

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4816828号
(P4816828)

(45) 発行日 平成23年11月16日(2011.11.16)

(24) 登録日 平成23年9月9日(2011.9.9)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439
A 6 1 K 9/19	(2006.01)	A 6 1 K 9/19
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18

請求項の数 9 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-507172 (P2011-507172)	(73) 特許権者	000006677
(86) (22) 出願日	平成22年3月29日 (2010.3.29)		アステラス製薬株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2010/055515		東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(87) 国際公開番号	W02010/113840	(74) 代理人	100090251
(87) 国際公開日	平成22年10月7日 (2010.10.7)		弁理士 森田 憲一
審査請求日	平成23年5月25日 (2011.5.25)	(74) 代理人	100139594
(31) 優先権主張番号	61/202, 712		弁理士 山口 健次郎
(32) 優先日	平成21年3月30日 (2009.3.30)	(74) 代理人	100098501
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森田 拓
早期審査対象出願		(74) 代理人	100109357
			弁理士 矢野 恵美子
		(74) 代理人	100117846
			弁理士 鈴木 ▲頼▼子
		(74) 代理人	100137464
			弁理士 濱井 康丞

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ソリフェナシン非晶質体を含有した固形医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体と、クエン酸またはその製薬学的に許容される塩（但しカルシウム塩を除く）、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種または2種以上のソリフェナシン非晶質体の安定化剤とを含有してなる、固形医薬組成物。

【請求項 2】

ソリフェナシン非晶質体の安定化剤の量が、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体の量に対して0.01～500重量%である、請求項1記載の固形医薬組成物。

【請求項 3】

ソリフェナシン非晶質体の安定化剤の量が、固形医薬組成物中の0.01～50重量%である、請求項1記載の固形医薬組成物。

【請求項 4】

さらに水溶性高分子を含有してなる、請求項1～3のいずれか一項に記載の固形医薬組成物。

【請求項 5】

水溶性高分子の融点が174以上である、請求項4記載の固形医薬組成物。

【請求項 6】

水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、およ

びメチルセルロースからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 4 又は 5 に記載の固形医薬組成物。

【請求項 7】

(1) ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩を、製薬学的に許容される溶媒に懸濁及び/または溶解させる工程、

(2) (1) の工程により得られた液から溶媒を留去することによりソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を製造する工程、及び

(3) (1) の工程でソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩、並びにクエン酸または製薬学的に許容される塩(カルシウム塩を除く)、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸塩からなる群より選択される 1 種または 2 種以上のソリフェナシン非晶質体の安定化剤を、製薬学的に許容される溶媒に懸濁及び/または溶解させる工程、または(2)の工程により得られたソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体に、クエン酸または製薬学的に許容される塩(カルシウム塩を除く)、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸塩からなる群より選択される 1 種または 2 種以上のソリフェナシン非晶質体の安定化剤を配合する工程を含む、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を含有してなる固形医薬組成物の製造方法。

10

【請求項 8】

安定なソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を含有する固形医薬組成物を製造するための、クエン酸またはその製薬学的に許容される塩(但しカルシウム塩を除く)、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩からなる群より選択される 1 種または 2 種以上の使用。

20

【請求項 9】

クエン酸またはその製薬学的に許容される塩(但しカルシウム塩を除く)、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩からなる群より選択される 1 種または 2 種以上を配合することによりソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を含有する固形医薬組成物を安定化させる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体と、ソリフェナシン非晶質体の安定化剤とを含有してなる、固形医薬組成物に関する。詳細には、本発明は、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体、並びにクエン酸またはその製薬学的に許容される塩(カルシウム塩を除く)、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩からなる群より選択される 1 種または 2 種以上のソリフェナシン非晶質体の安定化剤を含有してなる、固形医薬組成物に関する。

30

また、本発明はソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を含有してなる固形医薬組成物の製造方法に関する。

更に本発明は、安定なソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を含有する固形医薬組成物を製造するための、クエン酸またはその製薬学的に許容される塩(但しカルシウム塩を除く)、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩からなる群より選択される 1 種または 2 種以上の使用に関する。

40

更にまた、本発明は、クエン酸またはその製薬学的に許容される塩(但しカルシウム塩を除く)、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩からなる群より選択される 1 種または 2 種以上を配合することによりソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を含有する固形医薬組成物を安定化させる方法に関する。

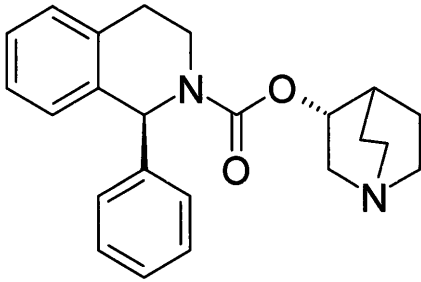
【背景技術】

【0002】

50

ソリフェナシンは、下記式 (I) :

【化 1】



10

で示され、化学名は (R) - キヌクリジン - 3 - イル (S) - 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキシラートである。

【 0 0 0 3 】

ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩を含む一連のキヌクリジン誘導体が、ムスカリン M₃ 受容体に対して親和性及び選択性を有し、神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙縮や慢性膀胱炎等における尿失禁、及び頻尿等の泌尿器疾患や慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息や鼻炎等の呼吸器疾患、過敏性大腸症候群、痙性大腸炎及び憩室炎等の消化器疾病の予防治療剤として有用であることは報告されている (特許文献 1)。特に、本化合物は、心臓等に存在する M₂ 受容体と比較して平滑筋や腺組織等に存在する M₃ 受容体に対する選択性が高く、心臓等への副作用の少ない M₃ 受容体拮抗薬として、特に尿失禁並びに頻尿、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の予防薬若しくは治療薬として有用性が高い。ソリフェナシンは、現在日本では、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁の治療剤として、ベシケア (登録商標)、米国ではVESIcare (登録商標)、欧州ではVesicare (登録商標) として販売されている。

20

【 0 0 0 4 】

特許文献 1 の実施例 8 には、ソリフェナシン塩酸塩の製法が記載されており、アセトニトリル及びジエチルエーテルからなる混合溶媒中で結晶化された結晶が 212 ~ 214 の融点であったこと、比旋光度 ([α]²⁵_D が 98.1 (c = 1.00、エタノール)) を示したことが記載されている。

30

【 0 0 0 5 】

特許文献 2 には、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の安定な医薬組成物に関する発明が開示されている。当該文献には、ソリフェナシンの非晶質体が酸化等の影響を受けて分解することから、非晶質体を特定量以下とする、安定な医薬組成物、あるいは非晶質化抑制剤を含有する、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の医薬組成物が開示されている。

【 0 0 0 6 】

特許文献 3 には、特定のガラス転移点あるいは融点を有する結合剤を用いて得られうる安定なソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の粒子状医薬組成物、更に該粒子状医薬組成物の製造後に結晶化促進処理を加えた粒子状医薬組成物が開示されている。

40

しかしながら、特許文献 2 及び特許文献 3 は、何れもソリフェナシンの非晶質体そのものを安定化する技術ではない。非晶質体を安定化できれば、ソリフェナシンの非晶質体を含有する医薬組成物を提供する上で有用である。

【 0 0 0 7 】

ソリフェナシンの非晶質体を安定化する発明として、特許文献 4 には、安定なソリフェナシンの非晶質体を含有する組成物、及びその製造方法が開示されている。

しかしながら、実施例において具体的にソリフェナシンの安定化効果を確認しているブチルヒドロキシトルエンは、NO_x 等によりキノン構造をとり、自体黄着色することが知られている (非特許文献 1)。また、没食子酸プロピルは、金属によって容易に変化・着

50

色することが知られている（非特許文献2）。従って、ソリフェナシンの非晶質体を含有する安定な医薬組成物を提供するためには、更なる改善が必要である。

【0008】

2003年6月に厚生労働省より、製剤の規格設定、つまり、安定性試験において認められる製剤中の分解生成物（不純物）に関する考え方が発表された（非特許文献3）。これによると、1日に投与される原薬の量が10mg未満の場合には製剤中の分解生成物の安全性確認が必要とされる閾値は、原薬中に含まれる分解生成物の百分率が1.0%あるいは分解生成物の1日総摂取量が50μgのいずれか低い方であり、1日に投与される原薬の量が10mg以上100mg以下の場合には製剤中の分解生成物の安全性確認が必要とされる閾値は、原薬中に含まれる分解生成物の百分率が0.5%あるいは分解生成物の1日総摂取量200μgのいずれか低い方と記されている。そのため、一般的に分解生成物の安全性確認をせずに設定することのできる分解生成物量の規格値としては、例えば薬物含量が5mgの製剤の場合は、原薬中に含まれる分解生成物の百分率が1.0%以下であり、例えば薬物含量が10mgの製剤の場合は、原薬中に含まれる分解生成物の百分率が0.5%以下である。

10

【0009】

現在、臨床試験の結果に基づき販売中であるソリフェナシン製剤は、2.5mg錠、5mg錠及び10mg錠であり、それらの製剤が非特許文献3にある安定性を具備する為には、コハク酸ソリフェナシン及びその分解物の総量に対するコハク酸ソリフェナシンの主分解物の量を0.5重量%以下に設定すべきであり、他の態様として、製品のロット間や試験時の誤差も含めて0.4重量%以下に制御する必要がある。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第W096/20194号パンフレット

【特許文献2】国際公開第W02005/092889号パンフレット

【特許文献3】国際公開第W02006/070735号パンフレット

【特許文献4】国際公開第W02008/128028号パンフレット

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Polymer Degradation and Stability, 50, 1995, pp 313 ~ 317

【非特許文献2】食品添加物公定書解説書 第8版, 2007

【非特許文献3】医薬審発第0624001号「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

ソリフェナシンの非晶質体を含有する製剤は、酸化等の影響により経時的に分解し、安定化剤共存下において分解を抑制するものの、変色・着色してしまう。従って、本発明の目的は、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の製剤を臨床現場に提供するに当たり、経時的な分解を抑制でき、安定かつ着色の無いソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を含有する固形医薬組成物、また当該固形医薬組成物の製造方法を提供することである。

40

【課題を解決するための手段】

【0013】

上記の課題を解決するため、ソリフェナシンを非晶質化し、非晶質状態を維持する担体である水溶性高分子を用いてソリフェナシンの非晶質体を製造し、前記特許文献4に記載された没食子酸プロピルを物理混合すると、意外にも効果が無くソリフェナシンは分解した。

50

更に、アスコルビン酸ナトリウムを添加したソリフェナシン水溶液で調製した凍結乾燥品は、分解が進行し、ソリフェナシンの主分解物量が、アスコルビン酸ナトリウム未添加よりも多く、着色もした。

【 0 0 1 4 】

このような状況下、本発明者らはソリフェナシン非晶質体の安定性に着目して検討した結果、意外にもある物質がソリフェナシン非晶質体の経時的な分解を抑制しうることを知見した。

さらに、本発明者らは鋭意検討した結果、特定の安定化剤によってソリフェナシンを非晶質状態のまま安定化するだけでなく、高温・高湿度条件下で保存後も着色しない医薬組成物を提供可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 1 5 】

すなわち、本発明は、

[1] ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体と、クエン酸またはその製薬学的に許容される塩（但しカルシウム塩を除く）、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種または2種以上のソリフェナシン非晶質体の安定化剤とを含有してなる、固形医薬組成物、

[2] ソリフェナシン非晶質体の安定化剤の量が、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体の量に対して0.01～50.0重量%である、[1] の固形医薬組成物、

[3] ソリフェナシン非晶質体の安定化剤の量が、固形医薬組成物中の0.01～50重量%である、[1] の固形医薬組成物、

[4] さらに水溶性高分子を含有してなる、[1] ～ [3] のいずれかの固形医薬組成物、

[5] 水溶性高分子の融点が174℃以上である、[4] の固形医薬組成物、

[6] 水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、およびメチルセルロースからなる群より選択される1種または2種以上である、[4] 又は[5] の固形医薬組成物、

[7] (1) ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩を、製薬学的に許容される溶媒に懸濁及び/または溶解させる工程、

(2) (1) の工程により得られた液から溶媒を留去することによりソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を製造する工程、及び

(3) (1) の工程でソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩、並びにクエン酸または製薬学的に許容される塩（カルシウム塩を除く）、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸塩からなる群より選択される1種または2種以上のソリフェナシン非晶質体の安定化剤を、製薬学的に許容される溶媒に懸濁及び/または溶解させる工程、または(2) の工程により得られたソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体に、クエン酸または製薬学的に許容される塩（カルシウム塩を除く）、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸塩からなる群より選択される1種または2種以上のソリフェナシン非晶質体の安定化剤を配合する工程

を含む、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を含有してなる固形医薬組成物の製造方法、

[8] 安定なソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を含有する固形医薬組成物を製造するための、クエン酸またはその製薬学的に許容される塩（但しカルシウム塩を除く）、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種または2種以上の使用、

[9] クエン酸またはその製薬学的に許容される塩（但しカルシウム塩を除く）、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種または2種以上を配合することによりソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を含有する固形医薬組成物を安定化させる方法、
を提供するものである。

10

20

30

40

50

【発明の効果】

【0016】

本発明によれば、高温・高湿度条件下に保存後もソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体が安定である、高温・高湿度条件下に保存後もソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体は変色・着色がない、等の効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】比較例1の製造直後の外観である。

【図2】実施例1(a)、実施例2(b)、比較例1(c)、比較例2(d)、比較例3(e)を40 75%相対湿度で1ヶ月間保存した後の外観である。

【図3】ソリフェナシンコハク酸塩結晶体のDSC(differential scanning calorimetry)チャートである。

【図4】比較例1の製造直後のDSCチャートである。

【図5】比較例4の製造直後のDSCチャートである。

【図6】実施例2を40 75%相対湿度で1ヶ月間保存した後のDSCチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

以下、本発明の実施の形態について、詳細に説明する。

本明細書においてソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の「非晶質」あるいは「非晶質体」とは、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩が結晶学的に非晶質の構造を有することを意味する。ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の結晶状態を評価する方法としては、結晶構造を識別できる方法であれば特に制限されないが、例えば粉末X線回折法、DSC測定法、NMR測定法または近赤外分光法で測定する等の方法が挙げられる。他の態様として、DSC測定方法が挙げられる。DSCを用いて評価する場合、測定条件によって多少は変わりえるものであるから、厳密に解されるべきではないが、147 付近にみられるソリフェナシン結晶由来の吸熱ピークが見られないとき、非晶質であると規定する。

本明細書において「主分解物」とは、ソリフェナシン分解物の中で最も量の多い分解物を意味する。具体的には、医薬組成物に含まれる分解物量を高速液体クロマトグラフィー法により測定し、得られた個々の分解物量のうちの最大値となる分解物を主分解物と規定する。

本明細書において「着色」とは、白色又は透明以外の色をなすことを意味する。

本明細書において「高温・高湿度条件下」とは、原薬又は製剤の化学的变化又は物理的变化を促進する保存条件を意味する。例えば、40 75%相対湿度の条件と規定する。

本明細書において「安定」とは、例えば、熱、温度、及び/または湿度に対して安定であることを意味する。例えば、高密度ポリエチレン製のボトルに金属キャップで密栓した固形医薬組成物を40 75%相対湿度で1ヶ月間保存後の主分解物量が、薬物総量の0.4重量%以下に抑えられた医薬組成物と規定する。

【0019】

以下に、本発明組成物につき詳述する。

本発明に用いられる「ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩」または「ソリフェナシンの塩」とは、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩を意味し、「ソリフェナシンの塩」として、具体的には、例えば、ソリフェナシンの塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩や四級アンモニウム塩を挙げることができる(特許文献1)。中でも、ソリフェナシンのコハク酸塩が、医薬品として提供する上で好ましい。

【0020】

本発明に用いられる「ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩」は、上記特許文献1に記載された方法により、或いはそれに準じて、或いは常法によって、容易に入手可能である。

【0021】

投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定される。コハク酸ソリフェナシンでは、通常経口投与の場合成人一人当たり有効成分の投与量は0.01mg/kg~100mg/kg/日程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人1回当たり0.01mg/kg~10mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

【0022】

ソリフェナシンまたはその塩の配合量は、通常医薬用途(適応症)によって適宜選択適宜使用されるものであり、当該医薬用途において治療上または予防上有効な量であれば特に制限されない。かかる配合量としては、例えば製剤全体の0.05~85重量%であり、他の態様として0.05~80重量%であり、更なる態様として0.05~50重量%であり、更に他の態様として0.05~10重量%である。また、製剤中のソリフェナシン量としては0.01~100mgであり、他の態様として0.5~50mg、更なる態様として0.5~10mgである。

【0023】

本発明に用いられる「ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩」の安定化剤としては、製薬学的に許容される物質であって、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を安定化させるものであれば特に制限されない。例えば、クエン酸またはその製薬学的に許容される塩(但しカルシウム塩を除く)、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩を挙げることができる。

【0024】

クエン酸またはその製薬学的に許容される塩(但しカルシウム塩を除く)としては、クエン酸カルシウム塩以外の製薬学的に許容される塩であれば特に制限されないが、例えば、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸水素二カリウム、クエン酸イソプロピル、及びクエン酸トリエチルなどが挙げられる。他の態様としては、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、クエン酸三カリウム、及びクエン酸トリエチルが挙げられる。

エチレンジアミン四酢酸の製薬学的に許容される塩とは、エチレンジアミン四酢酸以外の製薬学的に許容される塩であれば特に制限されないが、例えば、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸二カリウム、エチレンジアミン四酢酸三カリウム、及びエチレンジアミン四酢酸四ナトリウムなどが挙げられる。他の態様として、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム、及びエチレンジアミン四酢酸二カリウムが挙げられる。

「ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩」の安定化剤は、1種または2種類以上を適宜組合せて使用することができる。

「ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩」の安定化剤の配合量は、例えばソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体量に対して0.01~50重量%、他の態様として0.01~150重量%、更なる態様として0.01~100重量%、更に他の態様として0.1~50重量%である。また、固形医薬組成物中の「ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩」の安定化剤の配合量として、例えば0.01~50重量%であり、他の態様として0.01~20重量%、更なる態様として0.01~10重量%である。

【0025】

本発明のソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体には、非晶質を維持するため、更に担体を配合することができる。使用する担体としては、ソリフェナシ

10

20

30

40

50

ンを非晶質体にするもの、あるいは非晶質体を維持するものであれば特に制限されないが、例えば、174 以上のガラス転移点を有する水溶性高分子、他の態様として、200

以上のガラス転移点を有する水溶性高分子である。また、具体的には、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、及びメチルセルロース、他の態様としてヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。担体は、1種または2種以上適宜組合せて使用することができる。

担体の添加量としては、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩1重量部に対して、例えば0.1~20重量部、他の態様として0.1~10重量部、更なる態様として0.1~5重量部である。

【0026】

本発明の固形医薬組成物には、所望によりさらに各種添加剤が適宜使用され、製剤化される。かかる添加剤としては、製薬的に許容され、かつ薬理的に許容されるものであれば特に制限されない。例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、緩衝剤、抗酸化剤、界面活性剤などが使用される。

賦形剤としては、例えばマンニトール、ラクトース、結晶セルロースなどが挙げられる。結合剤として、例えばアミノアルキルメタアクリレートコポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えばトウモロコシデンブ、パレイショデンブ、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。酸味料としては、例えば酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。発泡剤としては、例えば重曹などが挙げられる。人工甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。香料としては、例えばレモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。着色剤としては、例えば黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、食用黄色4号、5号、食用赤色3号、102号、食用青色3号などが挙げられる。緩衝剤としては、コハク酸、フマル酸、酒石酸またはその塩類、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニンまたはその塩類、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、水酸化マグネシウム、リン酸、ホウ酸またはその塩類などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硝酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、酢酸トコフェロール、トコフェロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウムなどが挙げられる。界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(ポリソルベート80)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。添加剤としては、1種または2種以上組合せて適宜適量添加することができる。

【0027】

本発明は製造法、装置、手段ともに当該技術分野で用いられるものを適宜選択することが可能であり、特に限定されない。また、製剤形態も固形の医薬組成物であれば特に制限されないが、例えば、粒子、顆粒、錠剤、凍結乾燥品等、種々の形態を選択することが可能である。

【0028】

得られた製剤が錠剤の場合、必要に応じて、コーティングを施すことができる。コーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、及び乳糖などを、1種または2種以上組合せて適宜適量添加することができる。コーティング方法としては、例えば、コーティング基剤を水などの溶媒で溶解又は懸濁させ、パンコーティング機中で噴霧することにより、フィルムコーティングを施すことも出来る。

【0029】

以下に本発明の固形医薬組成物の代表的な製造法を説明する。

10

20

30

40

50

(1) ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩を懸濁及び/または溶解させる工程

ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩を、製薬学的に許容される溶媒に懸濁及び/または溶解させる。溶媒は、ソリフェナシンが溶解する溶媒であれば特に制限されないが、例えば、水及び/または有機溶媒、他の態様として水、メタノール、エタノール、アセトン等が挙げられる。溶媒は1種または2種以上組み合わせ、混合液として使用することもできる。ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の他、担体や、ソリフェナシン非晶質体の安定化剤を配合し溶液又は懸濁液にすることも出来る。

(2) 溶媒を留去することによりソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を製造する工程

(1)の工程により得られた液から溶媒を留去し、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体を製造できる方法であれば特に制限されない。例えば、凍結乾燥法、噴霧乾燥法等が挙げられる。凍結乾燥では、溶液又は懸濁液を冷凍庫等に静置し凍結させた後に真空引きして溶媒を除去する。また、噴霧乾燥法においては噴霧乾燥機を用いて溶液、又は懸濁液に含まれる溶媒を除去する工程である。溶媒を除去したソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体にソリフェナシン非晶質体の安定化剤を配合する工程を追加することも出来る。

さらに、必要により本発明のソリフェナシン固形医薬組成物に、添加剤を配合し圧縮成形する、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の非晶質体と適当な添加剤を混合後に造粒することも出来る。造粒物を得る方法として、例えば、高速攪拌造粒法、流動層造粒法、転動造粒法、乾式造粒法などが挙げられる。

【実施例】

【0030】

以下、実施例および比較例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定的に解釈されるべきものではない。

【0031】

《実施例1》

コハク酸ソリフェナシン 10部、クエン酸(関東化学) 0.2部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5E、信越化学) 10部を水250部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80℃冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機(FD-81 EYELA、東京理科機械)にて48時間真空引きし、本発明の医薬組成物を得た。

【0032】

《実施例2》

コハク酸ソリフェナシン 10部、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(関東化学) 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5E、信越化学) 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80℃冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機(FD-81 EYELA、東京理科機械)にて48時間真空引きし、本発明の医薬組成物を得た。

【0033】

《実施例3》

コハク酸ソリフェナシン 10部、クエン酸(関東化学) 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5E、信越化学) 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80℃冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機(FD-81 EYELA、東京理科機械)にて48時間真空引きし、本発明の医薬組成物を得た。

【0034】

《実施例4》

コハク酸ソリフェナシン 10部、クエン酸三カリウム(関東化学) 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5E、信越化学) 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80℃冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機(FD-81 EYELA、東京理科機械)にて48時間真空引きし、本発明の医薬組成物を得た。

【0035】

10

20

30

40

50

《実施例 5》

コハク酸ソリフェナシン 10部、クエン酸トリエチル（関東化学） 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E、信越化学） 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80 冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機（FD-81 EYELA、東京理科大学機械）にて48時間真空引きし、本発明の医薬組成物を得た。

【0036】

《実施例 6》

コハク酸ソリフェナシン 10部、クエン酸三ナトリウム（関東化学） 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E、信越化学） 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80 冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機（FD-81 EYELA、東京理科大学機械）にて48時間真空引きし、本発明の医薬組成物を得た。

10

【0037】

《実施例 7》

コハク酸ソリフェナシン 10部、エチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム（関東化学） 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E、信越化学） 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80 冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機（FD-81 EYELA、東京理科大学機械）にて48時間真空引きし、本発明の医薬組成物を得た。

【0038】

《実施例 8》

コハク酸ソリフェナシン 10部、エチレンジアミン四酢酸二カリウム（関東化学） 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E、信越化学） 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80 冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機（FD-81 EYELA、東京理科大学機械）にて48時間真空引きし、本発明の医薬組成物を得た。

20

【0039】

《実施例 9》

コハク酸ソリフェナシン 10部とヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E、信越化学） 10部を水200部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、スプレードライヤーで噴霧し薬物粒子を得た。該薬物粒子にピロ亜硫酸ナトリウム10部を混合し、本発明の医薬組成物を得た。

【0040】

30

《比較例 1》

コハク酸ソリフェナシン 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E、信越化学） 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80 冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機（FD-81 EYELA、東京理科大学機械）にて48時間真空引きし、比較例の医薬組成物を得た。

【0041】

《比較例 2》

コハク酸ソリフェナシン 10部、イソアスコルビン酸ナトリウム（関東化学） 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E、信越化学） 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80 冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機（FD-81 EYELA、東京理科大学機械）にて48時間真空引きし、比較例の医薬組成物を得た。

40

【0042】

《比較例 3》

コハク酸ソリフェナシン 10部、アスコルビン酸ナトリウム（関東化学） 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E、信越化学） 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80 冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機（FD-81 EYELA、東京理科大学機械）にて48時間真空引きし、比較例の医薬組成物を得た。

【0043】

《比較例 4》

コハク酸ソリフェナシン 10部とヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E、信越

50

化学) 10部を水200部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、スプレードライヤーで噴霧し、比較例の医薬組成物を得た。

【0044】

《比較例5》

コハク酸ソリフェナシン 10部とヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5E、信越化学) 10部を水200部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、スプレードライヤーで噴霧し薬物粒子を得た。該薬物粒子にクエン酸カルシウム10部を混合、比較例の医薬組成物を得た。

【0045】

《比較例6》

コハク酸ソリフェナシン 10部とヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5E、信越化学) 10部を水200部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、スプレードライヤーで噴霧し薬物粒子を得た。該薬物粒子に没食子酸プロピル10部を混合、比較例の医薬組成物を得た。

【0046】

《比較例7》

コハク酸ソリフェナシン 10部、エチレンジアミン四酢酸 (関東化学) 10部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5E、信越化学) 3部を水246部に攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、-80℃冷凍庫で2時間凍結させ、凍結乾燥機 (FD-81 EYELA、東京理科機械) にて48時間真空引きし、比較例の医薬組成物を得た。

【0047】

《試験例1》安定性試験

実施例1～9、及び比較例1～7に記載の組成物について、40～75%相対湿度金属キャップ付高密度ポリエチレンボトル密栓下で1ヶ月保存後、主分解物量を測定した。結果を表1に示す。経時保存後の分解物量は高速液体クロマトグラフィー法により測定し、得られた個々の分解物量のうちの最大値を主分解物として記載した。

【0048】

表1より、安定化剤を加えない場合 (比較例1) は、保存開始からわずか1ヶ月で3.00重量%の分解物が認められたが、全ての実施例において比較例1より主分解物量は少なく、0.4重量%以下であることが分かった。また、全ての比較例において主分解物量は2.5%を超え分解抑制効果はみられなかった。特に、アスコルビン酸ナトリウム (比較例3) を配合した場合、主分解物量は4.60%、エチレンジアミン四酢酸 (比較例7) を配合した場合、主分解物量は3.22重量%であり、意外にも未添加 (比較例1) より主分解物量が増加した。

【0049】

10

20

30

【表 1】

コハク酸ソリフェナシン非晶質体を含有した組成物の安定性試験
結果

	主分解物量 (重量%)	
	保存開始	1ヶ月
実施例 1	ND	0.15
実施例 2	ND	0.02
実施例 3	ND	ND
実施例 4	0.04	0.16
実施例 5	ND	0.25
実施例 6	0.03	0.25
実施例 7	ND	0.22
実施例 8	0.02	0.03
実施例 9	ND	ND
比較例 1	ND	3.00
比較例 2	0.03	2.84
比較例 3	0.03	4.60
比較例 4	ND	7.61
比較例 5	ND	6.64
比較例 6	ND	2.59
比較例 7	ND	3.22

ND: not detected (<0.02%)

【0050】

《試験例 2》着色評価

保存開始時における比較例 1 の外観を図 1 に示す。

また、実施例 1、及び 2、比較例 1、2、及び 3 に記載の組成物について、プラスチックキャップ付ガラスバイアルで調製した組成物を金属キャップ付高密度ポリエチレンボトルで密栓し、40 75% 相対湿度の条件で 1ヶ月保存後、外観を観察した。結果を図 2 に示す。

【0051】

図 1 より保存開始時には組成物は白色を示していたが、40 75% 相対湿度下での試験において、比較例 2 [図 2 の (d)]、及び比較 3 [図 2 の (e)] は、保存開始からわずか 1ヶ月で茶褐色に変化した。一方、実施例 1、2、及び 3 [図 2 の (a)、(b)、(c)] は着色が無く、製造直後の組成物と変わらなかった。

【0052】

《試験例 3》結晶性評価

ソリフェナシンコハク酸塩の結晶体 (図 3)、比較例 1 及び 4 の保存開始時 (図 4 及び図 5)、更に実施例 2 で保存された組成物 (図 6) について、DSC を用い結晶性の評価を行った。図 3 より、ソリフェナシンコハク酸塩の結晶体は 147 付近に吸熱ピークを有することが分かった。また、図 4、及び図 5 よりソリフェナシンコハク酸塩の非晶質体は吸熱ピークが見られないことが分かった。更に、図 6 より、実施例 2 は 1ヶ月保存後も 147

10

20

30

40

50

付近の吸熱ピークがみられないことから、非晶質体であることを確認した。

【産業上の利用可能性】

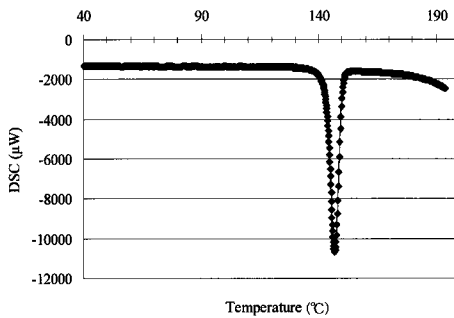
【0053】

本発明の技術的に特徴とするところは、ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含有する固形医薬組成物において、特定の安定化剤を用いて製することで経時的に安定な医薬組成物を提供することが可能となった点に産業上の顕著な効果を有する。また本発明による医薬組成物を用いることで、頻尿・尿失禁の優れた医薬品としての開発が切望されているソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩の種々の安定な製剤の提供を可能にする技術として有用である。

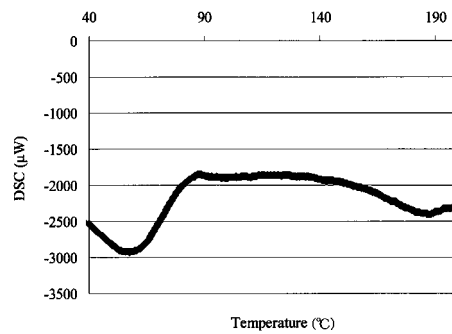
以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改良は本発明の範囲に含まれる。

10

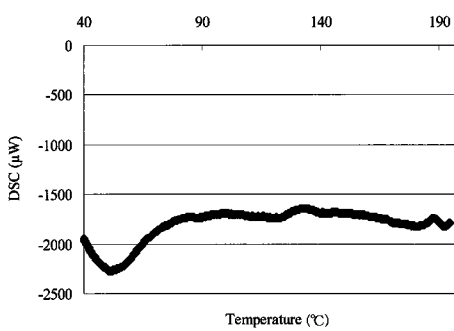
【図3】



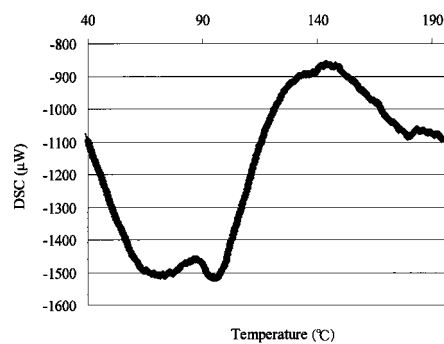
【図5】



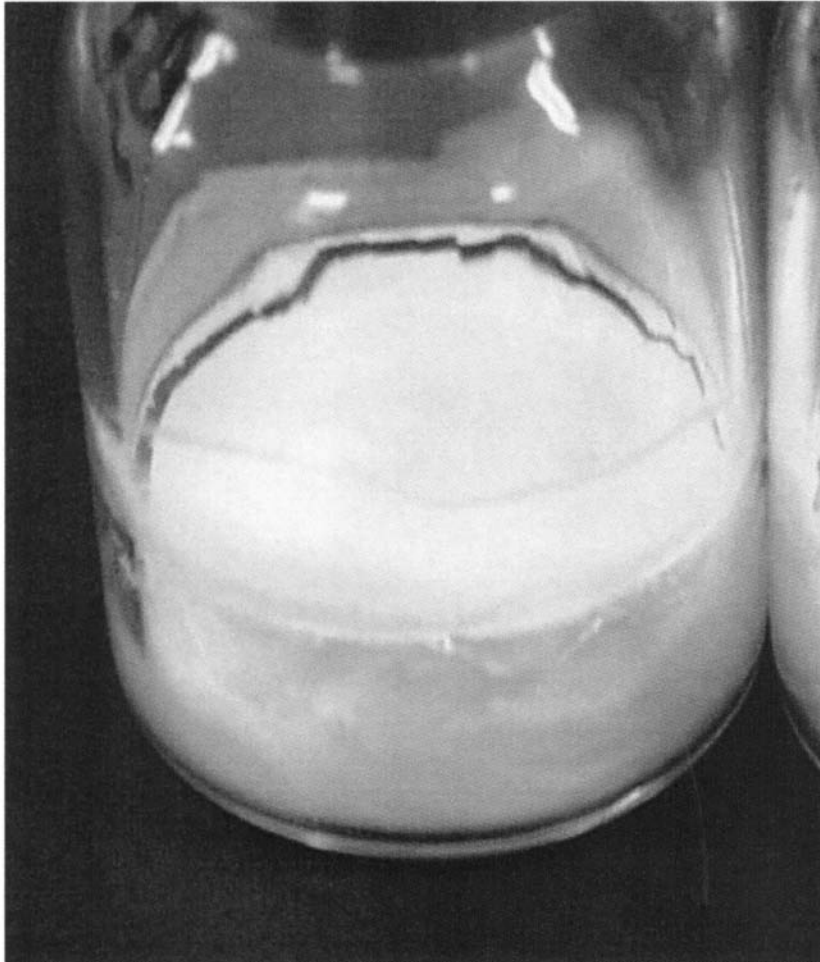
【図4】



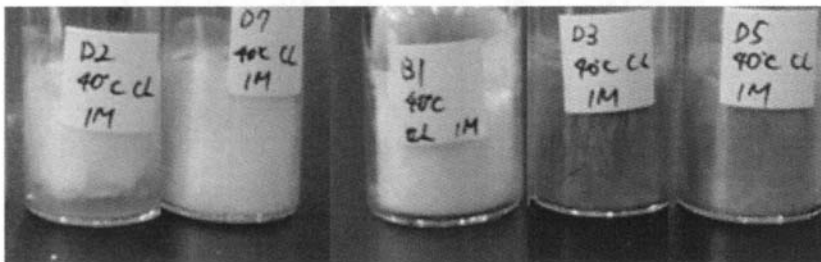
【図6】



【 図 1 】



【 図 2 】



(a) (b) (c) (d) (e)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00

(72)発明者 若生 佑子
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 吉原 慶一
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 伊藤 直樹
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 国際公開第08/128028(WO,A2)
国際公開第09/12987(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 31/439
A61K 9/19
A61K 47/00
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)