

## 玖、發明說明

接壓製型錠劑所包含之助流劑量係小於約1重量%(以錠劑重量為基礎)。在另一實施例中，直接壓製型錠劑所包含之助流劑量係小於約0.5重量%(以錠劑重量為基礎)。適宜的助流劑包括三矽酸鎂、粉末狀纖維素、澱粉、滑石、磷酸鈣、硬脂酸鹽類及膠體二氧化矽。最佳的助流劑為滑石、硬脂酸鎂及膠體二氧化矽。

藉由直接壓錠作用而用於製備一錠劑之典型的壓製技術，係採用一活塞類型的裝置，該裝置在一循環中具有三個階段：1)填充(將錠劑的組成成份添加至壓製盒中)，2)壓製(形成該錠劑)，及3)射出(將該錠劑移出)。然後重複該循環。由英國利物浦的Manesty Machine公司所製造的Manesty Express 20旋轉式壓製機係一代表性壓錠機，及可取得其他多種的壓錠機。該設備可為重力進料式，或其可採用以壓力進料方式將經潤滑的摻合物置入模中之一構件。一種常用方法係使用一供料架，其配備有一移動式葉片以協助將摻合物進料至模腔中。應瞭解本說明部份所述之壓製方法與技術，並不侷限於任一特定設備。

在一實施例中，可使用一高速壓錠機。在另一實施例中，可使用一種單臺壓錠機。對於良好的錠劑重量控制而言，摻合物在高速壓錠機上的流動作用非常重要。對於流動性不良的摻合物而言，使用一壓力進料機通常可增進錠劑的重量控制。高速壓錠機之另一常見特性，係其採用預壓錠作用之能力。在形成該錠劑之最終壓錠步驟之前，當該模充滿摻合物時，預壓錠作用將該摻合物輕輕地振實。

## 玖、發明說明

在該錠劑可口服投藥及不易頂裂或不超過所欲的脆性之前提下，該錠劑可為任一形狀。該錠劑可為圓形、橢圓形、厚或薄、直徑大或小、平坦或中凸、有刻痕或無刻痕，及可壓印記號。在一實施例中，該錠劑係為圓形；在另一實施例中，該錠劑係為經改良的橢圓形或為經改良的膠囊形狀。

在一實施例中，該錠劑可為含有約250 mgA之一經改良的膠囊形狀，總重約為450 mg。在一實施例中，前述錠劑的尺寸為0.26英吋×0.53英吋。在另一實施例中，該錠劑可為含有約500 mgA之一經改良的膠囊形狀，總重約為900 mg。在一實施例中，錠劑的尺寸為0.33英吋×0.67英吋。在另一實施例中，該錠劑可為含有約600 mgA之一經改良的膠囊形狀，總重約為1070 mg。在一實施例中，錠劑的尺寸為0.41英吋×0.75英吋。有關錠劑形狀之一參考文獻，可見“製錠規格手冊”第四版(美國華盛頓特區之美國製藥學會於1995年出版)之第51頁第25圖，其在此完整地併入本案以為參考資料。

在一實施例中，直接壓製型錠劑可包括約相當於250 mgA之阿基黴素量。在另一實施例中，直接壓製型錠劑可包括約相當於500 mgA之阿基黴素量。在另一實施例中，直接壓製型錠劑可包括約相當於600 mgA之阿基黴素量。

自本發明的藥學配方所製備之錠劑，展現可接受的物理特性(包括良好的脆性與硬度)。在儲存與運輸條件下，一錠劑對於剝落、磨損或破裂之抗力，係依其硬度與脆性

## 玖、發明說明

而定。

脆性係嫻熟技藝者所知之一標準試驗。在標準化條件下，藉由將一特定數目(一般約20個錠劑以下)的錠劑稱重，將其置於一選轉式普列克斯玻璃(Plexiglas)滾筒中，在其中其等在藉由一徑向旋轉桿的折返迴轉期間被舉起，然後掉落約8英吋，而測量脆性。在折返迴轉作用(典型地以25 rpm迴轉100圈)之後，將錠劑重新稱重，及計算所磨損或剝落的配方百分比。本發明的錠劑脆性較佳介於約0%至3%之範圍，而約1%以下之數值對於大部分的藥物與食品錠劑而言係視作可接受的。

若為所欲者，可塗覆錠劑。塗覆一錠劑之原因可包括：遮掩藥物的味道；使得錠劑較容易吞嚥；保護錠劑免於包裝期間剝落；提供對於水份或光之一障阻層以增進產品安定性；及增進產品外觀或辨識度。

塗覆方法可包括使用一塗覆溶液或懸浮液，通常為水溶液(其具有適於噴灑作用的黏度及當施用時黏著於錠劑表面的性質)。在塗覆製程期間，將塗覆溶液或懸浮液霧化成為與該錠劑接觸之細微液滴。當液滴乾燥時，在錠劑上形成一薄膜(即為塗層)。具有數種用於塗覆錠劑之塗覆設備類型。其中一類型係盤式塗覆機，其中錠劑於一盤中轉動，及當錠劑於盤中滾動時將塗覆溶液施用於錠劑上。另一種塗覆方法涉及將錠劑懸浮於一空氣柱中，同時將塗覆溶液噴灑於錠劑上(流化床方法)。該方法之一實例為沃斯特(Wurster)管柱塗覆方法。可藉由任一已知方法塗覆錠

## 玖、發明說明

劑，及實施方式並不侷限於任一特定設備。

錠劑塗層可為一種白色或有色的Opadry<sup>®</sup>(美國賓州西點(West Point)的Colorcon公司)懸浮液或為一種透明的Opadry<sup>®</sup>溶液。任擇地，一典型的塗層配方將包括一種成  
5 膜聚合物(諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙基吡咯烷酮(PVP))及附加的組份諸如塑化劑、遮光劑、著色劑及抗氧化劑。亦可使用糖塗層。

本發明的乾燥摻合物係適用於製備一種自由流動性藥學配方。該配方可適用於例如作為一預摻合物及用於填充  
10 膠囊。

任擇地，包含高於80重量%的阿基黴素及具有此述的自由流動性質之藥學配方，可用於製備其他劑型(諸如膠囊)。此外，在直接壓錠操作之前，將本體阿基黴素及賦形劑分別儲存，可能較為有利。

15 在本發明部份中所界定的阿基黴素配方，可含有本體藥物本身或本體藥物與上述一或多種賦形劑(諸如黏合劑、稀釋劑、崩解劑、潤滑劑、填料，載劑等等)。

該配方可用於其他用途，包括(但不限於)填充一膠囊劑型或用於在藥學配方中需要良好流動之任一種其他製程  
20 。

本發明的藥學組成物可用於治療細菌或原生動物感染。除非另外說明之，否則如用於此之“治療”一詞係指治療或預防一細菌或原生動物感染，包括治癒、降低該感染的徵狀或減緩惡化。

## 玖、發明說明

除非另外說明之，否則如用於此之“細菌感染”或“原生動物感染”一詞包括在哺乳類動物、魚類及鳥類所發生之細菌感染與原生動物感染，以及與細菌感染與原生動物感染相關之病症，其等可藉由投予抗生素(諸如本發明的

5 化合物)而加以治療或預防。該等細菌感染與原生動物感染及與該等感染相關之病症，包括(但不限於)下列各者：與肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流行性感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、黏膜炎摩拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus*

10 *aureus*)或消化鏈球菌屬菌種(*Peptostreptococcus spp.*)的感染相關之肺炎、中耳炎、鼻竇炎、支氣管炎、扁桃體炎及乳突炎；與釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、鏈球菌C與G群、白喉梭狀芽胞桿菌(*Clostridium diphtheriae*)或出血性放線桿菌(*Actinobacillus haemolyticum*)的感染相關之咽

15 炎、風濕熱及血管球性腎炎；與肺炎枝原體(*Mycoplasma pneumoniae*)、肺炎退伍軍人桿菌(*Legionella pneumoniae*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流行性感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)或肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)的感染相關之呼吸道感染；與金黃色葡萄球

20 菌(*Staphylococcus aureus*)、凝固酶陽性的葡萄球菌(諸如表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、出血性葡萄球菌(*S. hemolyticus*)等)、釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、鏈球菌(*Streptococcus*)C至F群(小菌落鏈球菌)、綠色鏈球菌

## 玖、發明說明

(*viridans streptococci*)、微細棒狀桿菌 (*Corynebacterium minutissimum*)、梭狀芽胞桿菌屬菌種 (*Clostridium spp.*) 或巴爾通氏體 (*Bartonella henselae*) 的感染相關之無併發症的皮膚與軟組織感染、膿腫與骨髓炎、產褥熱；與腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) 或腸道球屬菌種 (*Enterococcus spp.*) 的感染相關之無併發症的急性尿道感染；尿道炎與子宮頸炎；與砂眼披衣菌 (*Chlamydia trachomatis*)、杜克氏嗜血桿菌 (*Haemophilus ducreyi*)、梅毒螺旋體 (*Treponema pallidum*)、溶尿尿漿菌 (*Ureaplasma urealyticum*) 或淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 的感染相關之性傳染疾病；與金黃色葡萄球菌 (*S. aureuse*) (食品中毒或中毒性休克徵候群) 或鏈球菌 (*Streptococcus*) A、B 與 C 群的感染相關之毒素疾病；與幽門桿菌 (*Helicobacter pylori*) 的感染相關之潰瘍；與回歸熱包柔氏螺旋體 (*Borrelia recurrentis*) 的感染相關之系統性熱病徵候群；與砂眼披衣菌 (*Chlamydia trachomatis*)、金黃色葡萄球菌 (*S. aureuse*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、醱膿鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、流行性感感冒嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*) 或李斯特氏屬菌種 (*Listeria spp.*) 的感染相關之結膜炎、角膜炎、淚囊；與鳥型分枝桿菌 (*Mycobacterium avium*) 或細胞內分枝桿菌 (*Mycobacterium intracellulare*) 的感染相關之散播性鳥型結核分枝桿菌素 (MAC) 疾病；與空腸彎曲桿菌 (*Campylobacter jejuni*) 的感染相關之胃腸炎；與隱孢子蟲 (*Cryptosporidium spp.*) 的感

## 玖、發明說明

染相關之腸內原生動物；與綠色鏈球菌 (*viridans streptococci*) 的感染相關之牙原性感染；與百日咳博代特氏桿菌 (*Bordetella pertussis*) 的感染相關之久咳；與產氣莢膜梭狀芽胞桿菌 (*Clostridium perfringens*) 或擬桿菌屬菌種

5 (*Bacteroides spp.*) 的感染相關之氣性壞疽；及與幽門桿菌 (*Helicobacter pylori*) 或肺炎披衣菌 (*Chlamydia pneumoniae*) 的感染相關之動脈粥樣硬化。動物中之可加以治療或預防的細菌感染與原生動物感染以及與該等感染相關之病症，

包括(但不限於)下列各者：與 *P. haem.*、出血敗血性巴斯德

10 氏桿菌 (*P. multocida*)、牛型枝原體 (*Mycoplasma bovis*) 或博代特氏桿菌屬菌種 (*Bordetella spp.*) 的感染相關之牛呼吸道疾病；與埃舍利希式桿菌 (*E. coli*) 或原生動物(亦即球蟲、隱孢子蟲等) 的感染相關之牛腸道疾病；與乳房鏈球菌 (*Strep. uberis*)、無乳鏈球菌 (*Strep. agalactiae*)、停乳鏈球

15 菌 (*Strep. dysgalactiae*)、克雷白氏桿菌屬菌種 (*Klebsiella spp.*)、棒狀桿菌屬 (*Corynebacterium*) 或腸道球菌屬菌種 (*Enterococcus spp.*) 的感染相關之乳牛乳腺炎；與胸膜放線桿菌 (*A. pleuro*)、出血敗血性巴斯德氏桿菌 (*P. multocida*)、枝原體 (*Mycoplasma spp.*) 的感染相關之豬呼吸道疾病；

20 與埃舍利希式桿菌 (*E. coli*)、細胞內勞索尼亞氏菌 (*Lawsonia intracellularis*)、沙門氏菌屬 (*Salmonella*)、赤痢螺旋體 (*Serpulina hyodysenteriae*) 的感染相關之豬腸道疾病；與梭形桿菌屬菌種 (*Fusobacterium spp.*) 的感染相關之牛腐蹄病；與壞死厭氧性梭形桿菌屬菌種 (*Fusobacterium*

## 玖、發明說明

*necrophorum*)或瘤型擬桿菌(*Bacteroides nodosus*)的感染相關之牛毛疣；與牛型摩拉克氏菌(*Moraxella bovis*)的感染相關之牛紅眼症；與原生動物(亦即新孢子蟲)感染相關之牛的小產；與埃舍利希式桿菌(*E. coli*)感染相關之狗與貓

5 的尿道感染；與表皮葡萄球菌(*Staph. epidermidis*)、中間型葡萄球菌(*Staph. intermedius*)、凝固酶陰性的葡萄球菌或出血敗血性巴斯德氏桿菌(*P. multocida*)的感染相關之狗與貓的皮膚與軟組織感染；與產鹼桿菌屬菌種(*Alcaligenes spp.*)、擬桿菌屬菌種(*Bacteroides spp.*)、梭狀芽胞桿菌屬

10 菌種(*Clostridium spp.*)、腸道球菌屬菌種(*Enterobacter spp.*)、真細菌屬(*Eubacterium spp.*)、消化鏈球菌屬(*Listeria spp.*)、卟啉單胞菌(*Porphyromonas*)或普雷沃菌(*Prevotella*)的感染相關之狗與貓的牙或口感染。可藉由本發明的化合物與製劑加以治療的其他病況，包括瘧疾與動

15 脈粥樣硬化。可依據本發明的方法與組成物加以治療或預防的細菌感染與原生動物感染以及與該等感染相關之病症，係述於J. P. Sanford等人之“杉弗氏(Sanford)之抗微生物療法指南”第26版乙書(Antimicrobial Therapy公司於1996年出版)。

20 在本發明中，“有效量”一詞係指可阻止一哺乳類動物中之細菌或原生動物感染的發病、減輕其症狀、阻止其惡化或消弭該感染之阿基黴素投藥量。

“哺乳類動物”一詞係指一動物個體，其係為分類學中哺乳綱之一員。哺乳綱例如包括人類、猴、黑猩猩、大猩

## 玖、發明說明

猩、牛、豬、馬、羊、狗、貓、小鼠及大鼠。

在本發明中，較佳的哺乳類動物為人類。

雖然必須依物種、所治療個體之重量與病況、所選擇的特定投藥路徑而加以變化，阿基黴素典型地係以每日每  
5 公斤體重約0.2毫克(毫克/公斤/日)至約200毫克/公斤/日之劑量投藥，其係置於單一或分開的劑量(亦即每日自1至4個劑量)中。劑量較佳約2毫克/公斤/日至約50毫克/公斤/日。

阿基黴素能以口服方式投藥，或藉由用於投予阿基黴  
10 素之其他已知方式投藥。

雖然已就說明之目的詳細說明本發明，嫻熟技藝者即可瞭解可進行變化與修飾，而不偏離此述之本發明範疇。

### 實例

將藉由下列實例，進一步說明本發明。然而，應瞭解  
15 並不意謂本發明係受限於此述之細節。在下列實例中，顆粒尺寸分布係以具有一MS-1-小型體積試樣分散元件之Malvern Mastersizer S(英國瓦斯特郡(Worcestershire)之馬文(Malvern)儀器公司)測定之。該元件促成經由一濕試樣分散步驟而進行顆粒尺寸分析，及使用雷射光繞射而進行  
20 後續的顆粒尺寸測量。為測量顆粒尺寸，在小型體積試樣分散元件中添加60至75毫升的純水，讓其攪拌約15秒，接著進行5000次掃描的背景計數。緊接著在該液體中添加本體阿基黴素，直至遮蔽值達到15-25%為止，及藉由使用如第1圖所示之5000次掃描而完成顆粒尺寸測量。

## 玖、發明說明

藉由在一個100毫升的刻度圓筒中測定一個15克試樣的初始密度，而測量本體阿基黴素之卡爾可壓製性指數。該試樣在凡凱爾(VanKel)振實密度測定儀(美國紐澤西州愛迪森(Edison)公司型號50-1200)上振實2000次，及測定在該

5 100毫升的刻度圓筒中之該15克試樣的振實密度。該程序係述於Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.第6(3)期第10-16頁(1985年)乙文中。

藉由Hiestand, E. N.與Wilcox, C. J.於“有關簡單粉末床中的摩擦作用之數項測量”乙文(J. Pharm. Sci.第57期(1968

10 年)第1421頁)中所述之方法，測量本體藥物的內摩擦角度。

剪力盒係由位於二個平行的平坦表面之間之一層粉末所組成。將下表面固定而形成基底，而上表面(滑板)係與一傳動裝置連接，該傳動裝置在平行於該表面平面之一線

15 性方向提供一力量。藉由使用已知質量之砝碼，而在該滑板頂部提供另一力量。就各試樣而言，進行該試驗數次，而各次試驗係在滑板上使用不同的砝碼。隨著滑板上的砝碼之增加，將該滑板拉曳通過該粉末層所需的力量(或所產生的剪切應力)增加，或增加所產生的正應力。當粉末

20 床在剪力期間屈服時，其即宣告失敗。該情況代表初始的流動作用，及發生於移動該滑板所需的力量之量停止增加之際。以失敗時的剪力相對於正應力之方式，繪製在數個正應力水平的數據。該圖係稱作屈服軌跡，而屈服軌跡與橫軸之間的角度係稱作內摩擦角度。

## 玖、發明說明

在實例中提及下列賦形劑的商品名：

乳糖 (Fast Flo) 係自美國威斯康辛州羅斯柴爾德 (Rothschild) 的 Foremost Farms 公司。

5 微晶纖維素 (Avicel PH200) 係自美國賓州費城的 FMC Biopolymer 公司取得。

交聯型羧甲基纖維素鈉鹽 (Ac-Di-Sol) 係自美國賓州費城的 FMC Biopolymer 公司取得。

硬脂酸鎂係自美國密蘇里州聖路易市的 Mallinckrodt 公司取得。

10 膠體二氧化矽係自美國伊利諾州塔斯科拉 (Tuscola) 的 Cabot Corporation 公司取得。

滑石係自美國紐澤西州南普蘭菲爾德 (South Plainfield) 的 Clark & Daniels 公司取得。

再者，在下列實例中，評估下列藥物批料：

15 第1批：形式N，未經碾磨。

第2批：形式M，未經碾磨。

第3批：形式A，未經碾磨。

第4批：形式G，未經碾磨。

20 第5批：形式A，在具有0.027英吋篩與鎚之費茲磨 (Fitzmill) 上以低速碾磨。

第6批：形式A，在無篩及具有鎚之費茲磨 (Fitzmill) 上以高速碾磨。

第7批：形式A，在具有0.027英吋篩與刀之費茲磨 (Fitzmill) 上以中等速度碾磨。

## 玖、發明說明

第8批：形式A，在具有0.020英吋篩與刀之費茲磨(Fitzmill)上以高速碾磨。

第9批：形式M，在具有0.033英吋粗磨篩與棒狀轉筒之費茲磨(Fitzmill)上以低速碾磨。

### 5 第1例

#### 製錠性能指標

分析數種阿基黴素形式的製錠性能指標，以找出可能影響研發一種阿基黴素直接壓錠配方的能力之機械缺陷或屬性。該項分析係依據H. E. N. Hiestand與D. P. Smith於  
10 Powder Technology第38期(1984年)第145-159頁的“製錠性能指標”乙文中所述之程序進行之。

更詳細地，自該物質的正常抗張強度與受損抗張強度之比值，計算脆性斷裂指標(BFI)。自回彈法硬度試驗，計算應變指標(SI)。假設非常短的壓錠保壓時間及解壓期  
15 間之顆粒分離作用的塑性機制，藉由分析在解壓之後所保有的顆粒結合程度，而測定最壞情況的結合指標。

第1、2、4、7、10及11批本體阿基黴素係分別為形式N、M、G、A、F及J之不同的結晶形式。第1、2與4批係在具有0.027英吋篩與刀之費茲磨(Fitzmill)(美國伊利諾州  
20 愛默賀斯特(Elmhurst)的Fitzpatrick公司之型號JT)上以高速柔和地碾磨，以試圖匹配第7批之較小型的顆粒尺寸。因為第10與11批之相當小的顆粒尺寸，而進行其等之分析。

該等分析的結果係示於下列第1表中。

## 玖、發明說明

第1表

製錠性能指標				
批號	脆性斷裂 指標(BFI)	最壞情況的結合 指標(BL <sub>w</sub> ) ×10 <sup>2</sup>	應變指標(SI)	抗張強度 Mpa
#1形式N	0.05	0.7	0.0044	0.75
#2形式M	0.10	1.0	0.0048	0.79
#4形式G	ND	0.8	0.0043	1.03
#7形式A	0.10	0.9	0.0044	0.99
#10形式F	0.37	0.9	0.0041	1.62
#11形式J	0.11	0.7	0.0043	0.69

ND = 未測定

如上所示，第1、2、4、7及11批(形式N、M、G、A及  
5 J)之製錠指標類似。其顯示就藉由直接壓錠作用形成錠劑  
而言，該等物質的主要缺陷在於其等自低至中等的抗張強  
度。其可能顯現於低的錠劑硬度數值上。再者，由脆性斷  
裂指標顯示，當錠劑自模中射出時，較可能在解壓之後仍  
10 保有在壓錠期間所形成的鍵結。該等批料之間的差異並不  
顯著。因而，該等批料形成一強力的直接壓製型錠劑配方  
之可能性相近。

然而，第10批料(形式F)似乎具有顯著不同的機械性質。  
其具有較高的抗張強度，亦即顯示形成較強的鍵結。然而  
，第10批料的流動性質，係與具有類似的顆粒尺寸分布之  
15 其他批料相近。

## 玖、發明說明

### 第2例

#### 顆粒尺寸之效應

如下評估阿基黴素的顆粒尺寸對於直接壓製型錠劑之影響。

- 5           使用不同批料的阿基黴素，自一乾燥摻合物(由59.3重量%的阿基黴素、作為黏合劑之26.9重量%的微晶纖維素、作為稀釋劑之8.9重量%的乳糖、作為崩解劑之2.0重量%的交聯型羧甲基纖維素鈉鹽及作為潤滑劑之2.9重量%的硬脂酸鎂組成)，製備直接壓製型錠劑。
- 10           該乾燥摻合物係於一單臺壓錠機曼尼斯替(Manesty) F-壓製機(英國利物浦的Manesty Machine公司)上壓製，該壓製機具有0.262英吋×0.531英吋的改良型膠囊工具。標的錠劑重量為450毫克。使用胥如寧格(Schleuniger)硬度錠劑測定儀(瑞士索洛森恩(Solothurn)的Dr. Schleuniger
- 15           Pharmatron AG公司)，試驗該錠劑之硬度(kP等級)；及使用凡德坎普(Vanderkamp)脆性錠劑測定儀(美國北卡羅萊納州凱瑞(Cary)的Vankel公司)，測定脆性(100轉/4分鐘)。試驗結果係示於第2表中。

## 玖、發明說明

第2表

操作	內摩擦角度	乾燥摻合物的卡爾指標	平均錠劑重量 毫克(%CV)	平均錠劑硬度 (kP)	錠劑脆性 (%)
1	ND	19	451.5 (0.67%, n=10)	6.6 (n=10)	0.6 (n=5)
2	ND	25	445.1 (0.32%, n=3)	6.7 (n=3)	ND
3	31.0	25	455.3 (0.21%, n=5)	6.2 (n=5)	1.1 (n=5)
4	30.5	30	442.4 (0.50%, n=10)	10.1 (n=10)	0.52 (n=10)
5	31.6	30	455 (0.36%, n=10)	8.6 (n=10)	0.32 (n=5)
6	32.6	30	452.5 (0.90%, n=10)	4.1 (n=10)	1.8 (n=10)
7	34.5	34	450.8 (2.06%, n=5)	12.5 (n=5)	3.67 (n=5)
8	ND	37	無錠劑	N/A	N/A
9	ND	46	無錠劑	N/A	N/A
10	ND	34	無錠劑	N/A	N/A

ND = 未測定

對於該乾燥摻合物之分析顯示，未經碾磨的本體藥物(第1至4操作)產生在壓錠機上具有可接受的流動性之摻合物(其卡爾可壓製性指數為19至30)，及產生具有可接受的重量控制、硬度及脆性之錠劑。碾磨程度較不劇烈的本體藥物批料(第5至6操作)，亦產生在壓錠機上具有可接受的流動性之摻合物。

如第2表所示，碾磨程度較劇烈的本體藥物批料(第8與9操作)及具有小的顆粒尺寸分布之未經碾磨的本體藥物(第10操作)，產生流動性不良的摻合物(其卡爾指數為34至36)，因而無法在曼尼斯替(Manesty) F-壓製機上壓製錠劑。

然後使用一壓製模擬器，以壓製含有第7、8、9及10

## 玖、發明說明

批阿基黴素之摻合物。該壓製模擬器之設計係具有一單臺壓錠劑，其中可調整壓錠保壓時間以模擬不同類型的壓錠機。此外，該壓製模擬器配備有一機械攪拌器，以協助以乾燥摻合物填滿該錠劑模，而獲致均一的錠劑重量。

- 5 如第2表的第11、12、13A、13B、14A與14B操作所示，原本在曼尼斯替(Manesty) F-壓製機上產生不合格錠劑之流動性不良的摻合物，當在壓製模擬器上壓製時，可產生可接受的錠劑。

第2A表

操作	藥物批號	乾燥摻合物的卡爾指標	所施用的上方壓製力量(kN)	平均錠劑重量 毫克(%CV)	平均錠劑硬度 (kP)	錠劑脆性 (%)
11	7	34	5.1	457.2 (2.53%, n=5)	9.3 (n=5)	0.32 (n=5)
12	8	37	4.0	439.8 (1.08%, n=5)	6.4 (n=5)	0.73 (n=5)
13A	9	46	4.6	428.7 (1.15%, n=10)	10.6 (n=10)	0.35 (n=10)
13B	9	46	5.5	426.9 (1.44%, n=10)	11.9 (n=10)	0.32 (n=10)
14A	10	34	4.2	444.9 (0.90%, n=5)	10.4 (n=5)	0.38 (n=10)
14B	10	34	5.7	456.2 (0.62%, n=5)	14.1 (n=5)	0.41 (n=10)

10

### 第3例

#### 藥物裝料量之效應

- 如下評估藥物裝料量對於阿基黴素的直接壓製型錠劑之製錠性質之影響。以低、中及高的裝料量評估阿基黴素錠劑。使用如第2例所述之相同的製造與試驗程序。
- 15

使用具有下列藥物裝料量之藥學配方(百分比係為重量%)：

## 玖、發明說明

藥物裝料量	~60%	~45%	~30%
阿基黴素	59.3%	44.5%	29.7%
微晶纖維素	26.9%	38.0%	49.2%
乳糖	8.9%	12.6%	16.2%
交聯型羧甲基纖維素鈉鹽	2.0%	2.0%	2.0%
硬脂酸鎂	2.9%	2.9%	2.9%

第3表中的第1、2、3、4、5與6操作係於曼尼斯替 (Manesty) F-壓製機上進行。在第1-3操作使用同一本體藥物(第8批料)，第4-5操作使用第10批料，而第6操作使用第5 11批料。第3表中的第7、8、9、10、11與12操作係於壓製模擬器上，使用第8、10與11批料進行之。

使用約60%藥物裝料量之經碾磨的本體藥物第8批料及未經碾磨的第10批料之初始評估作用，產生流動性不良的摻合物(其卡爾指數分別為37與34)，及如第2表所示在曼 10 尼斯替 (Manesty) F-壓製機上產生不良的錠劑(第3與5操)。然而，如第3表所示，低的藥物裝料量(約30%)確實增進該摻合物的流動性及性質。

## 玖、發明說明

第3表

操作	藥物批號	卡爾指標 (%)	藥物裝料量 (%)	平均錠劑重量 毫克(%CV)	平均錠劑硬度 (kP)	錠劑脆性 (%)
1	8	33	30	449.7 (0.56%, n=10)	7.5(最大值) (n=5)	0.25 (n=5)
2	8	39	45	457.7 (3.38%, n=8)	3.7(最大值) (n=4)	2.02 (n=4)
3	8	37	60	無錠劑	無錠劑	無錠劑
4A	10	28	30	441.70 (0.95%, n=10)	11.5 (n=10)	0.27
4B	10	28	30	446.9 (0.89%, n=10)	20.2 (n=10)	0.31
5	10	34	60	無錠劑	無錠劑	無錠劑
6A	11	33	30	450.2 (0.36%, n=5)	10.6 (n=2)	0.20% (n=3)
6B	11	33	30	449.0 (0.47%, n=5)	16.4 (n=2)	0.44% (n=5)

第3A表

操作/批號 %藥物 裝料量	卡爾指標 (%)	所施用的上方 壓製力量 (kN)	平均錠劑重量 毫克 (%CV)	平均錠劑硬度 (kP)	錠劑脆性 (%)
7/8 30%	33	7.2	459.6 (0.62%, n=20)	12.9 (n=10)	0.21
8/8 45%	39	5.8	455.2 (0.15%, n=15)	10.5 (n=5)	0.13 (n=5)
9/8 60%	37	4	439.8 (1.08%, n=5)	6.4 (n=5)	0.73 (n=5)
10/10 60%	34	4.2	444.9 (0.90%, n=5)	10.4 (n=5)	0.38 (n=10)
11/11 30%	33	6.8	452.0 (n=1)	18.3 (n=1)	ND
12/11 30%	33	4.4	451.0 (0.44%, n=5)	12.3 (n=5)	0.35 (n=5)

ND = 未測定

如上述第3A表所示，當使用第8批料時，在壓製模擬器上以中等藥物裝料量所製造的錠劑之硬度與脆性，顯著地優於以高的藥物裝料量所製造者。當使用第8或11批料時，在壓製模擬器上以低的藥物裝料量製得硬度大於12kP之錠劑。亦可使用第8或10批料，在壓製模擬器上以高的

## 玖、發明說明

藥物裝料量製得錠劑。對於壓製模擬器而言，流動作用並非一關鍵性參數，因其使用一機械攪拌器以迫使該摻合物進入該模中。

### 第4例

#### 5 潤滑劑之效應

如下評估潤滑劑量對於阿基黴素的直接壓製型錠劑之製錠性質之影響。製備含有高量或低量的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)之直接壓製型錠劑配方。具有高量潤滑劑之配方含有59.3重量%的阿基黴素，26.9重量%的微晶纖維素，  
10 8.9重量%的乳糖，2.0重量%的交聯型羧甲基纖維素鈉鹽，及2.9重量%的硬脂酸鎂。具有低量潤滑劑之配方含有59.3重量%的阿基黴素，28.3重量%的微晶纖維素，9.4重量%的乳糖，2.0重量%的交聯型羧甲基纖維素鈉鹽，及1.0重量%的硬脂酸鎂。

15 在該二潤滑劑量的配方中使用阿基黴素第8批料。在此使用與第2例相同的製造與試驗程序。

對於具有約3%潤滑劑的本體藥物批料所進行之評估作用，產生流動性不良的摻合物(其卡爾可壓製性指數為37)。如第4表所示，無法在曼尼斯替(Manesty) F-壓製機上  
20 製出錠劑。當潤滑劑量為1%時，該摻合物亦具有不良的流動性(其卡爾可壓製性指數為47)，及在F-壓製機上僅製出不合格的錠劑及在衝桿上具有過量的物質堆積。錠劑非常地軟，及具有不合格的低錠劑重量(標的錠劑重量為450毫克)及不良的重量控制(%CV = 5.1%)。

## 玖、發明說明

第4表

操作	乾燥摻合物的卡爾指標 (%)	潤滑劑 (%)	平均錠劑重量 毫克 (%CV)	平均錠劑硬度 (kP)	錠劑脆性 (%)
1	37	3	無錠劑	無錠劑	無錠劑
2	47	1	418.3 (5.1%, n=10)	3.3 (n=5)	2.5

如第4A表中之第3與4操作所示，原本在曼尼斯替 (Manesty) F-壓製機上產生不合格錠劑之流動性不良的摻合物，當在壓製模擬器上壓製時，可產生可接受的錠劑。

- 5 對於壓製模擬器而言，流動作用並非一關鍵性參數，因其使用一機械攪拌器以迫使該摻合物進入該模中。當具有1%潤滑劑量的摻合物在壓製模擬器上壓製時，獲致較佳的錠劑脆性(第4操作)。

第4A表

操作	乾燥摻合物的卡爾指標 (%)	潤滑劑 (%)	所施用的上方壓製力量 (kN)	平均錠劑量 毫克 (%CV)	平均錠劑硬度 (kP)	錠劑脆性 (%)
3	37	3	4.0	439.8 (1.07%, n=5)	6.4 (n=5)	0.73 (n=5)
4	47	1	4.2	462.8 (0.69%, n=20)	5.8 (n=10)	0.15

10 第5例助流劑之效應

如下評估助流劑對於阿基黴素的直接壓製型錠劑之製錠性質之影響。典型地，在藥學配方中添加助流劑以增進流動。如本實例所示，在配方中添加助流劑可增進流動。

- 15 以助流劑製備阿基黴素的直接壓製型錠劑，以評估助流劑對於直接壓製型錠劑之效應。在所有的助流劑配方中

## 玖、發明說明

，使用相同的本體藥物(第6批料)。在本實例中使用與第2例相同的製造與錠劑試驗程序。第1、2、3與4操作係於曼尼斯替(Manesty) F-壓製機上進行。

製備下列的藥學配方：

操作#	4	3	1	2
助流劑配方	重量%			
阿基黴素	59.3	59.3	59.3	59.3
微晶纖維素	26.9	26.7	26.8	26.8
乳糖	8.9	8.8	8.9	8.9
交聯型羧甲基纖維素鈉鹽	2.0	2.0	2.0	2.0
膠體二氧化矽	---	0.3	0.1	---
滑石	---	---	---	0.1
硬脂酸鎂	2.9	2.9	2.9	2.9

5

第5表

操作	乾燥摻合物的卡爾指標 (%)	助流劑	錠劑重量毫克 (%CV)	錠劑硬度 (kP)	錠劑脆性 (%)
1	25	0.1% 二氧化矽	455.5 (0.4%, n=5)	4.6 (n=5)	2.27 (n=7)
2	27	0.1% 滑石	449.5 (1.2%, n=5)	3.6 (n=5)	2.68 (n=7)
3	28	0.25% 二氧化矽	445.2 (1.06%, n=10)	4.7 (n=10)	錠劑頂裂
4	30	無助流劑	452.5 (0.9%, n=10)	4.1 (n=10)	1.8 (n=10)

對於不具有助流劑的本體藥物第6批料所進行之評估作用，在曼尼斯替(Manesty) F-壓製機上產生可接受的摻合物流動作用(其卡爾可壓製性指數為30)。添加0.1%二氧化矽(第1操作)增進流動作用(如卡爾可壓製性指數所測得者)及重量均一性(如較低的重量%CV所示者)。

## 玖、發明說明

### 第6例

#### 篩分之效應

如下評估將本體藥物過篩以選擇性地自本體阿基黴素批料中除去微粒之效應。

- 5            使用振幅設定於8之振動式篩分析器(英國倫敦的安迪卡特(Endecott)公司之安迪卡特Octagon 200試驗篩振動器)20分鐘，將第8批料過篩通過#200網孔篩。使用相同的過篩方法，將留置於該#200網孔篩上的藥物再度過篩。將留置於該#200網狀篩上的藥物(經二次過篩)用於下列的直接
- 10 壓錠配方中。在本實例中使用與第2例相同的製造與試驗程序。直接壓製型錠劑具有下列組成(以重量為基礎)：

阿基黴素	59.3%
微晶纖維素	26.9%
乳糖	8.9%
交聯型羧甲基纖維素鈉鹽	2.0%
硬脂酸鎂	2.9%

- 自過篩的本體藥物批料製得流動性較佳的摻合物(其卡爾可壓製性指數為29)。當使用未過篩的第8批料時，該摻合物的流動性不良(其卡爾可壓製性指數為37)，及如第6
- 15 表所示，無法在曼尼斯替(Manesty) F-壓製機上製出錠劑(第1操作)。當使用過篩的第8批料(第2a與2b操作)時，製得可接受的硬式錠劑。第2a與2b操作係以不同的上方衝桿壓製設定進行之。第2b操作之設定較高，故產生較大的壓錠作用。達成450毫克之標的錠劑重量，及具有自良好至極
- 20 佳的重量控制。

## 玖、發明說明

第6表

操作	乾燥摻合物的卡爾指標 (%)	本體藥物批料之預處理	平均錠劑重量毫克 (%CV)	平均錠劑硬度 (kP)
1	37	無 未過篩	無錠劑	無錠劑
2a	29	過篩二次 #200網孔	448.4 (1.48%, n=5)	5.6 (n=5)
2b	29	過篩二次 #200網孔	449.2 (0.06%, n=5)	8.3 (n=5)

## 【圖式簡單說明】

第1圖係藉由光散射分析(英國瓦斯特郡 5 (Worcestershire)之馬文(Malvern)儀器公司之Malvern Mastersizer),分析第1至11批號的阿基黴素之本體顆粒尺寸分布之一圖。

## 【圖式之主要元件代表符號表】

無

## 肆、中文發明摘要

本發明係有關用於藉由直接壓錠作用而形成阿基黴素 (AZITHROMYCIN) 錠劑之一種乾燥摻合物，其包括非二水合阿基黴素及至少一種藥學上可接受的賦形劑。

本發明亦有關一種阿基黴素錠劑，其包括非二水合阿基黴素及至少一種藥學上可接受的賦形劑。該阿基黴素錠劑較佳藉由將本發明的乾燥摻合物直接壓製，而形成該阿基黴素錠劑。

本發明的阿基黴素錠劑較佳含有 250 mgA、500 mgA 或 600 mgA 阿基黴素之一劑量。

本發明進一步有關一種阿基黴素錠劑，其係藉由形成一種非粒化阿基黴素形式 A 與至少一種藥學上可接受的賦形劑之一乾燥摻合物，而製造之。然後藉由直接壓製該乾燥摻合物，而形成阿基黴素錠劑。

## 伍、英文發明摘要

The present invention relates to a dry blend, used for forming azithromycin tablets by direct compression, comprising non-dihydrate azithromycin and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

This invention also relates to an azithromycin tablet comprising non-dihydrate azithromycin and at least one pharmaceutically acceptable excipient. Preferably, the azithromycin tablet is formed by direct compressing the dry blend, of the present invention, to form said azithromycin tablet.

Preferably, the azithromycin tablet, of the present invention, contains a dosage of 250 mgA, 500 mgA or 600 mgA of azithromycin.

This invention further relates to an azithromycin tablet which is produced by forming a dry blend of a non-granulated azithromycin form A and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The azithromycin tablet is then formed by direct compressing the dry blend.

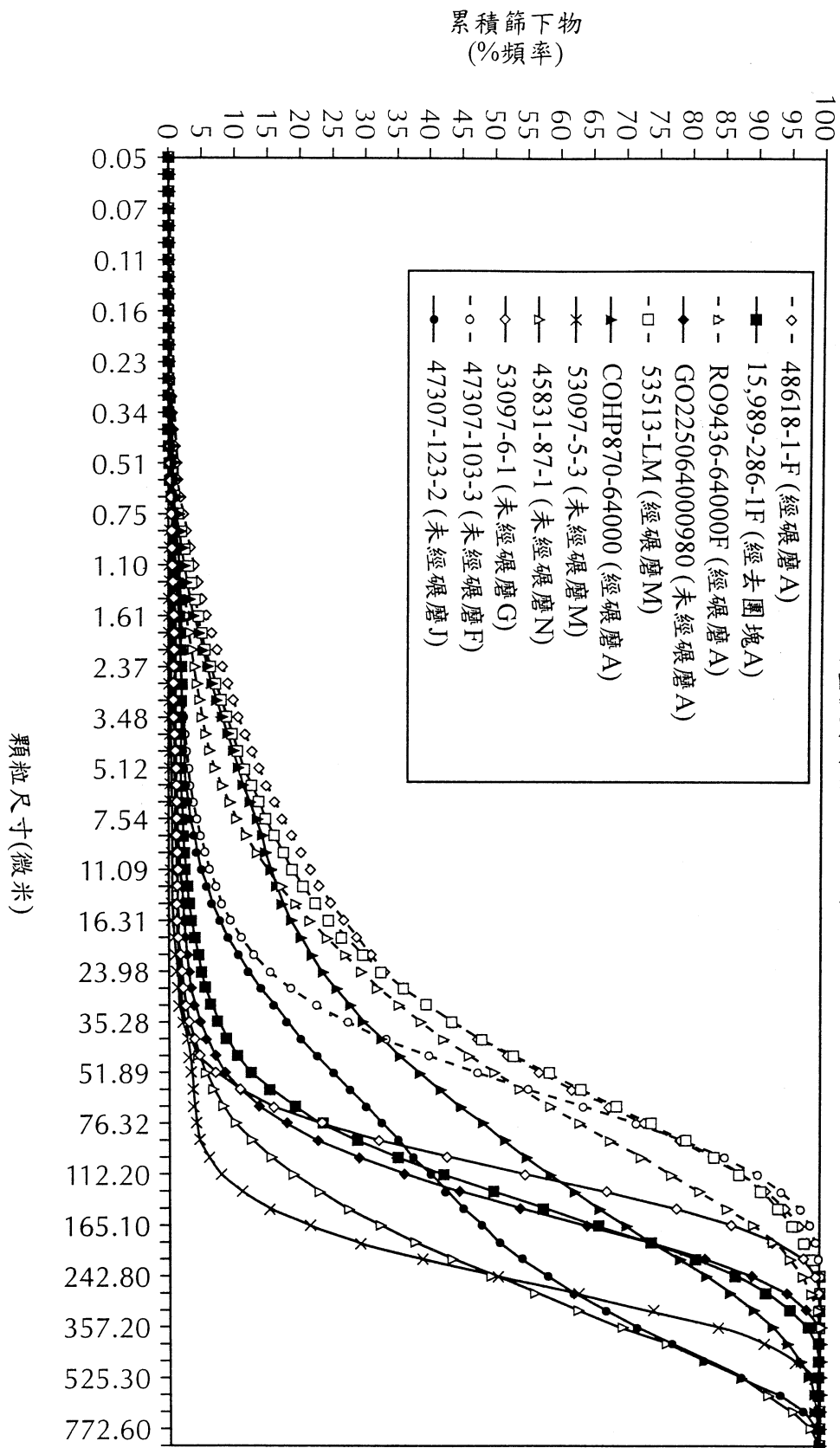
## 拾、申請專利範圍

1. 一種用於藉由直接壓錠作用而形成阿基黴素錠劑之乾燥摻合物，其包括：
  - (a)非二水合阿基黴素；及
  - (b)至少一種藥學上可接受的賦形劑。
- 5 2. 如申請專利範圍第1項之乾燥摻合物，其中該非二水合阿基黴素係選自下列群中：形式B、D、E、F、G、H、J、M、N、O、P、Q、R及其混合物。
3. 如申請專利範圍第1與2項之乾燥摻合物，其中該乾燥摻合物的摩擦內角係小於約 $34^\circ$ 。
- 10 4. 如申請專利範圍第1與2項之乾燥摻合物，其中該乾燥摻合物的卡爾可壓製性指數係小於約34。
5. 如申請專利範圍第1與2項之乾燥摻合物，其中少於約14%之總阿基黴素顆粒(以馬文(Malvern)方法所測量的體積計之)，具有44微米以下之一直徑。
- 15 6. 如申請專利範圍第5項之乾燥摻合物，其中少於約50%之總阿基黴素顆粒(以馬文方法所測量的體積計之)，具有105微米以下之一直徑。
7. 如申請專利範圍第5項之乾燥摻合物，其中少於約27%之總阿基黴素顆粒(以馬文方法所測量的體積計之)，具有74微米以下之一直徑。
- 20 8. 如申請專利範圍第5項之乾燥摻合物，其中少於約6%之總阿基黴素顆粒(以馬文方法所測量的體積計之)，具有16微米以下之一直徑。
9. 如申請專利範圍第1至8項之乾燥摻合物，其中該非二

## 拾、申請專利範圍

水合阿基黴素為非粒化者。

10. 一種阿基黴素錠劑，其包括非二水合阿基黴素及至少一種藥學上可接受的賦形劑。
11. 如申請專利範圍第10項之阿基黴素錠劑，其中該錠劑  
5 係如下製備之：
- (a) 形成一種非二水合阿基黴素及至少一種藥學上可接受的賦形劑之一乾燥摻合物；及
- (b) 將該乾燥摻合物直接壓製形成阿基黴素錠劑。
12. 如申請專利範圍第11項之阿基黴素錠劑，其中該錠劑  
10 中之阿基黴素劑量係選自下列群中：250 mgA、500 mgA及600 mgA。
13. 如申請專利範圍第11與12項之阿基黴素錠劑，其中該乾燥摻合物中的非二水合阿基黴素為非粒化者。
14. 如申請專利範圍第10至13項之阿基黴素錠劑，其中該  
15 非二水合阿基黴素係選自下列群中：形式B、D、E、F、G、H、J、M、N、O、P、Q、R及其混合物。
15. 一種阿基黴素錠劑，其中該錠劑係如下製備之：
- (a) 形成一種非粒化阿基黴素形式A及至少一種藥學上可接受的賦形劑之一乾燥摻合物；及
- 20 (b) 將該乾燥摻合物直接壓製形成阿基黴素錠劑。



阿基徽素本體顆粒尺寸分布

第 1 圖

陸、(一)、本案指定代表圖為：第  1  圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：(無)

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：