

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5235416号  
(P5235416)

(45) 発行日 平成25年7月10日(2013.7.10)

(24) 登録日 平成25年4月5日(2013.4.5)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	31/65	(2006.01)	A 6 1 K 31/65
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04

請求項の数 13 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2007-552294 (P2007-552294)	(73) 特許権者	506162149
(86) (22) 出願日	平成18年1月20日 (2006.1.20)		ワーナー・チルコット・カンパニー・エル
(65) 公表番号	特表2008-528501 (P2008-528501A)		エルシー
(43) 公表日	平成20年7月31日 (2008.7.31)		アメリカ合衆国プエルトリコ州00738
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/002070		-1005, ファジャルド, ユニオン・ス
(87) 国際公開番号	W02006/078925		トリート・ケイエム 1. 1
(87) 国際公開日	平成18年7月27日 (2006.7.27)	(74) 代理人	100140109
審査請求日	平成19年11月20日 (2007.11.20)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	60/646, 357	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成17年1月21日 (2005.1.21)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100096013
前置審査			弁理士 富田 博行
		(74) 代理人	100092967
			弁理士 星野 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体投与形中のテトラサイクリン金属錯体

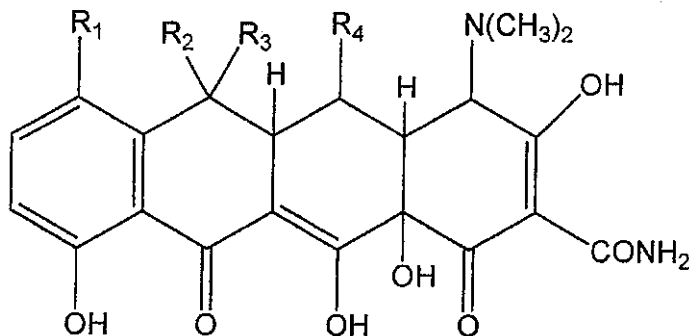
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】

(I)



【式中、 $R_1 = N(CH_3)_2$  ;  $R_2 = H$  ;  $R_3 = H$  ; 及び  $R_4 = H$ 】

で示される化合物の金属錯体であって、該錯体がミノサイクリンと金属からなる、前記金属錯体の固体投与形における乾燥顆粒の製造方法であって、

(i) 式(I)で示される化合物又はその生理的に受容される塩の水溶液であって、該化合物が部分的に又は完全に可溶化されている水溶液を用意する工程；

(ii) 金属塩を前記水溶液と混合する工程；

( i i i ) 前記水溶液の pH を高めるために塩基を混合し、それによって、工程 ( i i ) と ( i i i ) 後に、式 ( I ) で示される化合物の金属錯体の懸濁液が形成される工程；及び

( i v ) 1 種類以上の製薬的に受容される賦形剤を前記懸濁液と混合させて、それによって、湿った顆粒を形成する工程、次に、湿った顆粒を乾燥させて、それによって、式 ( I ) で示される化合物の金属錯体の乾燥顆粒を形成する工程を含む方法。

【請求項 2】

工程 ( i i i ) で用意した、式 ( I ) で示される化合物の金属錯体の前記懸濁液が、2 ~ 14 の pH 範囲を有する、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

前記金属塩が、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、及びこれらの混合物から成る、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記金属塩が塩化カルシウムである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記塩基が、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン及びこれらの混合物から成る群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

前記顆粒が、10 重量%未満の水分レベルを有する、請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 7】

該乾燥工程の前に、1 種類以上の製薬的に受容される賦形剤を混合する工程をさらに含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記顆粒形成の後に、1 種類以上の製薬的に受容される賦形剤を混合する工程をさらに含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

( a ) 前記乾燥顆粒を圧縮成形して、錠剤を形成する工程；又は

( b ) ゼラチンカプセルに前記乾燥顆粒を充填する工程

をさらに含む、請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 10】

式 ( I ) で示される化合物の生理的に受容される塩が、ハイクレート、一水和物、カラゲネート、塩酸塩、リン酸塩、及びこれらの混合物から成る群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

請求項 1 記載の方法によって製造される、式 ( I ) で示される化合物の金属錯体の薬剤固体製剤。

【請求項 12】

前記 1 種類以上の製薬的に受容される賦形剤が微結晶セルロースである、請求項 1 記載の方法。

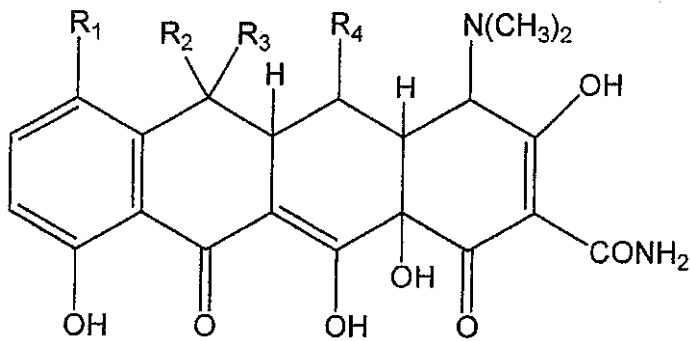
40

【請求項 13】

請求項 1 記載の方法によって製造される、薬剤投与のための式 ( I ) :

## 【化2】

(I)



【式中、 $R_1 = N(CH_3)_2$  ;  $R_2 = H$  ;  $R_3 = H$  ; 及び  $R_4 = H$ 】

で示される化合物の金属錯体であって、該錯体がミノサイクリンと金属からなり、前記金属錯体が、カルシウム錯体、マグネシウム錯体、ナトリウム錯体、亜鉛錯体、アルミニウム錯体、鉄錯体、銅錯体及びこれらの混合物から成る群から選択される、前記金属錯体を含む固体製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願へのクロスリファレンス

本出願は、米国仮出願No.60/646,357(Jan.21,2005出願)の恩恵(benefit)を主張する。

発明の背景

(発明の分野)

本発明は、式(I)で示される化合物の金属錯体に関する。より詳しくは、本発明は、式(I)で示されるテトラサイクリンの金属錯体の固体投与形と、このような固体投与形の製造方法に関する。

(関連背景技術)

テトラサイクリンは、ピブリオ菌感染症、グラム陽性菌感染症、グラム陰性菌感染症、好気性菌感染症、嫌気性菌感染症、並びにスピロヘータ感染症、マイコプラズマ感染症、リケッチア感染症、クラミジア感染症及び一部の原虫感染症の治療に効果的に用いられている、周知の抗菌性化合物(antibiotic compounds)である。テトラサイクリンは、例えば、たんぱく質合成のような、細菌細胞の酵素反応を阻害することによって作用する。これは、これらの生物によって惹起される細菌感染症の治療、例えば、尿路感染症、上気道感染症、にきび、淋病、クラミジア感染症、炭疽病、ライム病及びその他の治療に一般に用いられる。

【0002】

テトラサイクリンは、経口投与した場合に、種々な程度に吸収される。例えば、デメクロサイクリン、オキシサイクリン及びテトラサイクリンに関して、60~80%の吸収が観察されている。然るに、ドキシサイクリンとミノサイクリンは約90%の高レベルで吸収される。

【0003】

テトラサイクリンを、鉄サプリメント、マルチビタミン、カルシウムサプリメント、制酸薬又は緩下剤と同時に摂取すべきではないと、広く考えられている。テトラサイクリンを、上記製品の1つと同時に又は組み合わせて摂取する場合には、体内でのテトラサイクリンの効力及び吸収が低下すると、多くの人が考えている。

【0004】

Villaxへの英国特許No.1,360,998は、-6-デオキシテトラサイクリンの粗反応混合物からの単離方法を記載している。Villaxはまた、テトラサイクリンのカルシウム塩を用いて経口薬剤懸濁液を製造することができることも開示している。Villaxが教える方法は、メタノール、即ち、有機溶媒を用いる。薬剤有効成分の製造における有機溶媒の使用は

10

20

30

40

50

稀ではないが、固体投与形の製造に、有機溶媒を用いないことが一般に好ましい。それ故、Villaxに開示された、デオキシテトラサイクリン塩を単離する方法はおそらく残留溶媒を含有すると考えられるので、このことが、この方法を薬剤投与に適した固体投与形の製造に受容されないものになっている。

【0005】

現在、テトラサイクリンのカルシウム塩の懸濁液のみが入手可能である。しかし、薬剤懸濁液は、しばしば、患者コンプライアンスの欠如という欠点を有する。さらに、多くの個人は液体投与形を好まず、液体投与形を使用に不便だと感じている。

【0006】

しかし、テトラサイクリン金属錯体の固体投与形の製造は、非常に困難である。加工の障害が存在し、今までに適切に解決されていない。例えば、水性懸濁液からテトラサイクリン金属錯体を回収する方法は、今までに得られていない。したがって、テトラサイクリン金属錯体の固体投与形を効果的に製造することが、非常に望ましいと考えられる。

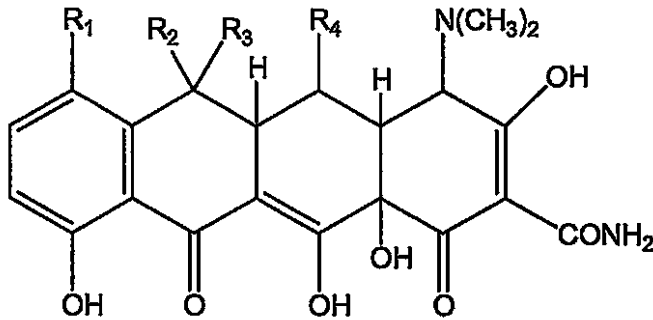
発明の概要

本発明は、薬剤投与のための式(I)：

【0007】

【化1】

(I)



【0008】

[式中、 $R_1 = Cl$ 、 $N(CH_3)_2$ 、又はH； $R_2 = CH_3$ 、H、又は $CH_2 =$ ； $R_3 = CH_3$ 、H、OH、又は存在せず；及び $R_4 = OH$ 又はH、但し、 $R_2$ が $CH_3$ であり、 $R_3$ がHである場合には、 $R_4$ はOHではない]

で示されるテトラサイクリンの金属錯体の固体投与形に関する。固体投与形中の式(I)で示される化合物の金属錯体の製造方法も、本発明に包含される。該方法は、(i)式(I)で示される化合物又はその生理的に受容される塩の水溶液であって、該化合物が部分的に又は完全に可溶性である水溶液を用意する工程；(ii)金属塩を該水溶液と混合する工程；(iii)該水溶液のpHを高めるために適当な塩基を混合し、それによって、工程(ii)と(iii)後に、式(I)で示される化合物の金属錯体の懸濁液が形成される工程；及び(iv)式(I)で示される化合物の金属錯体の懸濁液を乾燥させる工程を含む。該方法は、顆粒を形成するための1種類以上の製薬的に受容される賦形剤を混合する工程を包含することができる。該賦形剤は、懸濁液を乾燥させる工程の前に加えることができる。さらなる工程は、該顆粒をカプセルに充填する工程又は該顆粒を錠剤に圧縮成形する工程を含むことができる。

【0009】

他の実施態様では、固体投与形中の式(I)で示される化合物の金属錯体の製造方法は、(i)式(I)で示される化合物又はその生理的に受容される塩の水溶液であって、該化合物が部分的に又は完全に可溶性である水溶液を用意する工程；(ii)金属塩を該水溶液と混合する工程；(iii)該水溶液のpHを高めるために適当な塩基を混合し、それによって、工程(ii)と(iii)後に、式(I)で示される化合物の金属錯体の懸濁液が形成される工程；(iv)1種類以上の製薬的に受容される賦形剤を該懸濁液と混

10

20

30

40

50

合し、それによって、湿った顆粒を形成する工程；及び（v）該湿った顆粒を乾燥させて、それによって、式（I）で示される化合物の金属錯体の乾燥顆粒を形成する工程を含む。該方法は、湿った顆粒が形成された後に、1種類以上の製薬的に受容される賦形剤を混合する工程を含むことができる。さらに、該乾燥顆粒はカプセルに充填する又は錠剤に圧縮成形することができる。

【0010】

式（I）で示されるテトラサイクリン金属錯体は、細菌感染症の治療に用いることができる。該治療方法は、式（I）で示される化合物の金属錯体を含む固体投与形の有効量を、それを必要とするホストに有効な期間投与するステップを含む。

【0011】

さらに、本発明は、微生物及び/又は細菌に原因する病気の治療方法であって、固体投与形中の式（I）で示されるテトラサイクリンの金属錯体の安全で、有効な量を、有効な期間にわたって、それを必要とするホストに投与するステップを含む方法を包含する。

発明の詳細な説明

本発明のために、記載する全てのパーセンテージは、特に指定しないかぎり、重量によるものである。

【0012】

式（I）で示されるテトラサイクリン金属錯体と本発明の有効成分は、“安全で、有効な量”で用いられる。これは、治療されるべき症状及び/又は状態を有利に改変するであろう化合物又は組成物の有効量を、該量が重大な副作用を回避するほど低い量であるという了解の下で、意味すると理解される。安全でかつ有効とみなされる化合物量は、幾つかの要因に依存するであろう。例えば、治療される状態と該状態の重症度、治療される患者の年齢、体重、全身健康、性別、食事及び身体状態、治療期間、併用療法の性質、用いる特定の有効成分、用いる、特定の、製薬的に受容される賦形剤、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物組み合わせ、及び何らかの他の関連要因を考慮すべきである。

【0013】

“製薬的に受容される賦形剤”なる用語は、使用のために選択された、式（I）で示される特定のテトラサイクリン金属錯体の物理的かつ化学的特徴に適合しうる、当業者に知られた、任意の生理的に不活性で、薬理的に不活性な物質を意味すると理解される。

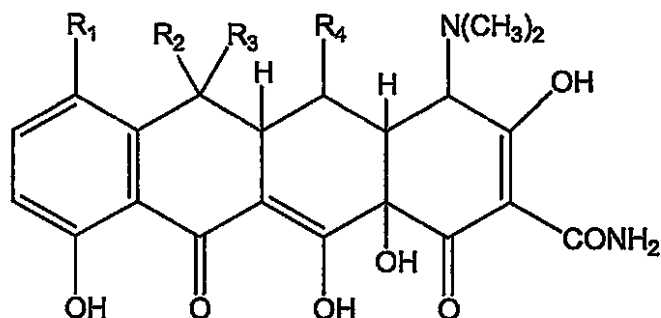
【0014】

式（I）で示されるテトラサイクリンは、例えば塩化カルシウムのような金属塩と組み合わせて、金属錯体を生成することができる。式（I）は構造：

【0015】

【化2】

(I)



【0016】

[式中、 $R_1 = Cl$ 、 $N(CH_3)_2$ 又はH； $R_2 = CH_3$ 、H又は $CH_2 =$ ； $R_3 = CH_3$ 、H、OH又は存在せず；及び $R_4 = OH$ 又はH、但し、 $R_2$ が $CH_3$ であり、 $R_3$ がHである場合には、 $R_4$ はOHではない]

で示される。

## 【 0 0 1 7 】

本発明の重要な態様は、約 3 : 1 から約 1 : 3 までの範囲の、テトラサイクリンの金属イオンに対するモル比率に応じて、金属錯体が形成されることである。より好ましくは、該モル比率は約 2 : 1 から 1 : 1 までである。

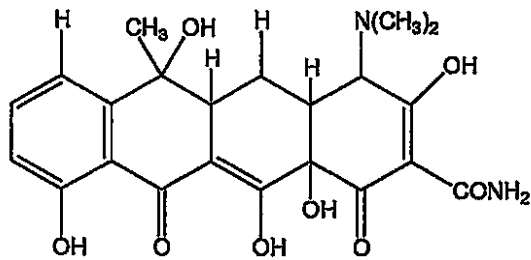
## 【 0 0 1 8 】

本発明は、使用者 / 患者へ製薬的に受容される投与をするための式 ( I ) で示されるテトラサイクリンの金属錯体の固体投与形、即ち、何らかの残留溶媒又は他の不純物がヒトの消費のために安全と見なされるレベルである固体投与形に関する。1 実施態様では、式 ( I ) 化合物(the compound of Formula(I))は、 $R_1 = H$ 、 $R_2 = CH_3$ 、 $R_3 = OH$  及び  $R_4 = H$  である化合物テトラサイクリンである。

10

## 【 0 0 1 9 】

## 【化 3】



20

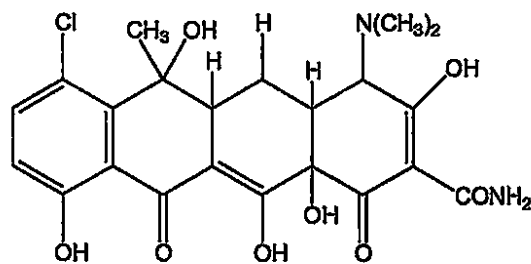
テトラサイクリン

## 【 0 0 2 0 】

他の態様では、式 ( I ) 化合物は、 $R_1 = Cl$ 、 $R_2 = CH_3$ 、 $R_3 = OH$  及び  $R_4 = H$  であるクロルテトラサイクリンである。

## 【 0 0 2 1 】

## 【化 4】



30

クロルテトラサイクリン

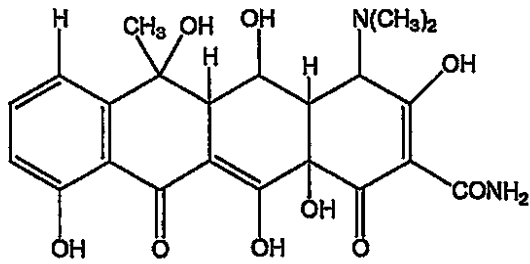
## 【 0 0 2 2 】

さらに他の実施態様では、式 ( I ) 化合物は、 $R_1 = H$ 、 $R_2 = CH_3$ 、 $R_3 = OH$  及び  $R_4 = OH$  であるオキシテトラサイクリンである。

40

## 【 0 0 2 3 】

【化5】



オキシテトラサイクリン

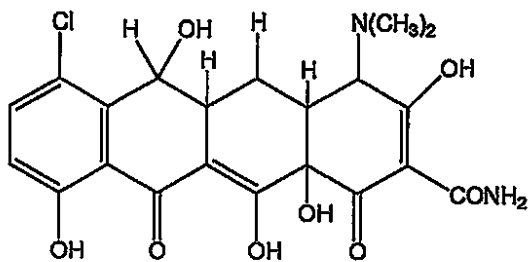
10

【0024】

なお、さらに他の実施態様では、式(I)化合物は、 $R_1 = Cl$ 、 $R_2 = H$ 、 $R_3 = O$  H及び $R_4 = H$ であるデメクロサイクリンである。

【0025】

【化6】



デメクロサイクリン

20

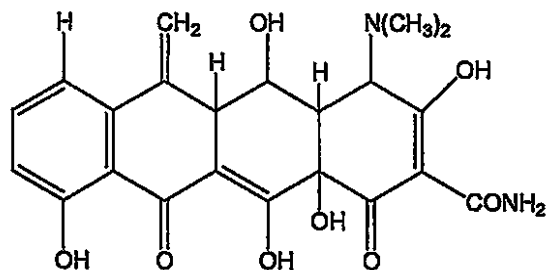
【0026】

なお、さらに他の実施態様では、式(I)化合物は、 $R_1 = H$ 、 $R_2 = CH_2 =$ 、 $R_3$ は存在せず、及び $R_4 = OH$ であるメタサイクリンである。

30

【0027】

【化7】



メタサイクリン

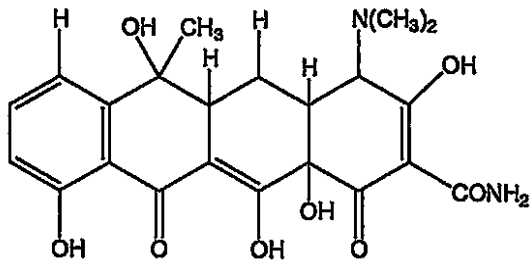
40

【0028】

なお、さらに他の実施態様では、式(I)化合物は、 $R_1 = H$ 、 $R_2 = OH$ 、 $R_3 = C$  H<sub>3</sub>、及び $R_4 = H$ であるリメサイクリン(N-リシノメチルテトラサイクリン)である。

【0029】

## 【化 8】



リメサイクリン

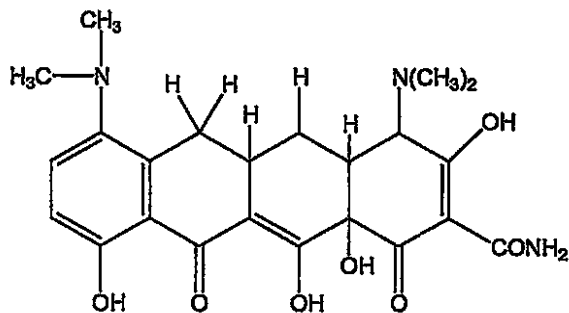
10

## 【 0 0 3 0】

好ましい実施態様では、式 ( I ) 化合物は、 $R_1 = N(CH_3)_2$ 、並びに  $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4 = H$  であるミノサイクリンである。

## 【 0 0 3 1】

## 【化 9】



ミノサイクリン

20

## 【 0 0 3 2】

式 ( I ) 化合物の金属錯体は、例えば、カルシウム錯体、マグネシウム錯体、ナトリウム錯体、亜鉛錯体、アルミニウム錯体、鉄錯体、銅錯体及びこれらの混合物でありうる。好ましくは、該金属錯体はカルシウム錯体である。

30

## 【 0 0 3 3】

式 ( I ) 化合物のテトラサイクリン金属錯体が実質的に完全な錯化を経験して、この場合に、式 ( I ) テトラサイクリン (the tetracycline of Formula (1)) の少なくとも約 75 重量%が錯化されていることが望ましい。少なくとも約 90%が錯化されていることがより好ましい。しかし、過剰な式 ( I ) テトラサイクリン又は金属塩を加えて、式 ( I ) 化合物の金属錯体を形成することができる。

## 【 0 0 3 4】

テトラサイクリン化合物と共に金属供給源が存在することが、テトラサイクリンの吸収を妨害又は阻害しうることは、社会的通念から明らかである。文献ソースは、カルシウム、鉄、マグネシウム又は亜鉛サプリメント又は製品と共にテトラサイクリンを投与しないように警告している。しかし、驚くべきことに、発明者は、身体が固体投与形中の式 ( I ) テトラサイクリン化合物の金属錯体からテトラサイクリンを効果的に吸収することができることを理論付けている。

40

## 【 0 0 3 5】

本発明の他の態様は、式 ( I ) 化合物の金属錯体の固体投与形を、望ましい放出プロファイルを示すように設計することができることである。例えば、式 ( I ) テトラサイクリン化合物の即時放出、制御放出又は持続放出を示すように、固体投与形を設計することが

50



できる。このことは、例えば、式(Ⅰ)テトラサイクリン化合物の種々な金属錯体の解離速度を測定して、次に、特定の金属錯体をその性質に基づいて細心に選択することによって、達成することができる。さらに、2つ以上の錯体を一緒にして、望ましい放出プロファイルを作製することができる。

【0036】

本発明の固体投与形は、粉末、カプセル剤、錠剤、被覆錠剤、エアロゾル、ペレット、チュワブル錠、トローチ剤、ゼラチン充填カプセル剤等であることができる。

本発明の薬剤投与形は、1種類以上の製薬的に受容されるキャリアー若しくは賦形剤及び/又は生体活性剤(bioactive agents)と共に処方することができる。

【0037】

適当な、製薬的に受容される賦形剤は、非限定的に、ポリマー、樹脂、可塑剤、充填剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、顆粒形成剤(granulating agents)、溶媒、共溶媒、界面活性剤、保存剤、甘味剤、フレーバー剤、緩衝系、酸化防止剤、製薬等級染料、顔料、及びこれらの混合物を包含する。

【0038】

用いることができるポリマーは、非限定的に、単独及び/又はヒドロキシプロピルセルロース(HPC)と組み合わせたヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロース、例えばEudragit(登録商標)のようなアクリル樹脂、メチルセルロース、エチルセルロース、及びポリビニルピロリドン、又は他の商業的に入手可能なフィルム-コーティング製剤(film-coating preparations)を包含する。

【0039】

適当な可塑剤は、非限定的に、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジブチルフタレート、ひまし油、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、及びこれらの混合物を包含する。

【0040】

充填剤の例は、非限定的に、ラクトース、スクロース、マルトデキストリン、マンニトール、澱粉、微結晶セルロース、及びこれらの混合物を包含する。

用いることができる滑沢剤は、非限定的に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、及びこれらの混合物を包含する。

【0041】

適当な結合剤は、非限定的に、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー、ポビドン、アラビアゴム(acacia)、グアーガム、キサントガム、トラガカント、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、エチルセルロース、プレゼラチン化澱粉、及びこれらの混合物を包含する。メチルセルロース、カルボマー、キサントガム、グアーガム、ポビドン及びカルボキシメチルセルロース・ナトリウムを包含する。

【0042】

用いることができる崩壊剤は、非限定的に、クロスポビドン、カルボキシメチル澱粉ナトリウム、澱粉グリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、アルギン酸、粘土、イオン交換樹脂、及びこれらの混合物を包含する。

【0043】

界面活性剤の例は、非限定的に、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン・モノアルキルエーテル、スクロース・モノエステル、ラノリン・エステル及びエーテル、並びにこれらの混合物を包含する。

【0044】

適当な保存剤は、非限定的に、フェノール、パラヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、安息香酸とその塩、ホウ酸とその塩、ソルビン酸とその塩、クロルブタノール、ベンジルアルコール、チメロサル、酢酸フェニル水銀と硝酸フェニル水銀、ニトロメルゾール、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、及びこれらの混合物を包含する。安息香酸の塩、塩化セチルピリジニウム、メチルパラ

10

20

30

40

50

ベン及びプロピルパラベンが特に好ましい。

【0045】

用いることができる酸化防止剤は、非限定的に、トコフェロールとその誘導体、アスコルビン酸、 $\beta$ -カロテン、セレン、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビル・パルミテート、クエン酸、カテキンとその誘導体、及びこれらの混合物を包含する。

【0046】

適当な甘味剤は、非限定的に、スクロース、グルコース、サッカリン、アスパルテーム、ソルビトール、キシリトール、スクラロース及びこれらの混合物を包含する。スクロースとスクラロースが、特に好ましい。

【0047】

用いることができる緩衝系は、非限定的に、酢酸カリウム、ホウ酸-炭酸系(boric carbonic)、リン酸系、コハク酸系、リンゴ酸系、酒石酸系、クエン酸系、酢酸系、安息香酸系、乳酸系、グリセリン酸系(glyceric)、グルコン酸系、グルタル酸系、グルタミン酸系及びこれらの混合物を包含する。リン酸系、酒石酸系、クエン酸系及び酢酸カリウムが特に好ましい。

【0048】

種々な溶媒が使用可能である。しかし、水が好ましい溶媒である。水は酸性化剤によって酸性化することができる。無機酸性化剤は、非限定的に、塩酸、硫酸、硝酸及びこれらの混合物を包含する。或いは、例えば、酢酸、エタン酸及びこれらの混合物のような有機酸性化剤を用いることができる。好ましくは、酸性化剤は塩酸である。

【0049】

適当な共溶媒は、非限定的に、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及びこれらの混合物を包含する。

本明細書に記載する薬剤組成物は、式(I)テトラサイクリン金属錯体約0.1重量%(wt%)~約99.9重量%、好ましくは約5.0重量%~約50.0重量%、最も好ましくは約10重量%~約50重量%と、1種類以上の製薬的に受容される賦形剤約0.1重量%~約99.9重量%、好ましくは約5.0重量%~約99.9重量%、最も好ましくは約50重量%~約90重量%から構成される。

【0050】

式(I)化合物の金属錯体の固体投与形は、(i)式(I)テトラサイクリン又はその生理的に受容される塩の水溶液であって、該化合物が部分的に又は完全に可溶化されている水溶液を用意する工程；(ii)金属塩を前記水溶液と混合する工程；(iii)前記水溶液のpHを高めるために塩基を混合し、それによって、工程(ii)と(iii)後に、式(I)テトラサイクリン金属錯体の懸濁液を形成する工程；及び(iv)式(I)テトラサイクリン金属錯体の該懸濁液を乾燥させる工程を含む方法を用いて、製造することができる。付加的に、各処理工程の前、中及び後に、1種類以上の製薬的に受容される賦形剤を混合することができる。

【0051】

生理的に受容される塩の例は、非限定的に、式(I)テトラサイクリンのハイクレート(hyclates)、一水和物、カラゲネート(carrageenates)、塩酸塩又はリン酸塩を包含する。式(I)テトラサイクリン又はその生理的に受容される塩は、水溶液中に部分的に又は完全に溶解する。式(I)テトラサイクリン又はその塩を該水溶液中に溶解させるために、任意の適当な手段を用いることができる。一般に、必要であることの全ては、何らかの形式の混合である。例えばエタノール又は酸のような、他の成分を該水溶液に含めることができる。該水溶液は、一般に、約0.5~約8の範囲内であるpHを有するであろう。

【0052】

適当な金属塩は、非限定的に、カルシウム塩、ナトリウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩及びこれらの混合物を包含する。特に好ましい金属塩は、塩化カルシウムである。金属塩は混合しながら又は混合しないで加えることができるが、一般には、該水溶液に混入する

10

20

30

40

50

## 【0053】

金属塩溶液約1重量%～約70重量%、好ましくは約10重量%～約50重量%、より好ましくは約35重量%～約50重量%を該水溶液に加える、それによって、金属のテトラサイクリンに対する比率が約10:1から約0.5:1までになり、結果として生じる錯体は、テトラサイクリンの金属イオンに対する、約3:1から約1:3までの範囲内のモル比率を有することになる。

## 【0054】

製薬的に受容される塩基を該水溶液に加えて、他の成分と混合する。本発明のために塩を形成することができる、製薬的に受容される塩基の例は、非限定的に、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のようなアルカリ金属塩基；例えば水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のようなアルカリ土類金属塩基；及び水酸化アンモニウムを包含する。製薬的に受容される塩の形成に適したアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩は、例えば炭酸イオン、炭酸水素イオン（例えば、炭酸水素ナトリウム）及び硫酸イオンのようなアニオンを含むことができる。さらなる適当な塩基は、例えば、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、トリエチルアミン及びこれらの混合物を包含する。

## 【0055】

該塩基は、式(I)化合物の金属錯体の懸濁液を形成するために有効な量で加える。一般に、塩基の添加は、該溶液のpHを約2～約14、好ましくは約5～約10、最も好ましくは約5～約7のpH範囲にまで上昇させる。加える塩基量を決定するには、該水溶液のpH、該テトラサイクリンのpKa（単数又は複数）、及び該テトラサイクリン金属錯体の平衡定数を含めた、幾つかのファクターが用いられる。

## 【0056】

金属塩と適当な塩基の添加後に、式(I)化合物の金属錯体の懸濁液が形成される。しかし、これらの成分の添加の順序を変えることができることを理解すべきである。好ましい実施態様では、適当な塩基を添加する前の該水溶液に金属塩を加えて、混入する。

## 【0057】

該懸濁液の乾燥は、種々な手法を用いて行うことができる。例えば、1実施態様では、噴霧乾燥器を用いて、該懸濁液を賦形剤上に噴霧する。その他の方法には、デカンティング、蒸発、凍結乾燥、トレー乾燥(tray drying)、流動床乾燥等が包含される。

## 【0058】

代替実施態様では、式(I)化合物金属錯体の固体投与形の製造方法は、(i)式(I)で示される化合物又はその生理的に受容される塩の水溶液であって、該化合物が部分的に又は完全に可溶化されている水溶液を用意する工程；(ii)金属塩を前記水溶液と混合する工程；(iii)前記水溶液のpHを高めるために塩基を混合し、それによって、工程(ii)と(iii)後に、式(I)化合物による金属錯体の懸濁液が形成される工程；(iv)1種類以上の製薬的に受容される賦形剤を該懸濁液と混合し、それによって、湿った顆粒を形成する工程；及び(v)該湿った顆粒を乾燥させて、それによって、式(I)化合物の金属錯体の乾燥顆粒を形成する工程を含む。この実施態様の工程(i)～(iii)は、該懸濁液から固体投与形を形成する上記方法と同じである。

## 【0059】

しかし、この実施態様は、湿った顆粒の形成を助成するために賦形剤を用いる。本発明者は、賦形剤、例えば微結晶セルロースを用いて、該懸濁液と混合した場合に、該懸濁液中の水分を吸収及び吸着することができることを発見している。この結果は、約5重量%～約99重量%の水を有する湿った顆粒又はスラリーである。好ましくは、湿った顆粒中の水分は約25重量%～約60重量%である。

## 【0060】

どちらかの方法において該処理工程のいずれか中に、1種類以上の製薬的に受容される賦形剤を混合することができる。その上、賦形剤を2つ以上の工程(more than one step)

10

20

30

40

50

で加えることができる。

【 0 0 6 1 】

該湿った顆粒をトレー乾燥、流動床乾燥、デカンティング、蒸発、凍結乾燥、これらの組み合わせによって、又は当業者に知られた、他の方法によって乾燥させることができる。

【 0 0 6 2 】

固体投与形が適当に安定であることを保証するために、式 ( I ) 化合物金属錯体の湿った顆粒を、該金属錯体顆粒の総重量に基づいて約 1 重量% ~ 約 1 5 重量% の水分含量まで乾燥させることが望ましい。より好ましくは、該水分含量は約 1 0 重量% 未満であるべきである。最も好ましくは、約 1 重量% ~ 約 6 重量% であるべきである。

10

【 0 0 6 3 】

得られる式 ( I ) 化合物の金属錯体は、顆粒と粉末から成る乾燥顆粒の形態である。該乾燥顆粒に例えば滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような賦形剤をブレンドすることができる。最終ブレンドを、例えばそれをカプセル中に充填することによって、さらに加工することができる。

【 0 0 6 4 】

該固体投与形は一般に経口投与される。適当な形態は、非限定的に、錠剤、カプセル剤、粉末、顆粒、トローチ剤、エアロゾル、ペレット、チュワブル錠等を包含する。

本発明者はさらに、乾燥工程後に形成される顆粒が、錠剤形成に良好に適していることも発見している。実際に、該金属錯体懸濁液から直接、錠剤を製造することができ、このことは該方法をより効果的にする。しかし、錠剤形成用賦形剤を組み入れることができることを理解すべきである。既述したように、例えば滑沢剤のような賦形剤を、懸濁液又は湿った顆粒の乾燥工程の前及び / 又は後に加えることができる。該賦形剤は単純に加えて、他の成分と混合する。

20

【 0 0 6 5 】

好ましい実施態様では、錠剤はチュワブル錠である。さらに、本発明者は、該金属錯体の不溶性が、式 ( I ) テトラサイクリン化合物の不快感の遮蔽を助けることを発見している。通常、これらの化合物が極度に苦い味を有することが知られている。

【 0 0 6 6 】

さらに、本発明の固体投与形は付加的な成分を含有することができる。例えば、該付加的な成分は、天然及び人工フレーバー、甘味剤、着色剤、コーティング賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を包含しうる。

30

【 0 0 6 7 】

例えば、結合剤 ( 例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、又はポリビニルピロリドン ) ; 充填剤 ( 例えばラクトース、糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン ) ; 錠剤形成用滑沢剤 ( 例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール又はシリカ ) ; 崩壊剤 ( 例えばジャガイモ澱粉 ) ; 又は受容される湿潤剤 ( 例えばラウリル硫酸ナトリウム ) のような賦形剤を、錠剤の形成を容易にするために含めることができる。さらに、当該技術分野に知られた方法を用いて、錠剤上にコーティングを塗布することができる。

40

【 0 0 6 8 】

本発明を用いて、細菌感染症を治療することができる。該治療方法は、固体投与形中のテトラサイクリン金属錯体の安全で有効な量を、例えばヒト又は動物のようなホストに投与するステップを含む。テトラサイクリン金属錯体によって治療することができる細菌感染症の例は、尿路感染症、上気道感染症、にきび、淋病、クラミジア感染症、梅毒、炭疽病、ライム病等を包含する。

【 0 0 6 9 】

本発明は、細菌及び微生物によって惹起される病気の治療に用いることもできる。細菌及び微生物の非限定的な例は、グラム陽性微生物、グラム陰性微生物、好気性細菌、嫌気性細菌、スピロヘータ、マイコプラズマ、リケッチア、クラミジア、トレポネーマ、リス

50

テリア、炭疽菌、紡錘菌、イスラエル放線菌、クロストリジウム、ウレアプラズマ・ウレアリチカム、回帰熱ボレリア、ヘモフィルス・デュクレイ、ペスト菌、野兔病菌、ピブリオ・コレラ、ブルセラ菌、カンピロバクター・フィタス、杆菌状バルトネラ、肉芽腫カリマトバクテリウム、及び原生動物である。治療方法は、テトラサイクリン金属錯体の固体投与形の安全で、有効な量を有効な期間にわたって、必要な投与することを含む。

【実施例】

【0070】

実施例 1

塩酸ミノサイクリン 83 g を水 248 g に加えた。次に、塩酸を加えて、pH を 1 未満に調節した。次に、40% w/w 塩化カルシウム溶液 37.3 g を加えた。その後、この溶液を混合した。この工程に続いて、5 N 水酸化ナトリウム溶液 130 g を加えた。この塩基の添加はミノサイクリン・カルシウム錯体懸濁液を形成して、沈殿させた、この懸濁液は約 5 から約 8 未満までの範囲内の最終 pH を有した。

10

実施例 2

実施例 1 の方法に従って製造されたミノサイクリン・カルシウム錯体の懸濁液に、微結晶セルロース 600 g を加える。該懸濁液を混合して、湿った顆粒を形成する。該湿った顆粒に対して、トレー乾燥器を用いて、水分含量が約 5% w/w 未満になるまで、乾燥操作を行う。次に、乾燥した顆粒をミルに通して、該顆粒の粒度を固体投与形の作製に適した粒度にまで減少させる。次に、ステアリン酸マグネシウム 2 g を加えて、ブレンドして、混合物にする。最後に、該混合物を圧縮成形して、ミノサイクリン 75 mg を含有する錠剤にする。次に、該錠剤をフィルム・コーティングで被覆することができる。

20

【0071】

錠剤形として種々なレベルのミノサイクリンをデリバリーしうることを理解すべきである。

実施例 3

実施例 1 の方法に従って、ミノサイクリン・カルシウム錯体を形成する。次に、形成されたミノサイクリン・カルシウム錯体中に微結晶セルロース 500 g を混合すると、湿った顆粒が生じる。該湿った顆粒をトレー乾燥器内で水分含量が約 5 wt.% 未満になるまで乾燥させる。次に、乾燥した顆粒をミルに通して、該顆粒の粒子を固体投与形の作製に適した粒度にまで小さくする。次に、ステアリン酸マグネシウム 2 g を加えて、ブレンドして、混合物にする。次に、乾燥顆粒をサイズ 00 硬質ゼラチンカプセル中に充填する、この場合、各カプセルはミノサイクリン 50 mg を含有する。

30

【0072】

カプセル形として種々なレベルのミノサイクリンをデリバリーしうることを理解すべきである。

実施例 4

塩酸ミノサイクリン 83 g を精製水 248 g に加えた。次に、塩酸 (37% w/w) を加えて、pH を 1 未満に低下させた。次に、塩化カルシウム二水和物 20 g を加えて、混合した。この工程に続いて、20% w/w 水酸化ナトリウム溶液 201 g を加えて、混合した。この塩基の添加はミノサイクリン・カルシウム錯体懸濁液を形成して、沈殿させた。形成された懸濁液は 12 の pH 読み取り値を有した。次に、HCl (37% w/w) 42 g を加えて、混合した。該懸濁液の最終 pH は 7 であった。

40

実施例 5

実施例 1 又は実施例 4 の方法に従って製造されたミノサイクリン・カルシウム錯体の懸濁液に、クロスカメロース・ナトリウム 25 g と微結晶セルロース 175 g を加える。該懸濁液を混合して、湿った顆粒を形成する。該湿った顆粒に対して、流動床乾燥器を用いて、水分含量が約 5% w/w 未満になるまで、乾燥操作を行う。次に、乾燥した顆粒をミルに通して、該顆粒の粒子を固体投与形の作製に適した粒度にまで小さくする。次に、微結晶セルロース 150 g を加えて、ブレンドして、混合物にする。これに続いて、ステアリン酸マグネシウム 2 g を該混合物に加えて、ブレンドする。最後に、該混合物を圧縮成

50

形して、ミノサイクリン100mgを含有する錠剤にする。次に、該錠剤をフィルム・コーティングで被覆することができる。

【0073】

錠剤形として種々なレベルのミノサイクリンをデリバリーしうることを理解すべきである。

実施例6

実施例1又は実施例4の方法に従って製造されたミノサイクリン・カルシウム錯体の懸濁液に、クロスカメロース・ナトリウム15g、澱粉30g、クエン酸4.5g及び微結晶セルロース150gを加える。該懸濁液を混合して、湿った顆粒を形成する。該湿った顆粒に対して、流動床乾燥器を用いて、水分含量が約5%w/w未満になるまで、乾燥操作を行う。次に、乾燥した顆粒をミルに通して、該顆粒の粒子を固体投与形の作製に適した粒度にまで小さくする。次に、微結晶セルロース150gを加えて、ブレンドして、混合物にする。これに続いて、ステアリン酸マグネシウム2gを該混合物に加えて、ブレンドする。最後に、該混合物を圧縮成形して、ミノサイクリン100mgを含有する錠剤にする。次に、該錠剤をフィルム・コーティングで被覆することができる。

10

【0074】

錠剤形として種々なレベルのミノサイクリンをデリバリーしうることを理解すべきである。

本発明を、その特定の実施態様を参照しながら、上記で説明してきたが、本明細書に開示した本発明の概念から逸脱することなく、多くの変化、修飾及び変更がなされうことは明らかである。したがって、特許請求項の要旨内及び広い範囲内に入る、このような変化、修飾及び変更の全てを包含するように意図される。本明細書に引用された、全ての特許出願、特許及びその他の刊行物は、それらの全体で本明細書に援用される。

20

## フロントページの続き

(74)代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

(72)発明者 デヴリーズ, ティナ・エム

アメリカ合衆国ニュージャージー州07853, ロング・ヴァレー, ウッドランド 20

(72)発明者 ボイソンノールト, ロジャー

アメリカ合衆国ニュージャージー州07853, ロング・ヴァレー, ノース・ブリッジ・ドライブ  
5

(72)発明者 ムルドゥーン, ブレンドン

北アイルランド国 ニュータウンアベイ ビー・ティー36 7ディー・エル, グレンゴルムレイ  
, ハイタウン・ロード, ザ・ビーチーズ 16

審査官 荒巻 真介

(56)参考文献 米国特許出願公開第2004/0029843 (US, A1)

米国特許第03140232 (US, A)

欧州特許出願公開第00096942 (EP, A1)

英国特許第00947601 (GB, B)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 31/80

A61K 9/00 - 9/72

A61P 31/04

CAPLus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamII)