

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5764168号
(P5764168)

(45) 発行日 平成27年8月12日 (2015. 8. 12)

(24) 登録日 平成27年6月19日 (2015. 6. 19)

(51) Int. Cl. F I
C07H 17/08 (2006.01) C O 7 H 17/08 C S P K
A61K 31/7048 (2006.01) A 6 1 K 31/7048
A61P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04

請求項の数 14 外国語出願 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2013-151860 (P2013-151860)
 (22) 出願日 平成25年7月22日 (2013. 7. 22)
 (62) 分割の表示 特願2009-546439 (P2009-546439)
 の分割
 原出願日 平成20年1月22日 (2008. 1. 22)
 (65) 公開番号 特開2013-241440 (P2013-241440A)
 (43) 公開日 平成25年12月5日 (2013. 12. 5)
 審査請求日 平成25年8月7日 (2013. 8. 7)
 (31) 優先権主張番号 60/881, 950
 (32) 優先日 平成19年1月22日 (2007. 1. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/831, 886
 (32) 優先日 平成19年7月31日 (2007. 7. 31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505035806
 オプティマー ファーマシューティカルズ
 、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 4 2 1, レキシントン, ヘイデン ア
 ベニュー 6 5
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

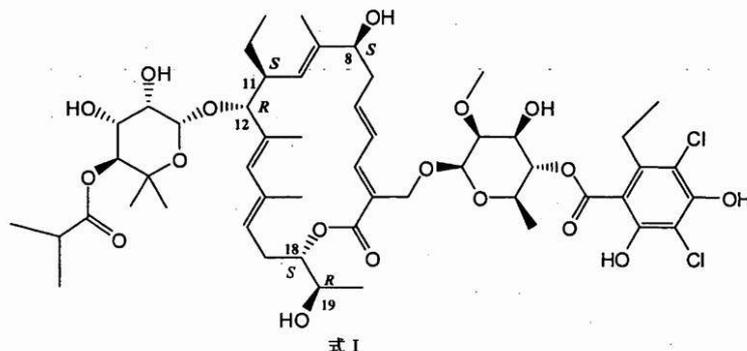
(54) 【発明の名称】 大環状多形、そのような多形を含む組成物、ならびにその使用方法および製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 少なくとも 7.6° 、 15.4° 、および $18.8^\circ \pm 0.2$ の回折角 2θ でピークを有する粉末 X 線回折パターン並びに (ii) 150 から 158 の範囲の DSC (示差走査熱量測定) 吸熱を特徴とする、式 I の化合物

【化 1 2】



10

を含む結晶多形。

20

【請求項 2】

請求項 1 に記載の結晶多形を含む医薬組成物。

【請求項 3】

前記式 I の多形が、全重量の 75% から 99.99% で存在する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記式 I の多形が、全重量の少なくとも 85% で存在する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記式 I の多形が、全重量の少なくとも 90% で存在する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 6】

前記式 I の多形が、全重量の少なくとも 95% で存在する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記式 I の多形が、全重量の少なくとも 99% で存在する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

固体剤形である、請求項 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

医薬として許容可能な賦形剤をさらに含む、請求項 2 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

哺乳動物における細菌感染症の治療又は予防に使用するための、請求項 2 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

哺乳動物がヒトである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

細菌感染症がクロストリジウム・ディフィシレ感染症である、請求項 10 又は 11 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 13】

細菌感染症が消化管感染症である、請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

細菌感染症がクロストリジウム・ディフィシレ関連下痢 (CDAD) である、請求項 10 又は 11 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

1. 関連出願

本願は、それぞれの全開示が参照により本明細書に組み込まれている、2007年7月31日に提出された、米国特許出願第11/831,886号、および2007年1月22日に提出された米国仮特許出願第60/881,950号の利益を主張する。

【0002】

2. 発明の分野

本発明は、広範囲の抗生物質活性を呈する新規形態の化合物、特にそのような化合物の結晶多形形態および非晶質形態、そのような化合物のそのような結晶多形形態および非晶質形態を含む組成物、その製造方法および使用方法を包含する。本発明の化合物および組成物は、医療および医薬品産業、例えば、それだけに限らないが、大腸炎、例えば、偽膜

50

性大腸炎、抗生物質関連下痢、およびクロストリジウム・ディフィシレ (*Clostridium difficile*) (「*C. difficile*」)、クロストリジウム・パーフリンジェンス (*Clostridium perfringens*) (「*C. perfringens*」)、ブドウ球菌 (*Staphylococcus*) 種、例えばメチシリン耐性ブドウ球菌、バンコマイシン耐性腸球菌を含めた腸球菌 (*Enterococcus*) による感染症を含めた、抗生物質、化学療法、または抗ウイルス療法の使用に関連した疾患または障害の治療または予防において有用である。

【背景技術】

【0003】

3. 発明の背景

抗生物質関連下痢 (「AAD」) 疾患は、*C. ディフィシレ*、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (「MRSA」) を含めた黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (「*S. aureus*」)、および *C. パーフリンジェンス* の毒素産生菌株によって生じる。AAD は、保健医療制度に対する主要な経済的負担を代表し、これは、米国単独における過剰病院費において、控えめにみて 1 年当たり 30 ~ 60 億ドルと推定されている。

【0004】

AAD は、病院および長期看護施設において重大な問題である。*C. ディフィシレ* は、病院周囲環境における AAD の主要原因であり、AAD の症例の約 20% および抗生物質関連大腸炎 (「AAC」) の症例の大部分を占めている。*C. ディフィシレ* 関連下痢 (「CDAD」) の発生率の上昇は、入院患者に広範囲の抗生物質を頻繁に処方することに起因している。

【0005】

チアクミシンは、*ダクチロスポランギウム・アウランチアクム* (*Dactylosporangium aurantiacum*) の発酵プロスから最初に単離された 18 員マクロライド抗生物質のグループである。チアクミシンは、有効なグラム陽性抗生物質である。特に、チアクミシン、特にチアクミシン B は、様々な細菌性病原体、特にグラム陽性細菌である *C. ディフィシレ* に対して活性を示す (*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991, 1108 ~ 1111)。チアクミシンの精製は、適当な溶媒中で実施され、チアクミシン B は、143 ~ 145 の融点を示した (例えば、*J. E. Hochlowski* ら、*J. Antibiotics*, XL 巻、5 号、575 ~ 588 ページ (1987) を参照されたい)。

【0006】

化合物の多形挙動は、薬学および薬理学において極めて重要となり得る。多形は、定義により、結晶格子中の分子の順序の結果として異なる物理的性質を有する、同じ分子の結晶である。多形によって示される物理的性質の差異により、薬学的パラメーター、例えば、貯蔵安定性、圧縮率および密度 (製剤および製品製造において重要である)、ならびに溶解速度 (バイオアベイラビリティを求めることにおいて重要な要因である) などが影響される。安定性の差異は、化学反応性の変化 (例えば、他と異なる酸化の結果、一多形を含む剤形が、別の多形を含む剤形よりも急速に変色する)、または力学的変化 (例えば、動的に好都合な多形として貯蔵すると崩壊する錠剤が、熱力学的により安定な多形に転換する)、またはその両方 (例えば、一多形の錠剤は、高い湿度でより分解しやすい) から生じ得る。溶解度 / 溶解の差の結果として、極端な場合では、多形転移によっては、効力、またはそれとは反対に毒性の欠如をもたらすことができる。さらに、結晶の物理的性質は、処理において重要となり得る。例えば、一多形は、溶媒和物を形成する可能性がより高い場合があり、または濾過し、洗浄して不純物をなくすことが困難である場合がある (すなわち、粒子形状およびサイズ分布が、一多形と他の間で異なる場合がある)。

【0007】

それぞれの医薬化合物は、至適治療血中濃度と致死濃度を有する。化合物のバイオアベイラビリティが、理想的な血中濃度を得るのに必要な、薬物製剤における投与量強度を決定する。薬物が、バイオアベイラビリティの異なる 2 つ以上の多形として結晶化することができる場合、至適用量は、製剤中に存在する多形に依存する。一部の薬物は、狭い

10

20

30

40

50

治療濃度と致死濃度の間の差を示す。したがって、医療上および商業上の両方の理由で、他の動的に好都合または不都合な多形を実質的に含まない、その最も熱力学的に安定な多形での薬物を製造し、市販することが重要になる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、細菌性病原体に関連する障害を治療または予防することに効果的な、安全で有効な多形の薬物を開発する明白な必要性がある。本発明者らは、広範囲の抗生物質活性を示す、18員マクロライド化合物の新規の結晶形態および非晶質形態を同定した。

【課題を解決するための手段】

【0009】

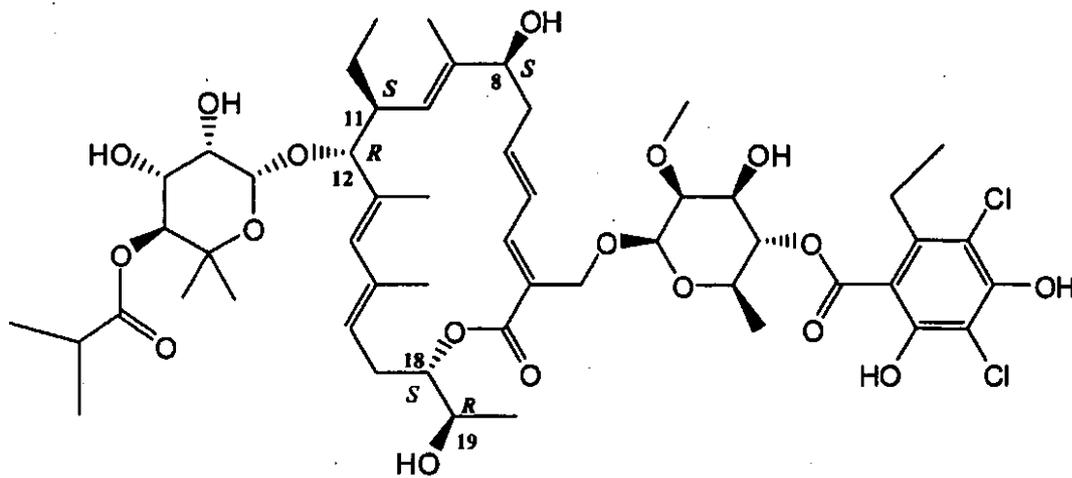
4. 発明の概要

本発明は、細菌感染症および原虫感染症を治療または予防するのに有用な、マクロライド化合物の新規の結晶形態および非晶質形態を包含する。例示的实施形態では、本発明のマクロライド化合物の新規の結晶形態および非晶質形態は、広範囲の抗生物質活性を示す。こうして、驚いたことに、細菌感染症および原虫感染症、特にグラム陽性およびグラム陰性細菌、とりわけグラム陽性細菌に関連するものを治療または予防することにおいて、広範囲の活性を有する抗生物質として作用する、マクロライド化合物の新規の結晶形態および非晶質形態が同定された。

【0010】

一実施形態では、本発明は、式I

【化1】



式I

のマクロライドの新規の結晶形態および非晶質形態を包含する。

【0011】

別の実施形態では、本発明は、その形態が医薬組成物の調製において使用するために必要な安定性を有する、様々な量の式Iの化合物を含む化合物の混合物を包含する。

【0012】

別の実施形態では、本発明は、チアクミシンの混合物と式Iの化合物から得られる多形を包含する。

【0013】

さらに別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物の新規の結晶形態および非晶質形態を包含する。

【0014】

別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物を含む医薬組成物を包含する。

【 0 0 1 5 】

別の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を含む医薬組成物であって、式 I の化合物が 9 0 重量 % 超の量で存在する医薬組成物を包含する。

【 0 0 1 6 】

別の実施形態では、本発明は、式 I の化合物の 1 つまたは複数の新規の結晶形態および非晶質形態を含む医薬組成物を包含する。

【 0 0 1 7 】

別の実施形態では、本発明は、チアクミシンの混合物と式 I の化合物を含む医薬組成物を包含する。

【 0 0 1 8 】

別の実施形態では、本発明は、チアクミシンの混合物と、少なくとも約 7 5 重量 % 以上の式 I の化合物を含む医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、チアクミシンの混合物と、少なくとも約 8 0 重量 % 以上の式 I の化合物を含む医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、チアクミシンの混合物と、少なくとも約 8 5 重量 % 以上の式 I の化合物を含む医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、チアクミシンの混合物と、少なくとも約 9 0 重量 % 以上の式 I の化合物を含む医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、チアクミシンの混合物と、少なくとも約 9 5 重量 % 以上の式 I の化合物を含む医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、チアクミシンの混合物と、少なくとも約 9 9 重量 % 以上の式 I の化合物を含む医薬組成物を包含する。

【 0 0 1 9 】

本発明は、それだけに限らないが、細菌感染症および原虫感染症を含めた疾患または障害を治療または予防するための方法であって、その必要のある対象、好ましくは哺乳動物に、本発明の化合物を含む、治療または予防有効量の組成物または製剤を投与するステップを含む方法も包含する。

【 0 0 2 0 】

一例示の実施形態では、組成物または製剤は、様々な量の式 I の化合物を含む化合物の混合物を含む。別の実施形態では、組成物または製剤は、チアクミシンの混合物と式 I の化合物を含む。さらに別の実施形態では、組成物または製剤は、式 I の化合物の新規の結晶形態および非晶質形態を含む。さらに別の実施形態では、組成物または製剤は、式 I の化合物およびチアクミシンの混合物の新規の結晶形態および非晶質形態を含む。

【 0 0 2 1 】

別の特定の実施形態では、治療または予防される疾患または障害は、C . ディフィシレ、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (「 M R S A 」) を含めた黄色ブドウ球菌 (「 S . a u r r e u s 」) 、および C . パープリンジェンスの毒素産生菌株によって生じる。別の特定の実施形態では、治療または予防される疾患または障害は、抗生物質関連下痢である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 2 】

【 図 1 】メタノールと水から生成した、式 I の第 1 の多形化合物の X 線粉末回折パターンを示す図である。

【 図 2 】酢酸エチルから生成した、式 I の第 2 の多形化合物の X 線粉末回折パターンを示す図である。

【 図 3 】メタノールと水から生成した、チアクミシンの混合物に対する温度の影響を示す図である。D S C は、1 6 9 で始まる吸熱曲線、および 2 2 3 で始まる重量減少を示す。約 1 7 7 での吸熱曲線は、式 I の化合物の第 1 の多形の融解に対応する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 3 】

6 . 図面の詳細な説明

6 . 1 一般的な説明

本発明は、様々な量の式 I の化合物を含む化合物の混合物を広く包含する。本発明者ら

10

20

30

40

50

は、式 I の化合物および場合によりチアクミシンの混合物の結晶多形形態および非晶質形態の形成は、結晶化溶媒の選択および結晶化または沈殿の方法および条件に依存することを驚いたことに突き止めた。

【 0 0 2 4 】

本発明の一実施形態では、チアクミシンの混合物および式 I の化合物を包含する。別の実施形態では、本発明は、式 I の化合物および場合によりチアクミシンの混合物の新規の結晶形態および非晶質形態を包含する。さらに別の実施形態では、本発明は、式 I の化合物およびチアクミシンの混合物の新規の結晶形態および非晶質形態を包含する。別の実施形態では、本発明は、式 I の化合物の第 1 の多形、式 I の化合物の第 2 の多形、ならびにその他の多形形態、非晶質形態およびこれらの混合物を含む混合物を包含する。

10

【 0 0 2 5 】

別の特定の実施形態では、結晶多形および非晶質形態は、チアクミシンの混合物から得られる。

【 0 0 2 6 】

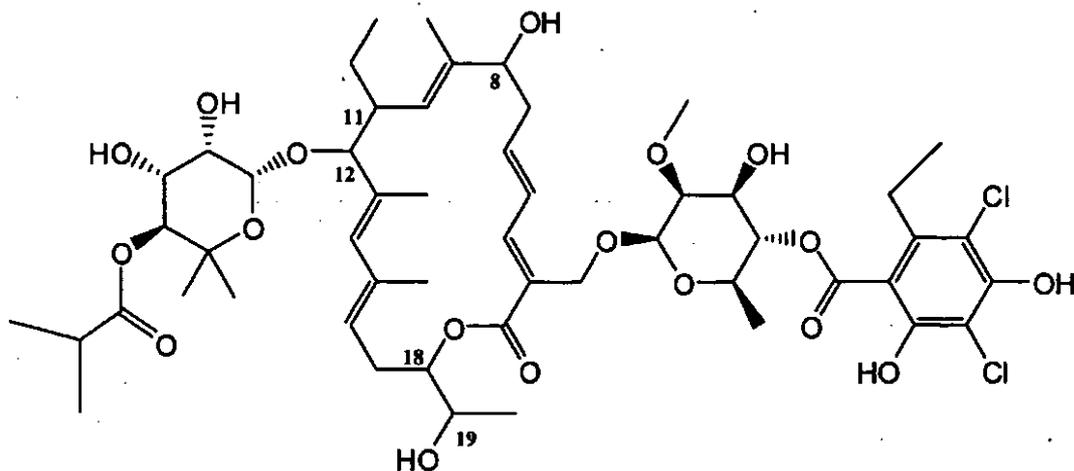
別の実施形態では、式 I の化合物の結晶多形は、少なくとも以下の回折角 2θ 、すなわち、 7.7° 、 15.0° 、および $18.8^\circ \pm 0.04$ 、好ましくは ± 0.1 、より好ましくは ± 0.15 、さらにより好ましくは ± 0.2 のピークを含む、代表的な粉末回折パターンを示す。別の実施形態では、式 I の化合物の結晶多形は、少なくとも以下の回折角 2θ 、すなわち、 7.8° 、 15.1° 、および $18.8^\circ \pm 0.04$ 、好ましくは ± 0.1 、より好ましくは ± 0.15 、さらにより好ましくは ± 0.2 のピークを含む、代表的な粉末回折パターンを示す。

20

【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、多形は化学構造

【 化 2 】



30

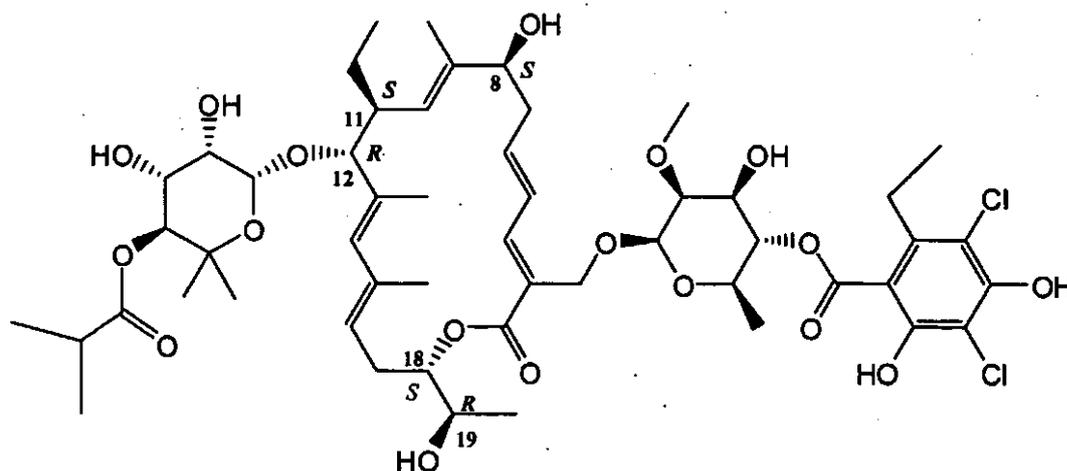
を有する。

40

【 0 0 2 8 】

別の実施形態では、多形は式 I の化合物の化学構造

【化3】



式I

を有する。

【0029】

別の実施形態では、多形は、チアクミシンの混合物から選択される少なくとも1つの化合物をさらに含む。

【0030】

別の実施形態では、式Iの多形は、少なくとも約75%から約99.99%の量で存在する。

【0031】

別の実施形態では、式Iの多形は、少なくとも約75%の量で存在する。

【0032】

別の実施形態では、式Iの多形は、少なくとも約80%の量で存在する。

【0033】

別の実施形態では、式Iの多形は、少なくとも約85%の量で存在する。

【0034】

別の実施形態では、式Iの多形は、少なくとも約90%の量で存在する。

【0035】

別の実施形態では、式Iの多形は、少なくとも約93%の量で存在する。

【0036】

別の実施形態では、式Iの多形は、少なくとも約95%の量で存在する。

【0037】

別の実施形態では、式の多形は、少なくとも約99%の量で存在する。

【0038】

別の実施形態では、結晶多形は、約163 から約169 の融点を示すチアクミシンの混合物から得られる。別の実施形態では、結晶多形は、約160 から約170 の融点を示すチアクミシンの混合物から得られる。別の実施形態では、結晶多形は、約155 から約175 の融点を示すチアクミシンの混合物から得られる。

【0039】

別の実施形態では、結晶多形は、チアクミシンの混合物から得られ、約174 から約186、好ましくは175~185 の範囲のDSC吸熱を示す。

【0040】

別の実施形態では、結晶多形は、チアクミシンの混合物から得られ、これは、少なくとも以下の回折角 2θ 、すなわち、 7.7° 、 15.0° 、および $18.8^\circ \pm 0.04$ 、好ましくは ± 0.1 、より好ましくは ± 0.15 、さらにより好ましくは ± 0.2 のピークを含む粉末回折パターンを示し、約163 から約169 の融点を示す。

【0041】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、結晶多形は、チアクミシンの混合物から得られ、これは、少なくとも以下の回折角 2θ 、すなわち、 7.7° 、 15.0° 、および $18.8^\circ \pm 0.04$ 、好ましくは ± 0.1 、より好ましくは ± 0.15 、さらにより好ましくは ± 0.2 のピークを含む粉末回折パターンを示し、約 160 から約 170 の融点を示す。

【0042】

別の実施形態では、チアクミシンの混合物から得られる結晶多形を包含し、これは、少なくとも以下の回折角 2θ 、すなわち、 7.7° 、 15.0° 、および $18.8^\circ \pm 0.04$ 、好ましくは ± 0.1 、より好ましくは ± 0.15 、さらにより好ましくは ± 0.2 のピークを含む粉末回折パターンを示す。特定の実施形態では、多形は、式Iの化合物の化学構造を有する。別の実施形態では、結晶多形は、チアクミシンの混合物から選択される、少なくとも1つの化合物をさらに含む。

10

【0043】

別の実施形態では、結晶多形は、チアクミシンの混合物から得られ、これは、約 150 から約 156 の融点を示す。

【0044】

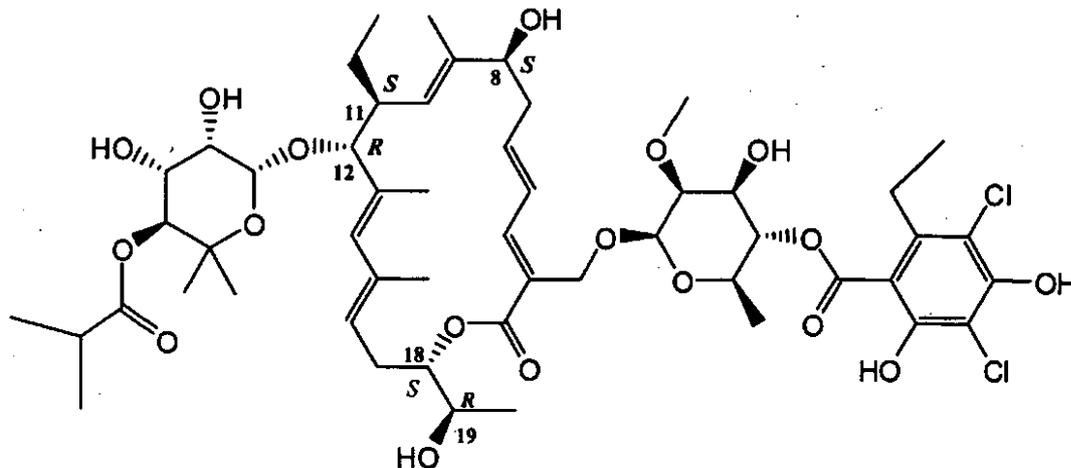
別の実施形態では、結晶多形は、チアクミシンの混合物から得られ、この混合物は、少なくとも以下の回折角 2θ 、すなわち、 7.4° 、 15.5° 、および $18.8^\circ \pm 0.2$ のピークを含む粉末回折パターンを示し、約 150 から約 156 の融点を示す。

【0045】

本発明の別の実施形態では、治療または予防有効量の式

20

【化4】



30

の化合物の結晶多形および医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物を包含する。

【0046】

特定の実施形態では、医薬組成物は、式Iの化合物の第1の多形、式Iの化合物の第2の多形、式Iの化合物の他の多形形態、式Iの化合物の非晶質形態、およびこれらの混合物を含む。

40

【0047】

別の実施形態では、医薬組成物の結晶多形は、以下の回折角 2θ 、すなわち、 7.7° 、 15.0° 、および $18.8^\circ \pm 0.04$ 、好ましくは ± 0.1 、より好ましくは ± 0.15 、さらにより好ましくは ± 0.2 のピークを有する。

【0048】

別の実施形態では、医薬組成物の結晶多形は、チアクミシンの混合物から選択される、少なくとも1つの化合物をさらに含む。

【0049】

別の実施形態では、式Iの化合物は、少なくとも約 75% から約 99.99% 、好ましくは約 75% 、約 85% 、約 95% 、または約 99% 存在する。

50

【0050】

別の実施形態では、医薬組成物の結晶多形は、約163 から約169 の融点を示す。

【0051】

別の実施形態では、以下の回折角2θ、すなわち、7.6°、15.4°、および18.8°±0.04、好ましくは±0.1、より好ましくは±0.15、さらにより好ましくは±0.2のピークを含むチアクミシンの結晶多形を含む医薬組成物を包含する。特定の実施形態では、医薬組成物は、チアクミシンの混合物から選択される、少なくとも1つの化合物をさらに含む。別の特定の実施形態では、式Iの化合物は、約75%から約99.99%、好ましくは約75%、約85%、約95%、または約99%存在する。

10

【0052】

別の実施形態では、本発明は、立体異性的に (stereomerically) 純粋なR-チアクミシンと15%未満のチアクミシンの混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと10%未満のチアクミシンの混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと7%未満のチアクミシンの混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと5%未満のチアクミシンの混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと1%未満のチアクミシンの混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと15%未満のS-チアクミシンの混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと10%未満のS-チアクミシンの混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと7%未満のS-チアクミシンの混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと5%未満のS-チアクミシンの混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと1%未満のS-チアクミシンの混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと15%未満のリピアルマイシン (lipiarmycin) A4の混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと10%未満のリピアルマイシンA4の混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと7%未満のリピアルマイシンA4の混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと5%未満のリピアルマイシンA4の混合物とを含有する医薬組成物を包含する。別の実施形態では、本発明は、立体異性的に純粋なR-チアクミシンと1%未満のリピアルマイシンA4の混合物とを含有する医薬組成物を包含する。

20

30

【0053】

別の実施形態では、医薬組成物の結晶多形は、約153 から約156 の融点を示す。

40

【0054】

別の実施形態では、治療または予防有効量は、約0.01mg/kgから約1000mg/kg、好ましくは、0.01、0.1、1、2.5、5、10、20、50、100、250、または500mg/kgである。

【0055】

別の実施形態では、医薬組成物の結晶多形は、非経口投与、好ましくは、静脈内、筋肉内、または動脈内に適している。

【0056】

別の実施形態では、医薬組成物の結晶多形は、経口投与に適している。

【0057】

50

陽性スタフィロコッカス (staphylococci) (例えば、表皮ブドウ球菌 (*S. epidermis*) および *S. hemolyticus*)、化膿ブドウ球菌 (*Staphylococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (*Streptococcus agalactiae*)、連鎖球菌 (*Streptococcal*) C ~ F 群 (微小コロニー (minute-colony) 連鎖球菌)、緑色連鎖球菌 (*viridans streptococci*)、コリネバクテリウム・ミヌチシマム (*Corynebacterium minutissimum*)、クロストリジウム種、またはバルトネラ・ヘンゼレ (*Bartonella henselae*) による感染に係する無併発性皮膚および軟部組織感染症、膿瘍および骨髄炎、および産褥熱；スタフィロコッカス・サプロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) または腸球菌種による感染に係する無併発性急性尿路感染症；尿道炎および子宮頸管炎；ならびにトラコーマ病原体 (*Chlamydia trachomatis*)、軟性下疳菌 (*Haemophilus ducreyi*)、梅毒トレポネマ (*Treponema pallidum*)、ウレアプラズマ・ウレアリチカム (*Ureaplasma urealyticum*)、またはナイセリア・ゴノレア (*Neisseria gonorrhoea*) による感染に係する性感染症；黄色ブドウ球菌 (食中毒および毒素性ショック症候群)、または A、B および C 群連鎖球菌による感染に係する毒素疾患；ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) による感染に係する潰瘍、ボレリア・レカレンチス (*Borrelia recurrentis*) による感染に係する全身性熱性症候群；ライム病菌 (*Borrelia burgdorferi*) による感染に係するライム病、トラコーマ病原体、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、黄色ブドウ球菌、*S. ニューモニエ* (*S. pneumoniae*)、*S. パイロジェン* (*S. pyogenes*)、*H. インフルエンザ* (*H. influenzae*)、またはリステリア (*Listeria*) 種による感染に係する結膜炎、角膜炎、およびダクロシスチチス (*dacrocystitis*)；マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、またはマイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*) による感染に係する播種性マイコバクテリウム・アビウム複合体 (MAC) 疾患；カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) による感染に係する胃腸炎、クリプトスポリジウム (*Cryptosporidium*) 種による感染に係する腸内原生動物；緑色連鎖球菌による感染に係する歯性感染；百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) による感染症に係する持続性咳；クロストリジウム・パーフリンジェンスまたはバクテロイド (*Bacteroides*) 種による感染に係するガス壊疽；ならびにピロリ菌またはクラミジア・ニューモニエによる感染に係するアテローム性動脈硬化症。動物において治療または予防することができる感染症に係する細菌感染症および原虫感染症および障害には以下のものが含まれる：*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*)、またはボルデテラ (*Bordetella*) 種による感染に係するウシ呼吸器疾患；大腸菌 (*E. coli*) または原虫 (protozoa) (例えば、コクシジウム (coccidia)、クリプトスポリジア (cryptosporidia) など) による感染に係するウシ腸疾患；黄色ブドウ球菌、乳房連鎖球菌 (*Strep. uberis*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ、ストレプトコッカス・ディスガラクティエ (*Strep. dysgalactiae*)、クレブシエラ (*Klebsiella*) 種、コリネバクテリウム、または腸球菌種による感染に係する乳牛乳腺炎；*A. プロイロ* (*A. pleuro.*)、*P. ムルトシダ* またはマイコプラズマ種による感染に係するブタ呼吸器疾患；大腸菌、ローソニア・イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*)、サルモネラ (*Salmonella*)、またはセルプリナ・ヒオジシンテリエ (*Serpulina hyodysenteriae*) による感染に係するブタ腸疾患；フソバクテリウム (*Fusobacterium*) 種による感染に係するウシ足腐敗症 (footrot)；大腸菌による感染に係するウシ子宮筋層炎；フソバクテリウム・ネクロフォーラム (*Fusobacterium necrophorum*) またはバクテロイデス・ノドサス (*Bacteroides nodosus*) による感染に係するウシ毛状疣贅；モラクセラ・ボビス (*Moraxella bovis*) による感染に係するウシピンクアイ；原虫 (例えば、ネオスポリウム (neosporium)) による感染に係するウシ早発流産；大腸菌による感染に係するイヌおよびネコにおける尿路感染症；表皮ブドウ球菌、スタフィロコッカス・インターメジウス (*Staph. intermedius*)、コアグラージェ陰性スタフィロコッカスまたは *P. ムルトシダ* による感染に係する、イヌおよびネコにおける皮膚および軟部組織感染症；ならびにアルカリゲネス (*Alcaligenes*) 種、バクテロイド種、クロストリジウム種、エンテロバクター (*Enterobacter*) 種、ユーバ

10

20

30

40

50

クテリウム (Eubacterium)、ペプトストレプトコッカス (Peptostreptococcus)、ポルフィロモナス (Porphyromonas)、またはプレボテラ (Prevotella) による感染に関する、イヌおよびネコにおける歯牙または口腔感染。本発明の方法によって治療または予防することができる感染症に関する他の細菌感染症および原虫感染症、および障害は、Sanford, J. P. ら、「The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy」、27版 (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996) に参照されている。

【0063】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「結合剤」は、粉末材料に粘着特性を与えるのに使用される作用剤である。場合によって知られているように、結合剤、または「造粒剤 (granulator)」は、錠剤製剤に粘着性を与え、これにより、圧縮後に錠剤が無傷のままであることを保証され、ならびに所望の硬度とサイズの顆粒の製剤により、自由流動特性が改善される。結合剤として一般に使用される材料として、デンプン；ゼラチン；糖、例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、およびラクトースなど；天然および合成ゴム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワー (panwar) ゴム、ガッチ (ghatti) ゴム、イサポール皮 (isapol husk) の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ビーガム、微結晶性セルロース、微結晶性デキストロース、アミロース、およびカラマツアラボガラクタン (larch arabogalactan) などが挙げられる。

【0064】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「生加水分解性 (biohydrolyzable) アミド」、「生加水分解性エステル」、「生加水分解性カルバメート」、「生加水分解性カーボネート」、「生加水分解性ウレイド」、「生加水分解性リン酸塩」は、1) 化合物の生物活性を妨害しないが、その化合物に、取り込み、作用の持続時間、または作用の開始などの有利な性質を *in vivo* で与えることができ、または2) 生物学的に不活性であるが、生物学的に活性な化合物に *in vivo* で変換される、化合物のそれぞれアミド、エステル、カルバメート、カーボネート、ウレイド、またはリン酸塩を意味する。生加水分解性エステルの例として、それだけに限らないが、低級アルキルエステル、低級アシルオキシアルキルエステル (アセトキシメチル、アセトキシエチル、アミノカルボニルオキシ-メチル、ピバロイルオキシメチル、およびピバロイルオキシエチルエステルなど)、ラクトニルエステル (フタリジルおよびチオフタリジルエステル)、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル (メトキシカルボニルオキシ-メチル、エトキシカルボニルオキシエチルおよびイソプロポキシカルボニルオキシエチルエステル)、アルコキシアルキルエステル、コリンエステル、ならびにアシルアミノアルキルエステル (アセトアミドメチルエステルなど) が挙げられる。生加水分解性アミドの例として、それだけに限らないが、低級アルキルアミド、アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、およびアルキルアミノアルキル-カルボニルアミドが挙げられる。生加水分解性カルバメートの例として、それだけに限らないが、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式アミンおよび複素環式芳香族アミン、ならびにポリエーテルアミンが挙げられる。

【0065】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「担体」は、希釈剤、補助剤、賦形剤、またはビヒクルを指し、これとともに組成物が投与される。そのような医薬担体は、滅菌液体、例えば、水および石油、動物、植物または合成由来のものを含まない油、例えば落花生油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などとするすることができる。

【0066】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「本発明の化合物」は、式 I の化合物ならびに / またはその医薬として許容可能な塩および多形をまとめて意味する。本発明の化合物は、これらの化学構造および / または化学名によって本明細書で特定される。化合物が、化学構造と化学名の両方によって参照され、その化学構造と化学名

10

20

30

40

50

が矛盾する場合、化学構造が、その化合物の素性 (identity) の決定因である。本発明の化合物は、1つまたは複数のキラル中心および/または二重結合を含むことができ、したがって、二重結合異性体 (すなわち、幾何異性体)、鏡像異性体、またはジアステレオマーなどの立体異性体として存在することができる。本発明によれば、本明細書で表される化学構造、したがって本発明の化合物は、対応する化合物のすべての鏡像異性体および立体異性体、すなわち、立体異性的に純粋な形態 (例えば、幾何的に純粋、鏡像異性的に純粋、またはジアステレオマー的に純粋) ならびに鏡像異性混合物および立体異性混合物を包含する。鏡像異性混合物および立体異性混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体としての化合物の結晶化、またはキラル溶媒中での化合物の結晶化などの周知の方法によって、その成分の鏡像異性体または立体異性体に分離することができる。鏡像異性体および立体異性体は、周知の不斉合成法によって、立体異性的または鏡像異性的に純粋な中間体、試薬、および触媒からも得ることができる。本発明の化合物は、実質的に立体異性的に純粋であることが好ましい。特定の実施形態では、用語「本発明の化合物」は、75%超純粋、好ましくは85%超純粋、より好ましくは95%超純粋、最も好ましくは99%超純粋な、式の化合物ならびにその多形形態 (例えば、式Iの化合物の多形) および非晶質形態を指す。

10

【0067】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、「希釈剤」は、製剤の嵩を増大させて、錠剤を圧縮に実用的なサイズにするために加えられる不活性物質である。一般に使用される希釈剤として、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉糖、シリカなどが挙げられる。

20

【0068】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、「崩壊剤 (disintegrator)」または「崩壊剤 (disintegrant)」は、投与後の錠剤の分解または崩壊を促進する物質である。崩壊剤として機能する材料は、デンプン、粘土、セルロース、アルギン、またはゴムとして化学的に分類されている。他の崩壊剤として、ビーガムHV、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木産物、天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガム、柑橘類パルプ、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースなどが挙げられる。

【0069】

対象に (例えば、獣医用途のために動物に、または臨床用途のためにヒトに) 投与される場合、本発明の化合物は、単離された形態で投与される。本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、「単離された」は、本発明の化合物が、(a) 植物もしくは細胞などの天然源、好ましくは細菌培養物、または (b) 好ましくは従来の方法による合成有機化学反応混合物の他の成分から分離されており、本発明の化合物が精製されていることを意味する。本明細書で使用される場合、「精製された」は、単離されたとき、単離物が、この単離物の少なくとも約70重量%、好ましくは少なくとも約80重量%、より好ましくは少なくとも約90重量%、さらにより好ましくは少なくとも約95重量%、最も好ましくは少なくとも約99重量%の本発明の化合物を含有することを意味する。

30

【0070】

用語「マクロライド」または「大環状分子」は、通常10個を超える原子を含有する大きい環構造を有する有機分子を指す。

40

【0071】

用語「18員大環状分子」は、18個の原子を含有する環構造を有する有機分子を指す。

【0072】

用語「MIC」または「最小阻止濃度」は、*in vitro*で細菌単離物の増殖を阻止するのに必要な、抗生物質の最低濃度を指す。抗生物質のMICを求めるための一般的な方法は、連続的に希釈された抗生物質を含むいくつかの管を準備し、これらに対象とする細菌単離物を接種することである。抗生物質のMICは、混濁をまったく示さない (増

50

殖がまったくない)最低濃度を有する管から求めることができる。

【0073】

用語「MIC50」は、所与の細菌種内で試験された菌株の50%の増殖を阻止するのに必要な、抗生物質の最低濃度を指す。

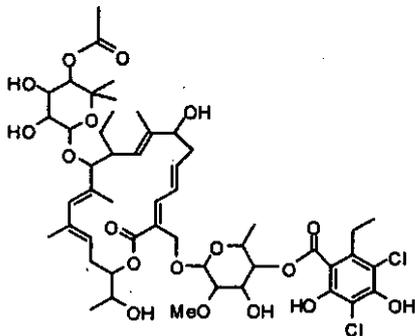
【0074】

用語「MIC90」は、所与の細菌種内で試験された菌株の90%の増殖を阻止するのに必要な、抗生物質の最低濃度を指す。

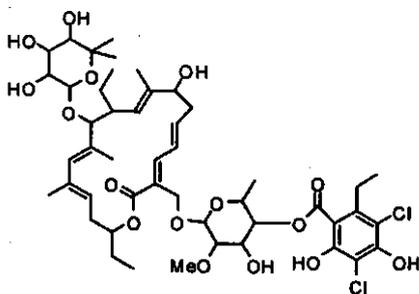
【0075】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「チアクミシンの混合物」は、チアクミシンとして知られる化合物のファミリーからの、少なくとも1つのマクロライド化合物を含有する組成物を指す。別の実施形態では、用語「チアクミシンの混合物」には、チアクミシンとして知られる化合物の、少なくとも1つのメンバーと、式Iの化合物を含有する混合物が含まれ、この式Iの化合物は、約50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、99重量%、99.9重量%、または99.99重量%の量で存在する。特に、用語「チアクミシンの混合物」は、1.0の相対保持時間(「RRT」)比を有する式Iの化合物を含み、以下の化合物の少なくとも1つをさらに含む組成物を指す。

【化5】

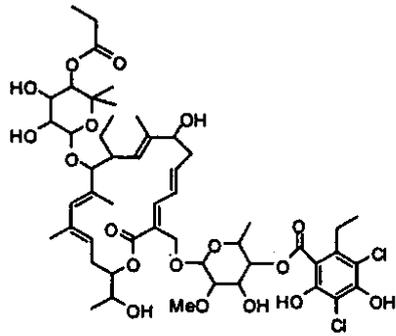


化合物101, RRT比 0.71



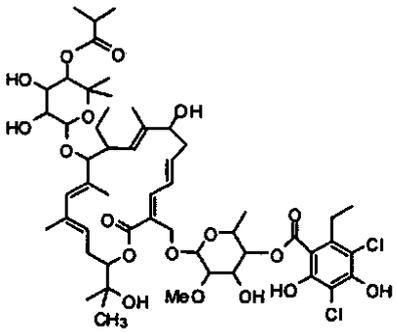
化合物102, RRT比 0.81

【化 6】



10

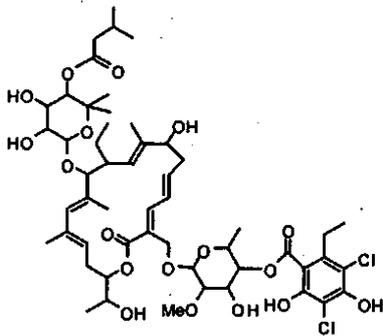
化合物103, RRT比 0.84



20

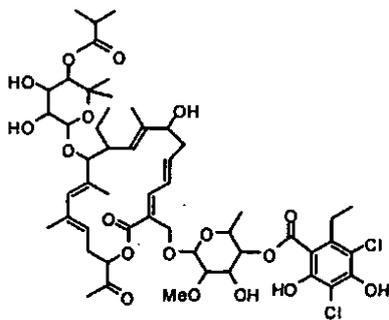
化合物104, RRT比 1.13

【化 7】



30

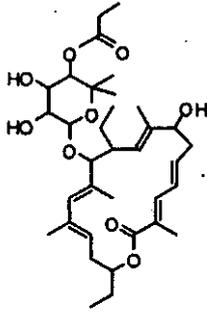
化合物 105, RRT比 1.19



40

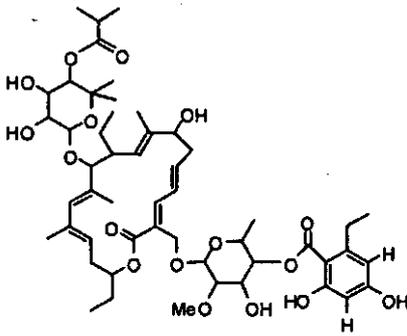
化合物 106, RRT比 1.24

【化 8】



化合物 107, RRT比 1.39

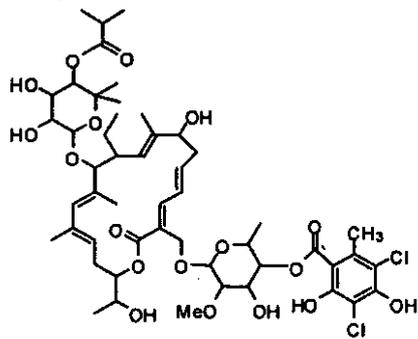
10



化合物 108, RRT比 1.48

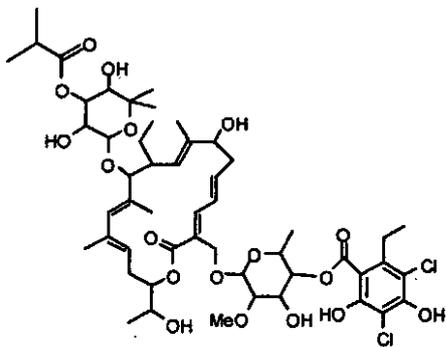
20

【化 9】



化合物 109, RRT比 0.89

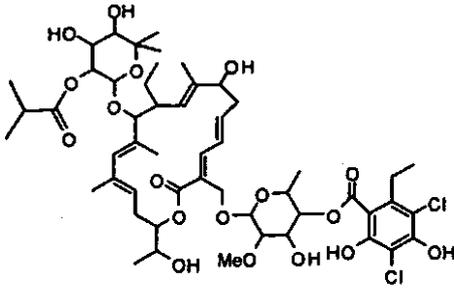
30



化合物 110, RRT比 0.92

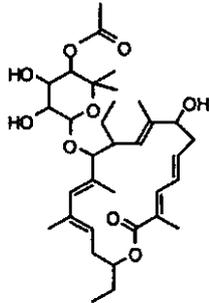
40

【化10】



化合物 111, RRT比 0.95

10



化合物 112, RRT比 1.10

20

【0076】

ある特定の例示の実施形態では、混合物中に化合物109が存在するとき、場合により化合物110、111、および/または112のうちの一つもこの混合物中に存在する。化合物109は、時としてリピアルマイシンA4とも呼ばれる。化合物110は、時としてチアクミシンFとも呼ばれる。化合物111は、時としてチアクミシンCとも呼ばれる。化合物112は、時としてチアクミシンAとも呼ばれる。

【0077】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「光学的に純粋な」、「立体異性的に純粋な」、および「実質的に立体異性的に純粋な」は、互換的に使用され、化合物の一つの立体異性体を含み、その化合物の他の立体異性体（複数も）を実質的に含まない、一つの立体異性体の化合物または組成物を意味する。例えば、一つのキラル中心を有する化合物の立体異性的に純粋な化合物または組成物は、その化合物の反対の鏡像異性体を実質的に含まない。二つのキラル中心を有する化合物の立体異性的に純粋な化合物または組成物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。一般的な立体異性的に純粋な化合物は、約80重量%超のその化合物の一つの立体異性体と約20重量%未満のその化合物の他の立体異性体、より好ましくは、約90重量%超のその化合物の一つの立体異性体と約10重量%未満のその化合物の他の立体異性体、さらにより好ましくは、約95重量%超のその化合物の一つの立体異性体と約5重量%未満のその化合物の他の立体異性体、最も好ましくは、約97重量%超のその化合物の一つの立体異性体と約3重量%未満のその化合物の他の立体異性体を含む。

30

40

【0078】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、「医薬として許容可能な」は、ヒトに投与される場合、生理的に許容でき、一般に、急性胃蠕動、眩暈などのアレルギー反応または同様の有害反応を生じない材料または組成物を指す。一般に、本明細書で使用される場合、用語「医薬として許容可能な」は、動物、さらに特にヒトにおける使用に対して、連邦政府または州政府の管理機関によって承認されている、または米国薬局方もしくは他の一般に認知された薬局方において列記されていることを意味する。

【0079】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「医薬として許容可能

50

な水和物」は、非共有結合性分子間力によって結合されている、化学量論的または非化学量論的量の水をさらに含む、本発明の化合物を意味する。

【0080】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「医薬として許容可能な多形」は、いくつかの異なる形態（例えば、結晶、非晶質）で存在する、本発明の化合物を指し、本発明は、すべてのこれらの形態を包含する。

【0081】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「医薬として許容可能なプロドラッグ」は、式Iの化合物の修飾多形の誘導体を意味し、これは、生物学的条件下 (*in vitro* または *in vivo*) で、加水分解、酸化、または別の方法で反応することによってこの化合物を提供することができる。プロドラッグの例として、それだけに限らないが、生加水分解性部分、例えば、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カーボネート、生加水分解性ウレイド、および生加水分解性リン酸塩の類似体などを含む化合物が挙げられる。プロドラッグの他の例として、オリゴヌクレオチド、ペプチド、脂質、脂肪族基および芳香族基、またはNO、NO₂、ONO、およびONO₂部分を含む化合物が挙げられる。プロドラッグは、一般に、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery、172 178、949 982 (Manfred E. Wolf編、5版 1995)、およびDesign of Prodrugs (H. Bundgaard編、Elsevier、New York 1985)に記載されているものなどの、周知の方法を使用して調製することができる。

【0082】

本明細書で使用される場合、語句「医薬として許容可能な塩（複数も）」には、それだけに限らないが、本組成物において使用される化合物中に存在することができる、酸性または塩基性基の塩が含まれる。本来塩基性である、本組成物中に含まれる化合物は、様々な無機酸および有機酸と多種多様な塩を形成することができる。そのような塩基性化合物の医薬として許容可能な酸付加塩を調製するのに使用することができる酸は、それだけに限らないが、硫酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩 (gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩 (glucuronate)、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）を含めた、無毒性酸付加塩、すなわち薬理学的に許容可能な陰イオンを含有する塩を形成するものである。アミノ部分を含む本組成物中に含まれる化合物は、上述した酸に加えて、様々なアミノ酸と医薬として許容可能な塩を形成することができる。本来酸性である、本組成物中に含まれる化合物は、様々な薬理学的に許容可能な陽イオンと塩基塩を形成することができる。そのような塩の例として、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄の塩が挙げられる。

【0083】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「予防的に有効な」は、所与の疾患または障害にかかるリスクを低減する、本発明の化合物もしくは組成物、またはその医薬として許容可能な塩、溶媒和物、多形、またはプロドラッグの量を指す。したがって、本発明の化合物は、1つの疾患または障害を予防し、同時に別の疾患または障害を治療する（例えば、AACを予防すると同時に泌尿器AAD (urinary AAD) を治療する）のに使用することができる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、そのような疾患に対する予防措置として、患者、好ましくはヒトに投与される。本明細書で使用

10

20

30

40

50

される場合、「予防」または「予防すること」は、所与の疾患または障害にかかるリスクの低減を指す。

【0084】

本明細書で使用される場合、用語「対象」は、哺乳動物、好ましくはヒト、または動物とすることができる。治療されている対象は、治療の必要のある患者である。

【0085】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、本発明の化合物もしくは組成物、またはその医薬として許容可能な塩、溶媒和物、多形、またはプロドラッグの「治療有効量」という語句は、障害の少なくとも1つの有害作用が回復または軽減される、本発明の化合物の治療有効性によって評価される。一実施形態では、用語「治療有効量」は、所望の局所的または全身的効果、および任意の医療措置に伴う妥当な利益/リスク比での性能をもたらすのに十分な、薬物または本発明の化合物の量を意味する。一実施形態では、本発明の組成物の「治療有効量」という語句は、細菌感染症またはプロトゾアル(protozoal)感染症に関連する少なくとも1つの症状を軽減するための、本発明の化合物の治療有効性によって評価される。驚いたことに、本発明者らは、治療有効量の本発明の化合物は、細菌感染症またはプロトゾアル感染症を治療または予防するのに有用であることを見出した。

【0086】

本明細書で使用される場合、および別段の指定のない限り、用語「治療」または「治療すること」は、好ましくは、細菌感染症または原虫感染症に関連する疾患もしくは障害、またはその少なくとも1つの識別可能な症状の回復を指す。別の実施形態では、「治療」または「治療すること」は、患者によって必ずしも識別可能ではない、少なくとも1つの測定可能な身体的パラメーターの回復を指す。さらに別の実施形態では、「治療」または「治療すること」は、身体的に、例えば、識別可能な症状の安定化、又は生理的に、例えば、身体的パラメーターの安定化、あるいは両方により、疾患または障害の進行を阻止することを指す。さらに別の実施形態では、「治療」または「治療すること」は、疾患または障害の発症を遅延させることを指す。

【0087】

6.3 治療的/予防的投与のための本発明の組成物

本発明は、様々な量の式Iの化合物を含むチアクミシンの混合物の、式Iの化合物の第1の多形、式Iの化合物の第2の多形、これらの他の多形形態、非晶質形態または混合物を含む組成物を包含する。

【0088】

本発明は、CDAD、ならびにAADおよびAACを治療するのに使用するための、チアクミシンの混合物である抗生物質組成物をさらに包含する。チアクミシンの混合物は、約76から約100%の式Iの化合物を含有し、これは、18員マクロライドのチアクミシンファミリーに属する。

【0089】

本発明の化合物の活性のために、この化合物は、獣医薬およびヒトの薬において有利に有用である。本発明の化合物は、細菌感染症および原虫感染症の治療または予防に有用である。いくつかの実施形態では、対象は、感染症を有するが、感染症に関連するいずれの生理的症状も呈示または顕在化していない。

【0090】

本発明は、本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態を含む、治療有効量の組成物を患者に投与することによる、治療および予防方法を提供する。患者は、それだけに限らないが、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモットなどの動物を含めた哺乳動物であり、ヒトであることがより好ましい。

【0091】

本発明の化合物またはチアクミシンの混合物の、1つまたは複数の結晶多形または非晶

10

20

30

40

50

質形態を含む本組成物は、任意の従来の経路、例えば、経口投与、注入または大量瞬時投与、上皮または粘膜皮膚のライニング（例えば、口腔粘膜、直腸および腸の粘膜など）を通じた吸収による非経口投与によって投与することができ、別の生物学的活性剤と一緒に投与することができる。投与は全身的または局所的とすることができる。様々な送達系、例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセル、カプセルなどへの封入は既知であり、本発明の化合物を投与するのに使用することができる。ある特定の実施形態では、二以上の本発明の化合物およびチアクミシンの混合物が患者に投与される。投与方法には、それだけに限らないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、鼻腔内、脳内、膈内、経皮、経直腸（rectally）、吸入、または特に耳、鼻、眼、もしくは皮膚への局所的が含まれる。投与の好適な様式は、医師の裁量に委ねられ、医学的状態の部位にある程度依存する。ほとんどの場合、投与により、本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態が血流中に放出される。

10

【0092】

特定の実施形態では、本発明の化合物の1つまたは複数の結晶多形または非晶質形態を、治療が必要な領域に局所的に投与することが望ましい場合がある。これは、例えば、限定の目的ではなく、手術中の局所注入、例えば、手術後の創傷被覆材と併せた局所適用、注射、カテーテル、坐剤、またはシアラスティック（sialastic）膜などの膜もしくは繊維を含めた多孔質、非多孔質、もしくはゼラチン質材料であるインプラントによって達成することができる。一実施形態では、投与は、アテローム斑組織の部位（または以前の部位）への直接注射とすることができる。

20

【0093】

例えば、吸入器もしくは噴霧器、およびエアロゾル化剤（aerosolizing agent）を含む製剤の使用、またはフッ化炭素もしくは合成肺表面活性物質での灌流による肺投与も使用することができる。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、従来の結合剤およびトリグリセリドなどのビヒクルを用いて、坐剤として製剤化することができる。

【0094】

別の実施形態では、本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態は、小胞、特にリポソームで送達することができる（Langer、1990、Science 249:1527~1533; Treatら、Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer、Lopez-BeresteinおよびFidler（編）、Liss、New York、353~365ページ（1989）; Lopez-Berestein、同書、317~327ページを参照されたい; 一般に同書を参照されたい）。

30

【0095】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、制御放出システムで送達することができる。一実施形態では、ポンプを使用することができる（Langer、上記; Sefton、1987、CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwaldら、1980、Surgery 88:507 Saudekら、1989、N. Engl. J. Med. 321:574を参照されたい）。別の実施形態では、ポリマー材料を使用することができる（Medical Applications of Controlled Release、LangerおよびWise（編）、CRC Press、Boca Raton、Fla.（1974）; Controlled Drug Bioavailability、Drug Product Design and Performance、Smolen and Ball（編）、Wiley、New York（1984）; RangerおよびPeppas、1983、J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61を参照されたい; Levyら、1985、Science 228:190; Duringら、1989、Ann. Neurol. 25:351; Howardら、1989、J. Neurosurg. 71:105も参照されたい）。さらに別の実施形態では、制御放出システムは、本発明の化合物の標的、例えば、肝臓の近傍に配置することができ、したがって

40

50

全身用量の一部のみを必要とする（例えば、Goodson、Medical Applications of Controlled Release、上記、2巻、115～138ページ（1984）を参照されたい）。Langer、1990、Science 249: 1527～1533）による総説で論じられている他の制御放出システムを使用してもよい。

【0096】

本組成物は、患者に適切に投与するための形態を提供するような、適当な量の医薬として許容可能なビヒクルとともに、好ましくは精製形態で、治療有効量の、本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態、場合により本発明の化合物の二以上の結晶多形または非晶質形態を含有する。

10

【0097】

特定の実施形態では、用語「医薬として許容可能な」は、動物、さらに特にヒトにおける使用に対して、連邦政府または州政府の管理機関によって承認されている、または米国薬局方もしくは他の一般に認知された薬局方において列記されていることを意味する。用語「ビヒクル」は、本発明の化合物とともに投与される、希釈剤、補助剤、賦形剤、または担体を指す。そのような医薬ビヒクルは、液体、例えば、水および石油、動物、植物または合成由来のものを含めた油、例えば落花生油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などとすることができる。医薬ビヒクルは、食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、尿素などとすることができる。さらに、助剤、安定化剤、増粘剤、平滑剤、および着色剤も使用することができる。患者に投与される場合、本発明の化合物および医薬として許容可能なビヒクルは、無菌的であることが好ましい。本発明の化合物が静脈内に投与される場合、水は好適なビヒクルである。食塩液ならびにデキストロースおよびグリセロールの水溶液も、特に注射用溶液のための液体ビヒクルとして使用することができる。適当な医薬ビヒクルには、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、白亜、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどの賦形剤も含まれる。本組成物は、必要に応じて、少量の潤滑剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝材も含有することができる。

20

【0098】

本組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、ピル、ペレット、カプセル、液体含有カプセル、粉末、徐放製剤、坐剤、エマルジョン、エアロゾル、スプレー剤、懸濁液の形態、または使用に適した任意の他の形態をとることができる。一実施形態では、医薬として許容可能なビヒクルはカプセルである（例えば、米国特許第5,698,155号を参照されたい）。適当な医薬ビヒクルの他の例は、A. R. Gennaroによる、「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。

30

【0099】

好適な実施形態では、本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態は、ヒトへの静脈内投与に適応した医薬組成物として、常法によって製剤化される。一般に、静脈内投与用の本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態は、滅菌等張水性緩衝液中の溶液である。必要な場合、組成物は、可溶化剤も含むことができる。静脈内投与用の組成物は、注射部位の痛みを和らげるための、リドカインなどの局所麻酔薬を場合により含むことができる。一般に、成分は、例えば、活性剤の量を示したアンプルまたはサシェなどの密封された容器中の凍結乾燥粉末または無水濃縮物として、別々または単位剤形として一緒に混合されて供給される。本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態が注入によって投与される場合、これは例えば、滅菌医薬グレード水または食塩水を含む注入ボトルで供給することができる。本発明の化合物が注射によって投与される場合、滅菌注射用水または食塩水のアンプルは、成分を投与前に混合することができるように提供することができる。

40

【0100】

本発明の組成物は、経口投与されることが好適である。経口送達用組成物は、例えば、

50

錠剤、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、顆粒、粉末、エマルジョン、カプセル、シロップ、またはエリキシル剤の形態とすることができる。経口投与される組成物は、1つまたは複数の任意選択の作用剤、例えば、フルクトース、アスパルテームまたはサッカリンなどの甘味剤、ペパーミント、冬緑油、またはサクランボなどの香味剤、着色剤、および保存剤を含むことによって、医薬として風味のよい製剤を提供することができる。さらに、錠剤またはピルの形態の場合、組成物は、コーティングすることによって消化管における崩壊および吸収を遅延させ、それによって長時間にわたって持続作用を提供することができる。浸透活性推進化合物 (driving compound) を包囲する選択的透過性膜も、経口投与される本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態に適している。これらの後者のプラットフォームでは、カプセルを包囲する環境からの液体は、推進化合物によって吸収され、これが膨張することによって、開口部を通じて薬剤または薬剤組成物を移動させる。これらの送達プラットフォームにより、即時放出製剤のスパイクプロファイル (spiked profile) と対照的に、本質的にゼロ次 (zero order) の送達プロファイルを提供することができる。グリセロールモノステアレートまたはグリセロールステアレートなどの時間遅延材料も使用することができる。経口組成物は、標準的なビヒクル、例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどを含むことができる。そのようなビヒクルは、医薬グレードであることが好ましい。

【0101】

本明細書に開示される特定の障害または状態の治療において有効となる、本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態の量は、その障害または状態の性質に依存し、標準的な臨床技法によって求めることができる。さらに、*in vitro* または *in vivo* アッセイを場合により使用することによって、至適投与量範囲を特定するのに寄与することができる。組成物中で使用される正確な用量は、投与経路、および疾患または障害の重症度にも依存し、医師の判断および各患者の状況によって決定されるべきである。しかし、経口投与についての適当な投与量範囲は、一般に、体重1キログラム当たり約0.001ミリグラムから1000ミリグラムの本発明の化合物である。本発明の特定の好適な実施形態では、経口用量は、体重1キログラム当たり0.01ミリグラムから500ミリグラムであり、より好ましくは、体重1キログラム当たり0.1ミリグラムから100ミリグラムであり、より好ましくは、体重1キログラム当たり0.5ミリグラムから50ミリグラムであり、さらにより好ましくは、体重1キログラム当たり1ミリグラムから10ミリグラムである。最も好適な実施形態では、経口用量は、体重1キログラム当たり1ミリグラムの本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態である。本明細書に記載される投与量は、投与される全量を指し、すなわち、二以上の本発明の化合物が投与される場合、好適な投与量は、投与される本発明の化合物の全量に相当する。経口組成物は、10重量%から95重量%の活性成分を含有することが好ましい。

【0102】

静脈内 (*i.v.*) 投与についての適当な投与量は、体重1キログラム当たり0.001ミリグラムから1000ミリグラム、体重1キログラム当たり0.1ミリグラムから1000ミリグラム、および体重1キログラム当たり1ミリグラムから10ミリグラムである。鼻腔内投与についての適当な投与量範囲は、一般に体重1キログラム当たり約0.01 μ g から体重1キログラム当たり1mgである。坐剤は、一般に、体重1キログラム当たり0.01ミリグラムから50ミリグラムの本発明の化合物を含有し、0.5重量%から10重量%の範囲の活性成分を含む。皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、硬膜外、舌下、脳内、腔内、経皮投与、または吸入による投与について推奨される投与量は、体重1キログラム当たり0.001ミリグラムから1000ミリグラムの範囲である。局所投与についての本発明の化合物の適当な用量は、この化合物が投与される領域に応じて0.001ミリグラムから1ミリグラムの範囲である。有効用量は、*in vitro* または動物モデル試験系から導き出される用量反応曲線から外挿 (extrapolated) することができる。そのような動物モデルおよび系は、当技術分野で周知である。

【0103】

本発明は、1つまたは複数の本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態で満たされた1つまたは複数の容器を含む、医薬パックまたはキットも提供する。医薬品または生物学的製剤の製造、使用または販売を管理する政府機関によって定められた形式の告知を、そのような容器（複数も）に場合により添付することができ、この告知は、ヒトへの投与のための製造、使用または販売の機関による承認を反映する。ある特定の実施形態では、キットは、二以上の本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態を含む。

【0104】

本発明の化合物の結晶多形または非晶質形態は、ヒトに使用する前に、所望の治療または予防活性について、*in vitro*および*in vivo*でアッセイされることが好ましい。例えば、*in vitro*アッセイは、本発明の特定の化合物または本発明の化合物の組合せの投与が、脂肪酸合成を低下させるのに好適であるかどうかを判定するのに使用することができる。本発明の化合物は、動物モデル系を使用して有効であり安全であることを実証することもできる。

10

【0105】

他の方法は当業者に分かり、本発明の範囲内である。

【0106】

6.4 本発明の化合物の一般的な合成

18員大環状分子およびその類似体は、発酵によって生成される。チアクミシン生成のための、ダクチロスポランギウム・アウランチアクム亜種ハムデネンシス (*hamdenensis*) AB 718C-41 NRRL 18085の培養は、滅菌環境において、適切な通気条件および混合下で、1つまたは複数の吸収剤とともに、炭素供給源、無機塩、および他の有機成分を含む培地中で実施される。

20

【0107】

活性抗菌剤を産生する微生物は、アクチノプラナセエ (*Actinoplanaceae*) 科、ダクチロスポランギウム属に属すると同定された (*J. Antibiotics*, 1987, 40: 567~574および米国特許第4,918,174号)。これは、ダクチラスポランギウム・アウランチアクム (*Dactylasporangium aurantiacum*) 亜種ハムデネンシス 718C-41と命名された。その継代培養物は、これがアクセション番号 NRRL 18085に割り当てられた、ARS Patent Collection of the Northern Regional Research Center、米国農務省、1815 North University Street、Peoria、IL 61604、U.S.A.から得た。菌株 AB 718C-41の特性は、*Journal of Antibiotics*, 1987, 40: 567~574および米国特許第4,918,174号に提供されている。

30

【0108】

本発明は、微生物ダクチロスポランギウム・アウランチアクム亜種ハムデネンシスの液内好気性発酵による、新規の抗生物質剤、チアクミシンの組成物を包含する。その生成方法は、参照により本明細書に組み込まれている WO 2004/014295 A2 に開示されている。

40

【実施例】

【0109】

7.1. チアクミシンの粗混合物の調製およびその後の混合物のある特定の多形の結晶化例示的实施形態では、式 I の化合物を含有するチアクミシンの混合物を、

(i) 栄養培地中で微生物を培養することによって、この栄養培地中で混合物を蓄積するステップと、

(ii) 混合物を吸着するための吸着剤を含む栄養培地から混合物を単離するステップと

を含む方法によって調製する。

【0110】

50

栄養培地は、約0.5から約15重量%の吸着剤を含むことが好ましい。吸着剤は、吸着剤樹脂であることが好ましい。吸着剤樹脂は、Amberlite（登録商標）、XAD16、XAD16HP、XAD2、XAD7HP、XAD1180、XAD1600、IRC50、またはDuolite（登録商標）XAD761であることがより好ましい。微生物は、ダクチロスポランギウム・アウランチアクム亜種ハムデネンシスであることが好ましい。栄養培地は、重量に基づいて以下の組合せを含む：約0.2%から約10%のグルコース、約0.02%から約0.5%の K_2HPO_4 、約0.02%から約0.5%の $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 、約0.01%から約0.3%の KCl 、約0.1%から約2%の $CaCO_3$ 、約0.05%から約2%のカザミノ酸、約0.05%から約2%の酵母抽出物、および約0.5%から約15%のXAD-16樹脂。培養ステップは、約25から約35の温度および約6.0から約8.0のpHで行われることが好ましい。

10

【0111】

発酵が完了すると、固体塊（吸着剤樹脂を含む）は、ふるいにかけることによってプロセスから分離する。この固体塊は、例えば酢酸エチルなどの有機溶媒で溶出し、次いで減圧下で濃縮する。

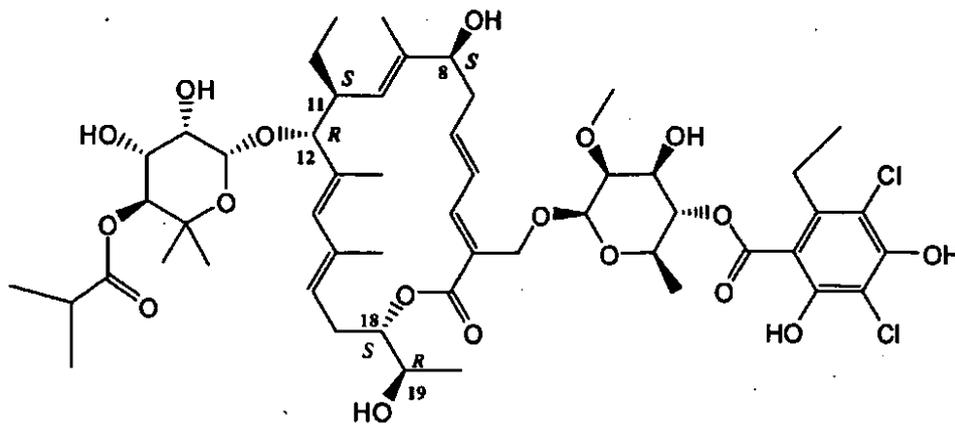
【0112】

7.2. R-チアクミシンBの構造

R-チアクミシンB（主要な最も活性な成分）の構造を、式Iで以下に示す。R-チアクミシンBのX線結晶構造を、メタノール水溶液中で成長させた、無色の平行六面体形結晶（ $0.08 \times 0.14 \times 0.22$ mm）として得た。このX線構造により、以下に示した構造が確認される。公式化学名は、3-[[[6-デオキシ-4-O-(3,5-ジクロロ-2-エチル-4,6-ジヒドロキシベンゾイル)-2-O-メチル-D-マンノピラノシル]オキシ]-メチル]-12(R)-[[[6-デオキシ-5-C-メチル-4-O-(2-メチル-1-オキソプロピル)-D-lyxo-ヘキソピラノシル]オキシ]-11(S)-エチル-8(S)-ヒドロキシ-18(S)-(1(R)-ヒドロキシエチル)-9,13,15-トリメチルオキサシクロオクタデカ-3,5,9,13,15-ペンタエン-2-オンである。

20

【化11】



30

【0113】

7.2.1 R-チアクミシンBの分析データ

R-チアクミシンB（これは、ほとんど完全に（すなわち90%超）R-チアクミシンである）の分析データ。

融点 166 ~ 169（イソプロパノールからの白色針状晶）

$[\alpha]_D^{20} - 6.9$ (c 2.0, MeOH)

MS m/z (ESI) 1079.7 (M+Na)⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 7.21 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.95 (ddd, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.57 (t, 1H), 5.13 (br d, 1H), 5.09 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.71 (m, 1H)

50

), 4.71 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.02 (五重線, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.52-3.56 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 3H), 2.59 (七重線, 1H), 2.49 (ddd, 1H), 2.42 (ddd, 1H), 2.01 (dq, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.87 (t, 3H);

¹³C NMR (100MHz, CD₃OD) 178.4, 169.7, 169.1, 154.6, 153.9, 146.2, 143.7, 141.9, 137.1, 137.0, 136.4, 134.6, 128.5, 126.9, 125.6, 124.6, 114.8, 112.8, 108.8, 102.3, 97.2, 94.3, 82.5, 78.6, 76.9, 75.9, 74.5, 73.5, 73.2, 72.8, 71.6, 70.5, 68.3, 63.9, 62.2, 42.5, 37.3, 35.4, 28.7, 28.3, 26.9, 26.4, 20.3, 19.6, 19.2, 18.7, 18.2, 17.6, 15.5, 14.6, 14.0, 11.4.

【 0 1 1 4 】

7.3.R - チアクミシン B の第 1 の多形の調製

本発明の別の例示的实施形態は、チアクミシンの混合物から式 I の化合物の多形を生成するための方法であって、

a) メタノール、水、アセトニトリル、酢酸、またはこれらのイソプロピルアルコール混合物を含む、最小量の溶液中で、約 76% から約 100% の式 I の化合物を含有するチアクミシンの粗混合物を溶解させるステップと、

b) a) の溶液を室温 (例えば、約 22) で静置しながら 3 から 7 日間蒸発させることによって、式 I の化合物の第 1 の多形を沈殿させるステップと、

c) 当技術分野で既知の技法によって、溶液から多形を分離するステップとを含む方法を含む。

【 0 1 1 5 】

7.3.1.R - チアクミシン B の多形の調製の例示的な実施例 1

セクション 7.1 中の実施例に関して説明した発酵プロセスの後、粗物質を、1.2 kg の B i o t a g e K P - C 1 8 - H S シリカカラムを含む B i o t a g e F l a s h 7 5 L システムを使用する逆相クロマトグラフィーによって精製し、70:30:1 の MeOH / H₂O / AcOH で溶出した。75 ~ 80% の式 I の化合物を含む収集画分を合わせ、最初の体積の 3 分の 1 に濃縮することによって、沈殿物を生成させた。この沈殿物を濾過し、水で洗浄する。この固体を高真空下で乾燥させることによって、オフホワイト粉末を得た。HPLC 分析により、この粉末は主生成物として約 78% の式 I の化合物および副成分としてチアクミシンの混合物を含むことが示された。

【 0 1 1 6 】

約 78% の式 I の化合物 (すなわち、50 mg) を含有するチアクミシンの混合物を、2 mL のメタノール中に溶解させ、その後に 1 mL の水を加えた。この溶液を、室温で静置しながら 7 日間蒸発させることによって、結晶沈殿物を生成させた。結晶を、濾過によって溶液から分離する。メタノール / 水で再結晶させた後、結晶は、HPLC に基づいて、約 90% の式 I の化合物を含有する。

【 0 1 1 7 】

7.3.2.R - チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例 2

セクション 7.1 中の実施例に関して説明した発酵プロセスの後、粗物質を、3.75 kg の B i o t a g e K P - C 1 8 - H S シリカカラムを含む B i o t a g e F l a s h 1 5 0 システムを使用する逆相クロマトグラフィーによって精製し、52:48:1 の EtOH / H₂O / AcOH で溶出した。約 80 ~ 88% の式 I の化合物を含む収集画分を合わせ、最初の体積の 3 分の 1 に濃縮することによって、沈殿物を生成させた。この沈殿物を濾過し、水で洗浄した。この固体を高真空下で乾燥させた。HPLC 分析により、粉末は主生成物として 85.4% の式 I の化合物および副成分としてチアクミシンの混合物を含むことが示された。

【 0 1 1 8 】

約 85% の式 I の化合物 (すなわち、1000 mg) を含有する混合物を、メタノール

と水とが1：1の比の、20 mLのメタノールと水の混合物中に溶解させた。この溶液を、室温で3日間蒸発/静置させることによって、多形結晶沈殿物を生成させた。結晶を、濾過によって溶液から分離した。

【0119】

得られた組成物は、HPLC分析に基づくと、式Iの化合物の第1の多形、および少なくとも1つのチアクミシン化合物を含有する混合物である。この組成物は、165～169の融点を有する。

【0120】

7.3.3. R-チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例3

セクション7.1中の実施例に関して説明した発酵プロセスの後、粗物質を、1.2 kgのBiotage KP-C18-HSシリカカラムを含むBiotage Flash 75 Lシステムを使用する逆相クロマトグラフィーによって精製し、67：33：4から70：30：1のMeOH/H₂O/AcOHで溶出した。90%超の式Iの化合物を含む収集画分を合わせ、3分の1の体積に濃縮した。沈殿物を濾過し、水で洗浄した。この固体を高真空下で乾燥させた。HPLC分析により、粉末は94.0%の式Iの化合物を含むことが示された。

10

【0121】

この固体を、X線回折(XRD)および示差走査熱量測定(DSC)によって試験した(図2を参照されたい)。この固体のX線回折は、7.7°、15.0°、および18.8°±0.1の角度2θにピークを示し、この固体が、式Iの化合物の第1の多形の形態であることを示す。DSCプロットは、約169から開始する吸熱曲線、および177でのピークを示す。

20

【0122】

7.3.4. R-チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例4

セクション7.1中の実施例に関して説明した発酵プロセスの後、粗物質を、1.2 kgのBiotage KP-C18-HSシリカカラムを含むBiotage Flash 75 Lシステムを使用する逆相クロマトグラフィーによって精製し、52：48：1のEtOH/H₂O/AcOHで溶出した。90%超の式Iの化合物を含む収集画分を合わせ、3分の1の体積の水を加え、室温で一晩放置した。沈殿物を濾過し、水で洗浄した。この固体を高真空下で乾燥させた。HPLC分析により、粉末は94.7%の式Iの化合物を含むことが示された。

30

【0123】

94.7%の式Iの化合物(すなわち98 mg)を含む粉末を、3 mLのメタノール中に溶解させ、次いで1 mLの水を加えた。この溶液を、室温で7日間蒸発および静置させることによって、結晶沈殿物を生成させた。結晶を、濾過によって溶液から分離し、メタノール/水3：1で洗浄した。この結晶をX線回折によって分析した。

【0124】

沈殿物の組成は、HPLC分析に基づくと、166～169の融点を有する、式Iの化合物を含む混合物である。

【0125】

7.3.5. R-チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例5

セクション7.1中の実施例に関して説明した発酵プロセスの後、混合物をカラム上で精製し、0.06 gのチアクミシンの混合物を、20 mLのバイアル中の16 mLのメタノールおよび4 mLの水中で溶解させた。このバイアルをパラフィルムで覆い、ピンホールを開けた。覆われたバイアルをデシケーター中に置き、室温で10日間貯蔵する。次いでパラフィルムのカバーを取り除き、バイアルをデシケーターに戻す。パラフィルムを取り除いて3から5日後以内に、結晶物質が生成する。この結晶物質をメタノールと水の溶液で洗浄する。式Iの化合物を75.6%で単離した。

40

【0126】

図1に示すこの結晶物質のX線粉末回折パターンは、7.7°、15.0°、および1

50

8. 8°の2θを含んでいた。

【0127】

7. 3. 6. R - チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例 6
イソプロパノールからの多形の調製

セクション 7. 1 中の実施例に関して説明した発酵プロセスの後、粗物質を、3. 75 kg の B i o t a g e K P - C 1 8 - H S シリカカラムを含む B i o t a g e F l a s h 1 5 0 システムを使用する逆相クロマトグラフィーによって精製し、52 : 48 : 1 の E t O H / H ₂ O / A c O H で溶出した。80 ~ 88 % の式 I の化合物を含む収集画分を合わせ、最初の体積の3分の1に濃縮することによって、沈殿物を生成させた。この沈殿物を濾過し、水で洗浄した。この固体を高真空下で乾燥させた。H P L C 分析により、粉末は、85. 4 % の式 I の化合物を含むことが示された。

10

【0128】

85. 4 % の式 I の化合物 (すなわち、2000 mg) を含む粉末を、900 mL のイソプロパノール中に溶解させた。この溶液を加熱することによって、溶解度を増大させ、次いで濾過することによって不溶性物質を除去した。透明な溶液を、室温で14日間蒸発 / 静置させることによって、結晶沈殿物を生成させた。結晶を、濾過によって溶液から分離する。

【0129】

沈殿物の組成は、H P L C 分析に基づくと、163 ~ 165 の融点を有する、式 I の化合物と少なくとも1つの他の関連物質を含む混合物である。

20

【0130】

この沈殿物の X 線回折は、7. 6° および 15. 4° の角度 2θ でピークを示す。

【0131】

7. 3. 7. R - チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例 7

セクション 7. 1 中の実施例に関して説明した発酵プロセス、およびカラム精製の後、式 I の化合物の混合物 (90 % 超、15 g) を、最小量のメタノール (約 20 mL から約 30 mL) 中に溶解させ、この溶液をイソプロパノール (約 100 mL) でトリチュレートすることによって、多形を生成させた。この固体は、濾過によって溶液から分離し、165 ~ 168 の融点を有する。

【0132】

X R D ダイアグラムは、7. 5°、15. 2°、15. 7°、18. 6°、18. 7° の 2θ 値を含む異なる多形パターンを示す。

30

【0133】

7. 3. 8. R - チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例 5

アセトニトリルからの多形の調製

上述したように得たチアクミシンの混合物 (85. 44 % の式 I の化合物、1000 mg) を、30 mL のアセトニトリル中に溶解させた。この溶液を室温で12日間蒸発および静置させることによって、結晶沈殿物を生成させた。この結晶は、濾過によって溶液から分離し、165 ~ 169 の融点を示す。

【0134】

この結晶の X R D ダイアグラムは、7. 8°、15. 1°、18. 8° の 2θ 値を含む多形のパターンを示す。

40

【0135】

7. 4. R - チアクミシンの他の多形の調製

本発明の別の例示的な実施形態は、式 I の化合物の多形を生成するための方法であって、

a) 最小量の酢酸エチル中で、約 78 % から約 100 % の式 I の化合物を含有するチアクミシンの粗混合物を溶解させるステップと、

b) この溶液を室温で3から7日間蒸発および静置させることによって、多形を沈殿させるステップと、

c) 溶液から多形を分離するステップと

50

を含む方法を含む。

【0136】

7.4.1. R - チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例 1
酢酸エチルからの多形の調製

セクション7.1中の実施例に関して説明した発酵プロセスの後、粗物質を、3.75 kgのBiotage KP-C18-HSシリカカラムを含むBiotage Flash 150システムを使用する逆相クロマトグラフィーによって精製し、52:48:1のEtOH/H₂O/AcOHで溶出した。70~88%の式Iの化合物を含む収集画分を合わせ、3分の1の体積に濃縮することによって、沈殿物を生成させた。この沈殿物を濾過し、水で洗浄する。この固体を高真空下で乾燥させた。HPLC分析により、粉末は、85.4%の式Iの化合物を含むことが示された。

10

【0137】

次いで、この粗チアクミシン混合物(1000mg)を、30mLの酢酸エチル中に溶解させた。この溶液を室温で12日間蒸発および静置させることによって、式Iの化合物の多形Bの結晶沈殿物を生成させた。この結晶は、濾過によって溶液から分離した。この結晶は、約153~156の融点を有し、これにより、第1の多形と異なる多形形態が立証される。

【0138】

7.4.2. R - チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例 2
メタノールおよびイソプロパノールからの多形の調製

20

セクション7.1中の実施例に関して説明した発酵プロセスの後、様々な量の式Iの化合物の6つの異なるバッチの粗物質を、組合せ物が平均91%の式Iの化合物を有するように合わせた。この組合せ物をメタノール中に溶解させ、回転蒸発によって濃縮した。次いでこの濃縮溶液を、イソプロパノールと混合し、濾過し、真空で乾燥させることによって、156~160の融点を有する白色粉末を生成する。

【0139】

この白色粉末のX線粉末回折は、7.5°、15.4°、および18.7°の2値を含む。

【0140】

7.4.3. R - チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例 3
クロロホルムからの多形Bの調製

30

セクション7.1中の実施例に関して説明した発酵プロセスの後、式Iの化合物を含有するチアクミシンの粗物質を、クロロホルム中に溶解させ、室温での蒸発によって濃縮することによって、156~160の融点を有する固体を生成した。

【0141】

7.4.4. R - チアクミシンの多形の調製の例示的な実施例 4
アセトンからの多形形態の調製

セクション7.1中の実施例に関して説明した発酵プロセスの後、式Iの化合物を含有するチアクミシンの粗物質を、アセトン中に溶解させ、室温での蒸発によって濃縮することによって、156~160の融点を有する固体を生成した。

40

【0142】

7.5. 式Iの化合物の非晶質形態の調製
チアクミシンの非晶質混合物の調製

チアクミシンの非晶質混合物は、カラム精製後に得、いずれのさらなる処理ステップも伴わなかった。あるいは、クロロホルムまたはアセトンをチアクミシンの混合物に加えることができ、この溶媒を蒸発させることによって非晶質生成物を形成する。

【0143】

この生成物のX線粉末回折は、明確な回折ピークをまったく示さない。

【0144】

8. 実験データ

50

8.1. 多形の実験データ

式 I の化合物の化合物の第 1 の多形は、示差走査熱量測定 (「DSC」) および粉末 X 線回折 (「XRD」) によって特徴づけられる。

【0145】

多形の DSC プロットは、177 で吸熱曲線を示す。

【0146】

XRD ダイアグラム (図 1 に報告した) は、7.7°、15.0°、18.8° の回折角 2θ を含むピークを示す。XRD は、Phillips 粉末回折計を用いて、35 kV および 20 mA で、Cu K-放射線を使用して、1 分当たり 1.0 度で、20 から 70 度の 2θ を走査することによって分析した。器差 (変量) は、0.04 (2θ 値) である。

10

【0147】

様々な量の式 I の化合物を含有する混合物の融点を表 1 に集約する。少なくとも 85% の多形の形態での式 I の化合物を有するすべての生成物は、融点装置、MEL-TEMP 1001 によって測定して、163 ~ 169 の範囲で融点を有すると思われる。

【表 1】

表 1: 様々な溶媒条件下での多形混合物の融点

番号	結晶物質の式 I の化合物の含量 (%)	融点 (°C)	結晶化溶媒
1	85	165-169	MeOH/水
2	85	163-165	イソプロパノール
3	85	164-168	アセトニトリル
4	90	165-168	MeOH/イソプロパノール
5	94	166-169	MeOH/水
6	95	166-169	MeOH/水
7	98	163-164	MeOH/イソプロパノール

20

【0148】

166 ~ 169 の融点を有する、HPLC 分析に基づいて、式 I の化合物と、場合によりチアクミシンの混合物である少なくとも 1 つの化合物とを含む混合物からの多形結晶の組成物。

30

【0149】

多形結晶の X 線回折は、7.8°、15.0°、18.8° および 23.9° の角度 2θ で特徴的なピークを示す。表 2 は、実験 7.2.2 からの R-チアクミシンの第 1 の多形についての、得られた X 線回折ピークの一覧である。

【表 2】

表2:実験7.3.2からの第1の多形についてのX線回折ピーク

2θ	相対強度
3.3568	44.0000
3.4400	47.0000
7.7815	112.0000
10.1575	32.0000
13.6023	21.0000
15.0951	139.0000
17.0178	18.0000
18.8458	36.0000
19.3771	9.0000
20.0300	16.0000
20.4842	10.0000
23.9280	136.0000
24.8338	10.0000
25.0889	19.0000
25.7256	10.0000
30.9126	75.0000
31.9970	10.0000
34.4507	30.0000

10

20

【 0 1 5 0 】

表 3 は、実験 7 . 3 . 6 から の 多 形 に つ い て の、得 ら れ た X 線 回 折 ピーク の 一 覧 で あ る

【表 3】

表3:実験7.3.6からの多形についてのX線回折ピーク

2θ	相対強度
3.2978	41.0000
7.5615	400.0000
9.9482	21.0000
15.4289	31.0000
22.0360	20.0000
22.5361	20.0000
24.9507	12.0000
29.5886	10.0000
34.8526	19.0000
37.7092	17.0000
40.4361	13.0000
42.2446	18.0000

30

40

【 0 1 5 1 】

8 . 2 . R - チ ア ク ミ シ ン の 第 2 の 多 形 の 実 験 データ

式 I の 化 合 物 の 第 2 の 多 形 も、示 差 走 査 熱 量 測 定 (D S C) お よ び 粉 末 X 線 回 折 (X R D) に よ っ て 特 徴 づ け ら れ る。

【 0 1 5 2 】

多 形 B の D S C プ ロ ッ ト は、1 5 8 で 吸 熱 曲 線 を 示 す。X R D ダ イ ア グ ラ ム は、7 . 6 °、1 5 . 4 °、お よ び 1 8 . 8 ° の 回 折 角 2θ の 値 を 含 む ピーク を 示 す。多 形 B は、融 点 装 置、M E L - T E M P 1 0 0 1 に よ っ て 測 定 さ れ る、1 5 3 ~ 1 5 6 の 範 囲 で 融 点 を 有 す る。

50

【0153】

上記に論じたAとB以外の式Iの化合物の結晶多形形態が存在し、本明細書に開示されていると考えられる。AおよびB、ならびにこれらの非晶質形態または混合物を含めた、これらの結晶多形形態は、様々な量の式Iの化合物を含有し、ある特定の場合では、チアクミシンの混合物は、抗生物質活性を有する医薬製剤の製造において有利に使用することができる。

【0154】

多形Bの存在を示す、 7.5° 、 15.7° 、および $18.9^\circ \pm 0.04$ の角度2でピークを有する結晶のX線粉末回折を図3に示す。

【0155】

多形BのDSCプロットは、約150 から開始する吸熱曲線、および158 でのピークを示す。

【0156】

表4は、例示的な結晶化ロットについて分離された様々なデータの要約である。

【表4】

表4:様々なロットを要約するデータ

番号	式Iの化合物の含量(%)	融点(°C)	DSC(°C)ピーク	XRD(2θ)	結晶化溶媒
1	76.3	155-158		7.7, 15.0, 18.8,	MeOH/水
2	85.3	159-164	180	7.8, 14.9, 18.8,	MeOH/水
3	85.4	163-165		7.6, 15.4	イソプロパノール (IPA)
4	85.4	164-168		7.9, 15.0, 18.8	アセトニトリル
5	85.4	153-156		7.5, 15.7, 18.9	EtOAc
番号	式Iの化合物の含量(%)	融点(°C)	DSC(°C)ピーク	XRD(2θ)	結晶化溶媒
6	90	165-168		7.5, 15.2, 15.7, 18.6	MeOH/イソプロパノール
7	97.2	160-163	177	7.4, 15.4, 18.7	IPA
8	94.0	166-169	177	7.6, 15.1, 18.6	MeOH/水
9	97.2	167-173	187	7.8, 14.8, 18.8	MeOH/水
10	96.7		160	7.5, 15.4, 18.8	EtOAc
11	98.3	163-164	178	7.7, 15.0, 18.8	MeOH/IPA

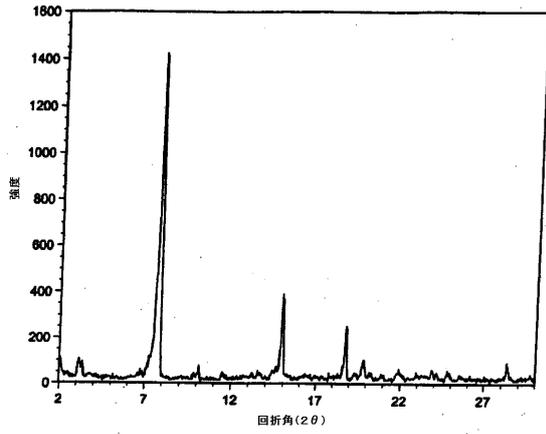
【0157】

本発明は、本発明のいくつかの態様の例示として意図された実施例において開示された特定の実施形態による範囲内に限定されず、機能的に等価である任意の実施形態は、本発明の範囲内である。実際に、本明細書に示し、説明したものに加えて、本発明の様々な改変は、当業者に明らかとなり、添付の特許請求の範囲内に入ることが意図されている。

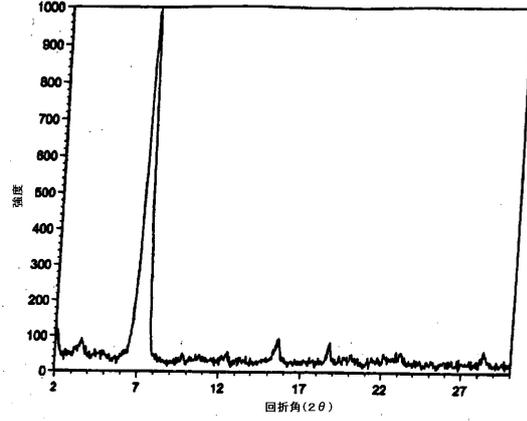
【0158】

いくつかの参考文献を引用してきたが、その全開示内容は、参照により本明細書に組み込まれている。

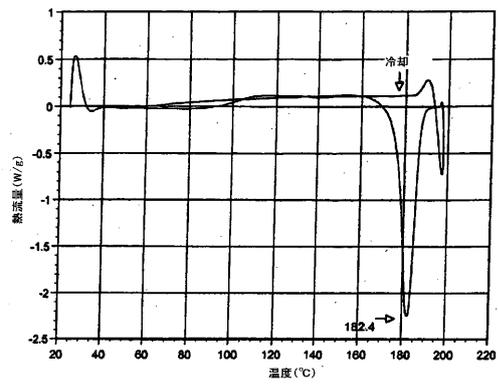
【 1 】



【 2 】



【 3 】



フロントページの続き

- (72)発明者 チウ, ユ - フン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 6 , サンディエゴ, ダブニー ドライブ # 2 0
1 0 6 1 5
- (72)発明者 チェ, テシー, メアリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 0 1 , サンディエゴ, ユニット 2 5 0 1 パーク
ブレース, ウェスト ハーバー ドライブ 7 0 0
- (72)発明者 ロメロ, アレックス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 0 4 , サンディエゴ, ホワード アベニュー 2 2 1
9
- (72)発明者 イチカワ, ヨシ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 , サンディエゴ, アルゴンキン コート 4 8 4
8
- (72)発明者 シュー, ユー - コン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 0 9 , カールバッド, ピア テカ 7 8 6 9

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 5 8 3 8 (W O , A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 3 4 3 3 2 (J P , A)
有機化合物結晶作製ハンドブック - 原理とノウハウ - , 丸善株式会社, 2 0 0 8 年 7 月 2 5
日, pp.57-84

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 H 1 / 0 0 - 9 9 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)