

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5973170号
(P5973170)

(45) 発行日 平成28年8月23日 (2016. 8. 23)

(24) 登録日 平成28年7月22日 (2016. 7. 22)

(51) Int. Cl. F I

A 6 1 K 31/222	(2006. 01)	A 6 1 K 31/222
A 6 1 K 9/16	(2006. 01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/48	(2006. 01)	A 6 1 K 9/48
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

請求項の数 23 外国語出願 (全 41 頁)

(21) 出願番号	特願2012-7117 (P2012-7117)	(73) 特許権者	597014501
(22) 出願日	平成24年1月17日 (2012. 1. 17)		ファイザー・リミテッド
(65) 公開番号	特開2012-149066 (P2012-149066A)		P f i z e r L i m i t e d
(43) 公開日	平成24年8月9日 (2012. 8. 9)		イギリス国ケント州サンドウィッチ, ラム
審査請求日	平成24年7月10日 (2012. 7. 10)		ズゲイト・ロード (番地なし)
審判番号	不服2014-18867 (P2014-18867/J1)		R a m s g a t e R o a d , S a n d
審判請求日	平成26年9月22日 (2014. 9. 22)		w i c h , K e n t , E n g l a n d
(31) 優先権主張番号	61/433, 743	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成23年1月18日 (2011. 1. 18)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100101373
			弁理士 竹内 茂雄
		(74) 代理人	100118902
			弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体分子分散物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3 : 9 7 から 1 2 : 8 8 までの重量%比率のフェソテロジン水素フマレート : アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのいずれか 2 種類以上の混合物を含む固体分子分散物。

【請求項 2】

3 : 9 7 から 1 2 : 8 8 までの重量%比率のフェソテロジン水素フマレート : アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのいずれか 2 種類以上の混合物を含む固体分散物であって、そのフェソテロジン水素フマレートがその結晶質または非晶質の形に対応しない形でその分散物中で安定化されている、前記分散物。

【請求項 3】

約 1 : 9 重量%比率のフェソテロジン水素フマレート : アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのいずれか 2 種類以上の混合物を含む、請求項 1 または 2 に記載の分散物。

【請求項 4】

約 1 : 9 重量%比率のフェソテロジン水素フマレート : アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのいずれか 2 種類以上の混合物から本質的になる、請求項 3 に記載の分散物。

【請求項 5】

10

20

約 1 : 1 9 重量%比率のフェソテロジン水素フマレート：アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのいずれか 2 種類以上の混合物を含む、請求項 1 または 2 に記載の分散物。

【請求項 6】

約 1 : 1 9 重量%比率のフェソテロジン水素フマレート：アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのいずれか 2 種類以上の混合物から本質的になる、請求項 5 に記載の分散物。

【請求項 7】

フェソテロジン水素フマレート、およびアルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのいずれか 2 種類以上の混合物から本質的になる、請求項 1 または 2 に記載の分散物。

10

【請求項 8】

そのセルロースエーテル構成要素がヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（HEMC）、ヒドロキシブチルメチルセルロース（HBM）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）から選択される：またはそれらのいずれか 2 種類以上の混合物である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の分散物。

【請求項 9】

そのセルロースエーテル構成要素がヒドロキシプロピルメチルセルロースのみである、請求項 8 に記載の分散物。

20

【請求項 10】

医薬品としての使用のための、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の分散物。

【請求項 11】

尿失禁の処置における使用のための、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の分散物。

【請求項 12】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の分散物でコートされている、不活性なコアビーズまたは粒子。

【請求項 13】

そのコアビーズまたは粒子が微結晶性セルロースを含む、請求項 12 に記載の不活性なコアビーズまたは粒子。

30

【請求項 14】

そのコアビーズまたは粒子がラクトースを含む、請求項 12 に記載の不活性なコアビーズまたは粒子。

【請求項 15】

さらに改変放出層でコートされている、請求項 13 に記載の不活性なコアビーズまたは粒子。

【請求項 16】

その改変放出層がエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項 15 に記載の不活性なコアビーズまたは粒子。

40

【請求項 17】

医薬品としての使用のための、請求項 12 ～ 16 いずれか 1 項に記載の不活性なコアビーズまたは粒子。

【請求項 18】

尿失禁の処置における使用のための、請求項 12 ～ 16 いずれか 1 項に記載の不活性なコアビーズまたは粒子。

【請求項 19】

請求項 15 または 16 に記載の改変放出ビーズを含む医薬配合物。

【請求項 20】

前記の改変放出ビーズがカプセル封入されている、請求項 19 に記載の配合物。

50

【請求項 21】

請求項 14 に記載の不活性なコアビーズまたは粒子を含む、医薬的錠剤配合物。

【請求項 22】

医薬品としての使用のための、請求項 19～21 のいずれか 1 項に記載の配合物。

【請求項 23】

尿失禁の処置における使用のための、請求項 19～21 のいずれか 1 項に記載の配合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、3：97から12：88までの重量%比率のフェソテロジン（f e s o t e r o d i n e）水素フマレート：アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか2種類以上の混合物を含む固体分散物に関し、ここでそのフェソテロジン水素フマレートはその結晶質または非晶質の形に対応しない形でその分散物中で安定化されている。

【0002】

本分散物は、フェソテロジン水素フマレート構成要素に関して、特に2種類の主な分解産物であるSPM7605およびSPM7675のレベルを最小限にすることにより、商業的なキシリトールに基づく錠剤配合物に関して観察される化学的安定性に匹敵する、またはそれに対して向上した化学的安定性を達成する。本分散物は、それが固体分子分散物の特徴を示すために、この安定化作用を達成すると信じられる。

20

【0003】

好ましくは、本発明は、3：97から12：88までの重量%比率のフェソテロジン水素フマレート：アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか2種類以上の混合物を含む固体分散物に関する。

【0004】

本発明はまた、前記の分散物でコートされた不活性なコアビーズまたは粒子に、そのようなビーズまたは粒子の改変放出（modified-release）コーティングに、およびそのようなコートされたビーズまたは粒子を含む医薬的カプセル配合物にも関する。

30

【0005】

本発明はさらに、前記の分散物でコートされた不活性なコアビーズまたは粒子に、およびそのようなビーズまたは粒子を含む医薬的錠剤の製造に関する。

【背景技術】

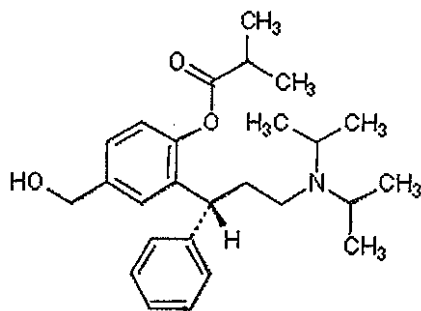
【0006】

フェソテロジン、すなわち2-[(1R)-3-(ジイソプロピルアミノ)-1-フェニルプロピル]-4-(ヒドロキシメチル)フェニルイソブチレート、R-(+)-2-(3-(ジイソプロピルアミノ)-1-フェニルプロピル)-4-ヒドロキシメチルフェニルイソブチレートまたはR-(+)-イソ酪酸 2-(3-ジイソプロピルアミノ-1-フェニルプロピル)-4-ヒドロキシメチルフェニルエステルは次の化学構造を有する：

40

【0007】

【化 1】



【0008】

。フェソテロジンおよびその生理的に許容できる酸性塩 (acid salt) が、特に尿失禁の処置に有用である抗ムスカリン薬剤としての使用に関してWO 99/58478において開示されている。

【0009】

フェソテロジン水素フマレートは、WO 01/35957 A1およびUS 6858650 B1において、フェソテロジンの好ましい結晶質の生理的に適合性の酸付加塩の形として開示されている。

【0010】

フェソテロジン自体は、以前は医薬配合、加工および使用に関して困難を示す不安定な油としてしか調製されていなかった。

フェソテロジン水素フマレート自体は結晶質であり、医薬配合および加工に適しているが、それは医薬的使用のための貯蔵において十分な安定性を維持するために冷蔵を必要とする。

【0011】

WO 2007/141298 A1はフェソテロジン、またはその医薬的に許容できる塩、ならびにキシリトール、ソルビトール、ポリデキストロース、イソマルト、デキストロース、およびそれらの組み合わせから選択される医薬的に許容できる安定剤を含む医薬組成物を開示している。そのような組成物は錠剤の製造に適しており、記述されている好ましい錠剤組成物には、フェソテロジン水素フマレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) およびキシリトールを含む錠剤組成物が含まれ、それは周囲条件下での錠剤の保管の際に2年を超える優秀な安定性を示した。実際、フェソテロジン水素フマレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) およびキシリトールを含む錠剤組成物は、その許容できる貯蔵寿命ゆえに商業的に用いられている薬物配合物である。商業的な4mg用量の配合物がWO 2007/141298 A1の44ページ、表1、実施例Cにおいて、および商業的な8mg用量の配合物が45ページ、表2、実施例Hにおいて記述されている。研究は、キシリトールのような安定剤の存在は医薬的に許容できる安定性プロフィールを達成するのに不可欠であることを示している。

【0012】

WO 2010/043408は、マイクロカプセルに封入されたフェソテロジン配合物を記述しているが、ポリマー性結合剤との組み合わせでのフェソテロジンもしくはその塩またはその固体分子分散物を含有する配合物は開示していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】WO 99/58478

【特許文献2】WO 01/35957 A1

【特許文献3】US 6858650 B1

【特許文献4】WO 2007/141298 A1

【特許文献5】WO 2010/043408

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

フェソテロジン水素フマレートを含むさらに安定な医薬的に許容できる配合物に関する必要性が存在する。より詳細には、フェソテロジン水素フマレートが結晶の形で存在している商業的に販売されている現在のキシリトールに基づく錠剤配合物に匹敵する、またはそれよりも向上した貯蔵の際の安定性を有するフェソテロジン水素フマレートを含む、さらに安定な配合物に関する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

10

【0015】

3:97から12:88までの重量%比率のフェソテロジン水素フマレート:アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか2種類以上の混合物を含む固体分散物を含み、そのフェソテロジン水素フマレートが前記の分散物中で結晶質または非晶質の形ではない医薬配合物は、上記の商業的なキシリトールに基づく錠剤配合物に匹敵する、またはそれに対して向上した貯蔵の際の安定性を有することが分かった。理論により束縛されることを望むわけではないが、前記の分散物において、アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか2種類以上の混合物中にフェソテロジン水素フマレートの固体分子分散が存在すると信じられる。

20

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1-1】図1(a):40℃/75%RHにおいて保管した際の、フェソテロジン水素フマレートIRビーズ(90:10、85:15および80:20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース-Methocel E5 LV(商標):フェソテロジン水素フマレート)および商業的な錠剤配合物(キシリトール1および2)中のSPM7605のレベル。

【図1-2】図1(b):40℃/75%RHにおいて保管した際の、フェソテロジン水素フマレートIRビーズ(90:10、85:15および80:20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース-Methocel E5 LV(商標):フェソテロジン水素フマレート)および商業的な錠剤配合物(キシリトール1および2)中のSPM7675のレベル。

30

【図1-3】図1(a):40℃/75%RHにおいて保管した際の、フェソテロジン水素フマレートIRビーズ(90:10、85:15および80:20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース-Methocel E5 LV(商標):フェソテロジン水素フマレート)および商業的な錠剤配合物(キシリトール1および2)中の総分解産物のレベル。

【図2-1】図2は、(a)結晶質フェソテロジン水素フマレート;(b)非晶質フェソテロジン水素フマレート;及び(c)HPMC-ヒプメロース-Methocel E5 LV;に関して得られたFTIRATRスペクトルを示す。

40

【図2-2】図2aは、図2の指紋領域を示す。

【図2-3】図2bは、図2及び図2aからの評価のための領域を示す。

【図3-1】図3は、(a)結晶質フェソテロジン水素フマレート;(b)非晶質フェソテロジン水素フマレート;(c)IRビーズからのIR層;及び(d)HPMC-ヒプメロース-Methocel E5 LV;に関して得られたFTIRATRスペクトルを示す。

【図3-2】図3aは、(a)結晶質フェソテロジン水素フマレート;(b)非晶質フェソテロジン水素フマレート;(c)、(d)及び(e)IRビーズからのIR層(試料の多様性を示す3つの異なる試料);並びに(d)HPMC-ヒプメロース-Methoc

50

e l E 5 L V ; に関して得られた F T I R A T R スペクトルを示す。

【図 4-1】図 4 は、(a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート；(b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート；(c) 10%MR ビーズからの I R 層；及び (d) H P M C - ヒブメロースー M e t h o c e l E 5 L V ; に関して得られた F T I R A T R スペクトルを示す。

【図 4-2】図 4 a は、(a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート；(b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート；(c) 及び (d) 10%MR ビーズからの I R 層（試料の多様性を示す 2 つの異なる試料）；並びに (d) H P M C - ヒブメロースー M e t h o c e l E 5 L V ; に関して得られた F T I R A T R スペクトルを示す。

【図 5-1】図 5 は、(a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート；(b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート；(c) 20%MR ビーズからの I R 層；及び (d) H P M C - ヒブメロースー M e t h o c e l E 5 L V ; に関して得られた F T I R A T R スペクトルを示す。

【図 5-2】図 5 a は、(a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート；(b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート；(c) 及び (d) 20%MR ビーズからの I R 層（試料の多様性を示す 2 つの異なる試料）；並びに (d) H P M C - ヒブメロースー M e t h o c e l E 5 L V ; に関して得られた F T I R A T R スペクトルを示す。

【図 6-1】図 6 は、(a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート；(b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート；(c) H P M C - ヒブメロースー (M e t h o c e l E 5 L V) ; 及び (d) ラクトース (P h a r m a t o s e 110 メッシュ) ; の F T I R スペクトルを示す。

【図 6-2】図 6 a は、図 6 の指紋領域を示す。

【図 6-3】図 6 a は、図 6 及び図 6 a における評価のための領域を示す。

【図 7-1】図 7 は、(a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート；(b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート；(c) ラクトース粒子上の 1 : 9 重量%のフェソテロジン水素フマレート / H P M C ; (d) H P M C - ヒブメロースー (M e t h o c e l E 5 L V) ; 及び (e) ラクトース (P h a r m a t o s e 110 メッシュ) ; の F T I R スペクトルを示す。

【図 7-2】図 7 a は、(a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート；(b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート；(c)、(d) 及び (e) ラクトース粒子上の 1 : 9 重量%のフェソテロジン水素フマレート / H P M C （試料の多様性を示す 3 つの異なる試料）；(f) H P M C - ヒブメロースー (M e t h o c e l E 5 L V) ; 及び (d) ラクトース (P h a r m a t o s e 110 メッシュ) ; の F T I R スペクトルを示す。

【図 8-1】図 8 は、(a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート；(b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート；(c) ラクトース粒子上の 1 : 19 重量%のフェソテロジン水素フマレート / H P M C ; (d) H P M C - ヒブメロースー (M e t h o c e l E 5 L V) ; 及び (e) ラクトース (P h a r m a t o s e 110 メッシュ) ; の F T I R スペクトルを示す。

【図 8-2】図 7 a は、(a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート；(b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート；(c)、(d) 及び (e) ラクトース粒子上の 1 : 19 重量%のフェソテロジン水素フマレート / H P M C （試料の多様性を示す 3 つの異なる試料）；(f) H P M C - ヒブメロースー (M e t h o c e l E 5 L V) ; 及び (d) ラクトース (P h a r m a t o s e 110 メッシュ) ; の F T I R スペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0017】

従って、ここで、3 : 97 から 12 : 88 までの重量%比率のフェソテロジン水素フマレート : アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか 2 種類以上の混合物を含む固体分子分散物を含む医薬配合物は、商業的なキシリトールに基づく錠剤配合物に匹敵する、またはそれに対して向上した貯蔵の際の安定性を有することが分

10

20

30

40

50

かった。観察される安定性は、その配合物中に存在する固体分子分散物に直接起因すると考えられる。驚いたことに、フェソテロジン水素フマレートポリマー性結合剤（例えばHPMC）の存在下で、しかしキシリトールのような安定剤の非存在下で安定化することができることが分かったという点で、この発見は予期しないものである。そのような医薬配合物は、小児科での使用のための薬物の改変放出性(modified release)カプセル中ビーズ配合物としての開発に、または医薬的錠剤の製造に、特に適している。

【0018】

用語“固体分散物”は、少なくとも2種類の異なる構成要素、一般にはポリマー性母材および薬物を含む固体物質のグループを指す。その母材は結晶質または非晶質のどちらかであることができる。その薬物分子は、その薬物の非晶質分子クラスターからなる粒子として、または結晶（高度に整列した3D分子配列）として母材全体にわたって分散していることができる。あるいは、その薬物がその母材内で分子レベルで分散しているならば、これは“固体分子分散物”と呼ばれる。固体分子分散物において、主な分子間相互作用は、たとえば薬物分子が固体分子分散物中で（例えば）分子2量体として存在しているとしても、それぞれの薬物分子およびそれぞれのポリマー分子の間にあるものとして定義される。本質的なことは、それぞれの薬物分子が主にポリマー性母材環境と相互作用するという点である。固体分散系の特徴の要約に関して、“固体分散系の医薬的適用”、Chiou W L, Riegelman S, Journal of Pharmaceutical Sciences (1971), 60(9), 1281-1302を参照。

【0019】

本発明は、3:97から12:88までの重量%比率のフェソテロジン水素フマレート:アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか2種類以上の混合物を含む固体分子分散物に関する。

【0020】

より好ましくは、その固体分子分散物は約1:9または1:19のどちらかの重量%比率のフェソテロジン水素フマレート:アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか2種類以上の混合物を含む。

【0021】

より好ましくは、その固体分子分散物は本質的に約1:9または1:19の重量%比率のフェソテロジン水素フマレート:アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか2種類以上の混合物で構成される。

【0022】

その分散物の構成要素として用いられるアルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステルは、ポリマー性結合剤として分類される。ポリマー性結合剤は、一般に薬物のそれ自体への、または別の配合物構成要素、例えば不活性コアビーズまたは粒子の表面への接着を促進するために用いられるポリマー性物質で構成される医薬的に許容できる物質として定義される。薬物レイヤリング操作において用いられる典型的なポリマー性結合剤は、薬物およびポリマー性結合剤の水溶液中での混合の適用を可能にするために水溶性であるが、水に不溶性の結合剤も適宜用いることができる。

【0023】

本発明において用いられるポリマー性結合剤は、アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか2種類以上の混合物（本明細書において“セルロースエーテル構成要素”と呼ばれる）である（セルロースエーテル類についての一般的な情報に関して、Encyclopaedia of Polymer Science and Technology, John Wiley & Sons, Inc., Vol. 5, 507-532, “セルロースエーテル類” (2002)を参照）。

【0024】

アルキルヒドロキシアアルキルセルロースエーテルの例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC、要約名＝ヒプロメロース、例えばMethocel E3またはE5－商標）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（HEMC）およびヒドロキシブチルメチルセルロース（HBMC）である。

【0025】

ヒドロキシアアルキルセルロースエーテルの例は、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）およびヒドロキシプロピルセルロース（HPC）である。

アルキルヒドロキシアアルキルセルロースエーテルのエステルの例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）である（Pharmaceutical Research, 26(6), 1419-1431 (2009)参照。

10

【0026】

最も好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えばMethocel E5 LV－商標）が唯一のセルロースエーテル構成要素として用いられる。

本固体分散物／固体分子分散物は、まずフェソテロジン水素フマレートおよびアルキルヒドロキシアアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか2種類以上の混合物、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースのみの、適切な溶媒、例えば水中における溶液を調製することにより、調製することができる。この溶液を不活性なコアビーズまたは粒子に適用し、次いでそのコートされた不活性なコアビーズまたは粒子を乾燥させて、即時放出（IR）ビーズまたは粒子／顆粒を形成することができる。ドラフトチューブで援助された噴流流動床タイプの流動床コーティング（例えば流動床ワースター（Wurster）コーティング）または転動流動床コーティング（例えばロータリー造粒または接線造粒）を、コーティングプロセスに関して用いることができる（例えば、Fukumori, Yoshinobu and Ichikawa, Hideki (2006) “機能性粒子を形成するための流動床プロセス”, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1: 1, 1773-1778を参照）。好ましくは、その流動床コーティングはワースター構成の流動床コーターを用いて行われる。

20

【0027】

そのような不活性なコアビーズまたは粒子は、好ましくは水溶性または水膨潤性物質からなり、不活性なコアビーズもしくは粒子として慣習的に用いられるあらゆるそのような物質、またはコアビーズ、粒子もしくはペレットへと作ることができるあらゆる他の医薬的に許容できる水溶性もしくは水膨潤性物質であることができる。好ましくは、その不活性なコアビーズまたは粒子はスクロース／デンプンの球体（Sugar Spheres NF－商標）もしくはスクロースの結晶であり、または微結晶性セルロースもしくはラク

30

トースのような賦形剤で構成される押出成形され乾燥された球体である。好ましくは、その不活性なコアビーズまたは粒子は、単独または1種類以上の糖類との組み合わせでの微結晶性セルロースで構成され、またはラクトースで構成される。さらにもっと好ましくは、その不活性なコアビーズまたは粒子は、微結晶性セルロースまたはラクトースのみで構成される。最も好ましくは、その不活性なコアビーズまたは粒子は、500～710ミクロンの直径を有するCP-507グレードのCelphere（商標－Asahi Kasei）微結晶性セルロース球体、またはラクトース、例えばPharmatose 110M（商標）である。

40

【0028】

得られた即時放出（IR）ビーズまたは粒子／顆粒を、患者におけるフェソテロジンの放出速度の許容できる制御を提供する改変放出（MR）層でコートすることができる。

その改変放出層は、その薬物を安定した速度で放出するように設計されている持続放出（sustained-release）（SR）コーティングであってよい。その持続放出コーティングはポリマーコーティング、例えばセルロースエステル、セルロースエーテルまたはアクリルポリマー、またはそれらのいずれかの混合物であってよい。好ましいコーティングには、エチルセルロース、セルロースアセテートまたはセルロースアセテートブチレート、ま

50

たはそれらのいずれかの混合物が含まれる。そのコーティングは、有機溶媒中の溶液として、または水性分散液またはラテックスとして適用されてよい。そのコーティングは、流動床コーター、ワースターコーターまたは回転床コーターを用いて適用されてよい。望まれるならば、2種類以上のそのようなコーティング材料をブレンドすることにより、そのコーティングの浸透性を調節してよい。そのコーティングの多孔性を、予め決められた量の微細に分割された水溶性物質、例えば糖、塩または水溶性ポリマー（例えば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）を用いられる膜形成ポリマーの溶液または分散液に添加することにより調整してよい。結果として得られる剤形が胃腸管の水溶性媒体の中に摂取されると、これらの水溶性添加物は膜から浸出し、薬物の放出を促進する孔を残す。その膜コーティングを可塑剤、例えばジエチルフタレート、ポリエチレングリコール-400、トリアセチン、トリアセチンシトレートまたはプロピレングリコールの添加により改変することもできる。最も好ましくは、その持続放出コーティングは、エチルセルロース（例えばE t h o c e l S t a n d a r d 10 P r e m i u m-商標）をヒドロキシプロピルセルロース（例えばK l u c e l E F-商標）との組み合わせで、孔形成剤として含む。

10

【0029】

本発明の好ましい態様において、その改変／持続放出コーティングは、まず選択されたMR／SR構成要素（例えばエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース）の適切な溶媒、例えば水性イソプロパノール中における溶液を調製し、第2に、この溶液をIRビーズまたは粒子／顆粒に、例えば上記のような流動床コーターを用いて（例えばワースター構成の流動床コーターを用いて）適用し、そして結果として得られたMR／SRでコートされたビーズまたは粒子／顆粒を乾燥させることにより達成される。そのMR／SRコーティングの組成および厚さは、望まれる薬物放出プロファイルを達成するために異なっていてよい。

20

【0030】

その改変放出層は、剤形の摂取の際に薬物放出の開始の前に時間の遅延を組み込むように設計された遅延放出（delayed-release）コーティングであってよい。その遅延放出コーティングはpH感受性ポリマー、例えばセルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレートであってよく、またはメタクリル酸およびメタクリル酸メチルの陰イオン性アクリルコポリマー、例えばR o h m P h a r m aから入手可能なそれら、例えばE U D R A G I T L-100（商標）、E U D R A G I T L-30 D-55（商標）、E U D R A G I T S-100（商標）もしくはE U D R A G I T F S 30 D（商標）、もしくはそれらのいずれかの混合物であってよい。遅延放出コーティングの厚さおよび組成は、望まれる遅延放出特性を与えるように調節されてよい。一般に、より厚いコーティングは侵食により耐性であり、結果として薬物の放出においてより長い遅延をもたらし、pH7より上で溶解するように設計されているコーティングもそうである。

30

【0031】

本発明の目的のために用いられる典型的なIRおよびMR層コーティングの厚さは以下の通りである：

40

- ・IR層-10～100マイクロメートル、好ましくは25～30マイクロメートル
- ・MR層-10～100マイクロメートル、好ましくは10～15、15～20または20～25マイクロメートル。

【0032】

本発明に従うIRまたはMRビーズまたは粒子／顆粒を一般に用いられる技法により薬物カプセルの中に充填することができる。好ましくは、医薬配合目的のためにゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルが用いられる。

【0033】

あるいは、得られた即時放出ビーズまたは粒子／顆粒を一般に用いられる技法により医薬的錠剤配合物へと成形することができる。

50

本発明の固体分散物、固体分子分散物、それでコートされた I R / M R ビーズまたは粒子／顆粒、および医薬配合物は、医薬品として用いることができる。特に、それらは失禁、好ましくは尿失禁の処置のために用いることができる。最も好ましくは、それらは切迫尿失禁または混合型尿失禁の処置のために用いることができる。

【0034】

本発明は、(a) 3 : 97 から 12 : 88 までの重量％比率のフェソテロジン水素フマレートおよびアルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルもしくはヒドロキシアルキルセルロースエーテル、またはそれらのどちらかのエステル、またはそれらのいずれか 2 種類以上の混合物の溶液を得て、そして (b) 乾燥させて前記の分散物を形成することにより得ることができる固体分子分散物も提供する。

10

【0035】

以下の実施例は本発明を説明する：

【実施例】

【0036】

実施例 1

フェソテロジン水素フマレートおよび H P M C (ヒプロメロース) の溶液の調製

【0037】

【表 1】

構成要素	量/単位 ; (g/kg)
フェソテロジン水素フマレート	30.069*
ヒプロメロース (Methocel E5 LV)	270.630*
洗浄のための滅菌水 (操作プロセスにおいて除去されるべきであり、最終製品には現れない)	3995.000*

20

【0038】

(* 量は超過無しの乾燥した完成した製品に基づく。管の体積、容器のコーティング等によるプロセス中の損失を見越して、10%超過量のコーティング材料を組み込むことができる。)

30

- ・オーバーヘッド攪拌機および攪拌翼を配置する。

【0039】

- ・水の 90% を適切な大きさの容器の中に量り分ける。
- ・攪拌機の速度を、適切な渦を生成するように設定し、その水にヒプロメロースを徐々に添加し、溶液が泡立たないことを確実にして少なくとも 4 時間、好ましくは一夜混合する。攪拌の間、蒸発を防ぐために覆いをする (攪拌の後に塊が無いことを確実にする)。

【0040】

- ・オーバーヘッド攪拌機および攪拌翼を配置する。残りの 10% の水を適切な大きさの容器の中に量り分け、そして攪拌下でフェソテロジン水素フマレートを添加する。10 分間、またはフェソテロジン水素フマレートが完全に溶解するまで混合する。攪拌の間、蒸発を防ぐために覆いをする。

40

【0041】

- ・フェソテロジン水素フマレート溶液を、攪拌下でヒプロメロース溶液に添加する。
- ・最低で 10 分間、または全ての塊が溶解するまで混合する。
- ・蒸発により失われた液体の量を決定する。失われた液体を水で置き換え、フェソテロジン水素フマレート溶液を含有する容器をすすぎ落とす。

【0042】

- ・調製した溶液が常に日光から保護されていることを確実にする。

50

実施例 2

G l a t t G P C G 1. 1 コーターを用いる、微結晶性セルロースビーズ上でのフェソテロジン水素フマレートおよびHPMC（ヒプロメロース）の固体分子分散物の調製（フェソテロジン水素フマレート即時放出（IR）ビーズ）

・ G l a t t G P C G 1. 1 を 6 " ワースター構成で約 5 6 °C の製品温度に加熱する。

【0043】

・ 微結晶性セルロース球体（500～710 μm）（C e l p h e r e C P - 5 0 7）（699.301 g / k g 量は超過無しの乾燥した完成した製品に基づく。管の体積、容器のコーティング等によるプロセス中の損失を見越して、10%超過量を組み込むことができる。）を G l a t t G P C G 1. 1 コーターの流動化チャンバーの中に迅速に装填する。

10

【0044】

・ 一度ビーズが完全に流動化したら、1分以内に吹き付けを開始する。

・ G l a t t G P C G 1. 1 に関する標的コーティング条件の例：

気流：80 m³ / 時間（設定）

入口空気温度：80 °C（設定）

霧化圧力：2.0 B a r（設定）

最大吹き付け速度：12 g / 分

ノズルの直径：1.2 mm

ワースターギャップ：20 mm

フィルター：ソックス（20 μmメッシュ）

フィルターの振盪：5分ごとに15秒間

管：シリコン、0.125" I D × 0.0062" 壁

ポンプ：W a t s o n M a r l o w 505 D u 蠕動式

・ 約7 g / 分（3.9 r p m）で吹き付けを開始し、10分後に吹き付け速度を約10 g / 分（5.6 r p m）に上げる。追加の10分間の後、吹き付け速度を約12 g / 分（6.9 r p m）に強める。

20

【0045】

・ コーティングの間の製品温度は（定常状態における最大吹き付け速度において／その付近で）おおよそ50 °Cであるべきである。

30

・ コーティング溶液の全ての理論量がビーズの上に吹き付けられるまで吹き付けを続ける。

【0046】

・ コーティングの間は蒸発を防ぐために溶液に覆いをする。

・ コーティングの後、流動化空気および熱を停止する前に、製品温度を2 °C上昇させることによりビーズを乾燥させる。

【0047】

・ 凝集体を選別して除くため、ビーズを850 μmのふるいを通してふるいにかけるべきである。

40

実施例 3

G l a t t G P C G 3. 1 コーターを用いる、微結晶性セルロースビーズ上でのフェソテロジン水素フマレートおよびHPMC（ヒプロメロース）の固体分子分散物の調製（フェソテロジン水素フマレート即時放出（IR）ビーズ）

・ G l a t t G P C G 3. 1 を 6 " ワースター構成で約 5 6 °C の製品温度に加熱する。

【0048】

・ 微結晶性セルロース球体（500～710 μm）（C e l p h e r e C P - 5 0 7）（699.301 g / k g 量は超過無しの乾燥した完成した製品に基づく。管の体積、容器のコーティング等によるプロセス中の損失を見越して、10%超過量を組み込むこ

50

とができる。)をG l a t t G P C G 3. 1コーターの流動化チャンバーの中に迅速に装填する。

【0049】

- ・G l a t t G P C G 3. 1に関する標的コーティング条件の例：

気流：50CFM

入口空気温度：75℃（設定）

霧化圧力：2.0Bar（設定）

最大吹き付け速度：約13.5g／分

入口空気露点：15℃

ノズルの直径：1.2mm

ワースターギャップ／仕切りの高さ：30mm

フィルター：ソックス（20μmメッシュ）

フィルターの振盪：5分ごとに15秒間

管：シリコン、0.125"ID×0.0062"壁

ポンプ：蠕動式

- ・約8g／分で吹き付けを開始し、10分後に吹き付け速度を約10g／分に上げる。追加の10分間の後、吹き付け速度を約12g／分に強める。

【0050】

- ・1時間後、プロセスが低い凝集レベルで安定しているようであれば、吹き付け速度を約13.5g／分に上げることができる。

- ・コーティングの間の製品温度は（定常状態における最大吹き付け速度において／その付近で）おおよそ50℃であるべきである。

【0051】

- ・コーティング溶液の全ての理論量がビーズの上に吹き付けられるまで吹き付けを続ける。

- ・コーティングの間は蒸発を防ぐために溶液に覆いをする。

【0052】

- ・コーティングの後、流動化空気および熱を停止する前に、製品温度を2℃上昇させることによりビーズを乾燥させる。

- ・凝集体を選別して除くため、ビーズを850μm（20メッシュ）のふるいを通してふるいにかけるべきである。

【0053】

実施例4

10%（最終的なビーズのw／w）改変放出（MR）フェソテロジン水素フマレートビーズの調製

【0054】

10

20

30

【表 2】

構成要素	量/単位: (g/kg) (量は乾燥した完成した製品に基づき、 超過を含まない)
フェソテロジン水素フマレート 即時放出(IR) ビーズ (実施例 2 または実施例 3)	900.000
エチルセルロース (Ethocel Standard 10 Premium)	80.000
ヒドロキシプロピルセルロース (Klucel EF)	20.000
イソプロピルアルコール (操作プロセスに おいて除去されるべきであり、最終製品 には現れない)	1327.474
洗浄のための滅菌水 (操作プロセスにお いて除去されるべきであり、最終製品に は現れない)	181.019
合計	1000.000

【0055】

(a) 改変放出溶液の調製

・ 10% 超過で MR 溶液の構成要素を計算する (フェソテロジン水素フマレート即時放
出ビーズを除く全ての構成要素)。

【0056】

【表 3】

	全溶液- 理論上	全溶液 - 10% 超過	エチルセルロ ース溶液	ヒドロキシプロピルセ ルロース溶液
エチルセルロース	a	A	A	
ヒドロキシプロピルセルロース	b	B		B
イソプロピルアルコール	c	C	F-A-G	F-B-G
水	d	D	G	G
合計	a+b+c+d = e	E	F	F
合計の半分		E/2 = F		
水の半分		D/2 = G		

【0057】

- ・ オーバーヘッド攪拌機および攪拌翼を配置する。
- ・ 必要な量のイソプロピルアルコールおよび水の 50% を適切な大きさの容器の中に量

り分ける。

【0058】

・攪拌機の速度を、適切な渦を生成するように設定し、その水にエチルセルロースを徐々に添加し、混合物が泡立たないことを確実にして少なくとも4時間混合する。

・攪拌の間、蒸発を防ぐために覆いをする（一度攪拌が終了したら、塊が存在しないことを確実にする）。

【0059】

・オーバーヘッド攪拌機および攪拌翼を配置する。

・残りの量のイソプロピルアルコールおよび水の50%を適切な大きさの容器の中に量り分ける。

10

【0060】

・攪拌機の速度を、適切な渦を生成するように設定し、その水にヒドロキシプロピルセルロースを徐々に添加し、少なくとも4時間混合する。

・攪拌の間、蒸発を防ぐために覆いをする。

【0061】

・攪拌下でヒドロキシプロピルセルロース溶液をエチルセルロース溶液に添加する。10分間混合する。

・蒸発により失われた液体の量を決定する。失われた液体をイソプロピルアルコール／水（88：12）溶液で置き換え、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する容器をすすぎ落とし、10分間混合する。

20

【0062】

・蒸発を防ぐために覆いをする。

(b) Glatt GPCG 1.1 流動床コーターを用いる改変放出層コーティングによるIRビーズのコーティング

・Glatt GPCG 1.1を6"ワースター構成で約40℃の製品温度に加熱する。

【0063】

・フェソテロジン水素フマレート即時放出ビーズをGlatt GPCG 1.1 流動床コーターの流動化チャンバーの中に迅速に装填する。

・球体を約46℃に予熱する。

30

【0064】

・球体を改変放出溶液（工程（a））で、以下の標的条件の下でコートする：

気流：80m³／時間（設定）

入口空気温度：50℃（設定）

霧化圧力：2.0Bar（設定）

最大吹き付け速度：13.5g／分

ノズルの直径：1.2mm

ワースターギャップ：20mm

フィルター：ボンネット（0.4mmメッシュ）

フィルターの振盪：5分ごとに15秒間

管：シリコン、0.125"ID×0.0062"壁

ポンプ：Watson Marlow 505Du蠕動式

・約9.5g／分（およそ6rpm）で吹き付けを開始し、5分後に吹き付け速度を約11.5g／分（およそ7rpm）に上げる。追加の5分間の後、吹き付け速度を約13.5g／分（およそ8rpm）に強める。

40

【0065】

・ポンプ速度は必要な吹き付け速度を達成するために必要に応じて調節することができる。

・コーティングの間の製品温度は（定常状態における最大吹き付け速度において／その付近で）およそ39℃であるべきである。

50

【0066】

- ・ 改変放出溶液の全ての理論量がビーズの上に吹き付けられるまで吹き付けを続ける。
- ・ 吹き付けの間は蒸発を防ぐために溶液に覆いをする。
- ・ コーティングの後、流動化空気および熱を停止する前に、製品温度を 2℃上昇させることによりビーズを乾燥させる。

【0067】

- ・ 凝集体を選別して除くため、ビーズを 1000 μm のふるい（または US 標準 18 メッシュ）を通してふるいにかけるべきである。

c) Glatt GPCG 3.1 流動床コーターを用いる改変放出層コーティングによる IR ビーズのコーティング

- ・ Glatt GPCG 3.1 を 6" ワースター構成で約 40℃ の製品温度に加熱する。

【0068】

- ・ フェソテロジン水素フマレート即時放出ビーズを Glatt GPCG 3.1 流動床コーターの流動化チャンバーの中に迅速に装填する。

- ・ 球体を改変放出溶液（工程（a））で、以下の標的条件に従ってコートする：

気流：50 CFM

入口空気温度：50℃（設定）

霧化圧力：2.0 Bar（設定）

最大吹き付け速度：16 g/分

入口空気露点：15℃

ノズルの直径：1.2 mm

ワースターギャップ/仕切りの高さ：30 mm

フィルター：ボンネット（0.4 mm メッシュ）

フィルターの振盪：5 分ごとに 15 秒間

管：シリコン、0.125" ID × 0.0062" 壁

ポンプ：蠕動式

- ・ 約 11 g/分 で吹き付けを開始し、5 分後に吹き付け速度を約 14 g/分 に上げる。追加の 5 分間の後、吹き付け速度を約 16 g/分 に強める。

【0069】

- ・ コーティングの間の製品温度は（定常状態における最大吹き付け速度において/その付近で）おおよそ 39℃ であるべきである。

- ・ コーティング溶液の全ての理論量がビーズの上に吹き付けられるまで吹き付けを続ける。

【0070】

- ・ 吹き付けの間は蒸発を防ぐために溶液に覆いをする。
- ・ コーティングの後、流動化空気および熱を停止する前に、製品温度を 2℃上昇させることによりビーズを乾燥させる。

【0071】

- ・ 凝集体を選別して除くため、ビーズを 1000 μm のふるい（または US 標準 18 メッシュ）を通してふるいにかけるべきである。

実施例 5

15%（最終的なビーズの w/w）改変放出（MR）フェソテロジン水素フマレートビーズの調製

これらは以下の構成要素を用いて実施例 4 のプロセスと類似したプロセスにより調製される。

【0072】

10

20

30

40

【表 4】

構成要素	量/単位: (g/kg) (量は乾燥した完成した製品に基づき、 超過を含まない)
フェソテロジン水素フマレート 即時放出(IR) ビーズ (実施例 2 または 実施例 3)	850.000
エチルセルロース (Ethocel Standard 10 Premium)	120.000
ヒドロキシプロピルセルロース (Klucel EF)	30.000
イソプロピルアルコール (操作プロセスに おいて除去されるべきであり、最終製品 には現れない)	1991.211
洗浄のための滅菌水 (操作プロセスにお いて除去されるべきであり、最終製品に は現れない)	271.529
合計	1000.000

10

20

【0073】

実施例 6

20% (最終的なビーズの w/w) 改変放出 (MR) フェソテロジン水素フマレートビ
ーズの調製

これらは以下の構成要素を用いて実施例 4 のプロセスと類似したプロセスにより調製さ
れる。

30

【0074】

【表 5】

構成要素	量/単位: (g/kg) (量は乾燥した完成した製品に基づき、 超過を含まない)
フェソテロジン水素フマレート 即時放出(IR) ビーズ (実施例 2 または 実施例 3)	800.000
エチルセルロース(Ethocel Standard 10 Premium)	160.000
ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF)	40.000
イソプロピルアルコール(操作プロセスに おいて除去されるべきであり、最終製品 には現れない)	2654.942
洗浄のための滅菌水(操作プロセスにお いて除去されるべきであり、最終製品に は現れない)	362.038
合計	1000.000

【0075】

実施例 7改変放出フェソテロジン水素フマレートビーズを含有するカプセルの調製

・適切なカプセル封入機(encapsulator)(例えばBosch GKF 400)の中にビーズを装填する。

【0076】

・適切なカプセルをカプセル封入機の中に装填する(例えばゼラチンサイズ3)。
・カプセル封入機のビーズ充填装置を用いて適切な量のMRビーズをそれぞれのカプセルの中に充填することにより、ビーズをカプセル封入し、カプセルが正しく閉じられていることを確実にする。

【0077】

・適宜標準的なカプセル研磨器を用いてカプセルをきれいにする、または研磨する。

実施例 8

フェソテロジン水素フマレートおよびヒプロメロース(ヒドロキシプロピルメチルセルロース-Methocel E5 LV(商標)の固体分子分散物を用いてコートしたIRビーズに関する化学的安定性試験

90:10、85:15および80:20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース-Methocel E5 LV(商標):フェソテロジン水素フマレート(それぞれ1:9、1:5、7および1:4重量%のフェソテロジン水素フマレート:ヒドロキシプロピルメチルセルロース-Methocel E5 LV(商標)に相当する)を調製し、微結晶性セルロース(MCC)ビーズの上に、おおよそ3.0、3.6および4.2重量%(最終的なIRビーズに基づく)の作用強度(potencies)で、以下の様式でコートした。

【0078】

溶液の調製およびコーティングプロセスの条件

全ての溶液を、実施例 1 の方法と類似した方法により、専用の溶液調製シートに従って、同じ様式で調製した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース-Met h o c e l E 5 L V (商標) および水溶液を、コーティングに少なくとも 4 時間先立って (通常はコーティングの開始前の午後) 調製し、水中の溶液のフェソテロジン水素フマレート部分をコーティングの日に調製し、次いでコーティングの前にヒドロキシプロピルメチルセルロース-Met h o c e l E 5 L V (商標) 溶液と混合した。コーティングの条件を表 1 で要約する。

【0079】

【表 6】

表 1. コーティングの条件

装置のパラメーター:	1 k g の出発バッチスケール
流動床装置	Glatt GPCG 1.1
製品容器の直径 (inch)	6
吹き出しノズル	Schlick, 970 シリーズ、S 4 型
液体挿入物の直径 (mm)	1.2
霧化空気環の位置	環の 1 mm 下
通気配分プレートのタイプ	C
生成物フィルター	シルク地フィルターソックス
シリコン管の内径	0.125 inch (3.17 mm)
固定されたパラメーター:	
吹き付け速度の加速	約 8 g / 分で開始し、10 分間隔で強める
標的定常状態の吹き付け速度 (g 分 ⁻¹)	~13g / 分
霧化空気圧力 (Bar g)	2.0
ワースターギャップ (mm)	20
標的製品温度 (°C)	50 ± 3 °C
標的流動化空気流 (m ³ h ⁻¹)	80 ± 10 %

【0080】

安定性試験

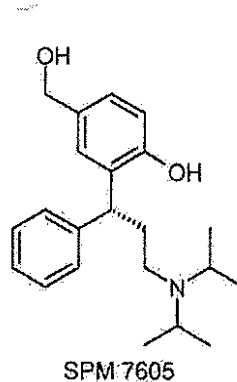
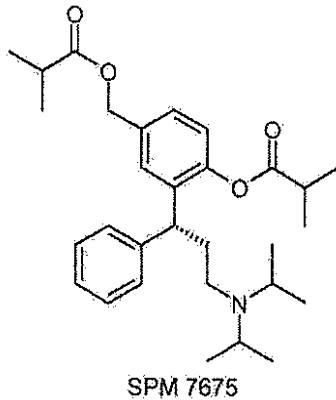
フェソテロジン水素フマレート I R ビーズ (90 : 10、85 : 15 および 80 : 20 重量% のヒドロキシプロピルメチルセルロース-Met h o c e l E 5 L V (商標) : フェソテロジン水素フマレートの比率で上記のように調製した) の化学的安定性を評価するため、それぞれのバッチをおおよそ 5 g のロットに小分けし、60 c c H D P E (高密度ポリエチレン) ボトルに移し、次いで 40 °C / 75 % R H (相対湿度) の加速された貯蔵条件で保管した。

【0081】

4、8 および 12 週間の貯蔵の後に試料を回収し、H P L C により (表 2 で示した条件と類似した条件を用いたが、75 マイクロリットルの注入体積を用いたことが異なる)、2 種類の重要な分解産物である S P M 7 6 7 5 および S P M 7 6 0 5 (その化学構造を以下に示す) に焦点を合わせて分析し、分解産物の合計レベルを観察した。

【0082】

【化 2】



10

【0083】

結果

IRビーズ（90：10、85：15および80：20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースーMethocel E5 LV（商標）：フェソテロジン水素フマレート）において40℃／75％RHで保管した際に観察されたSPM7675、SPM7605および総分解産物のレベルを示す要約したプロットを、図1（a）～（c）に示す。

【0084】

比較目的のため、図1（a）～（c）は、類似の加速された安定性条件下で保管された、フェソテロジン水素フマレートの商業的なキシリトールに基づく錠剤配合物（キシリトール1*およびキシリトール2**）において存在するSPM7675、SPM7605および総分解産物のレベルに関するデータも含む。

20

【0085】

要約すると、90：10重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースーMethocel E5 LV（商標）：フェソテロジン水素フマレートの比率で調製されたフェソテロジン水素フマレートIRビーズは商業的なキシリトール錠剤配合物に匹敵する化学的安定性を有することが分かる。

【0086】

（*キシリトール1－欧州連合の規制要件に従う、ブリスター中に包装された4mgフェソテロジンの商業的錠剤の試料（WO2007／141298A1の44ページ、表1、実施例C参照）。包装材料は、プッシュスルー型包装の底部に成形することができる、積層されたアルミホイルである。その複合材料フィルムは以下の物質で構成される：

30

- ・配向ポリアミド（OPA）、厚さ約25μm
- ・アルミニウム、厚さ約45μm
- ・PVC、厚さ約60μm）

（**キシリトール2－それぞれ3gのシリカゲルを充填した乾燥剤キャニスターを有するボトルあたり90個の錠剤を含有する包装からの、4mgのフェソテロジンの商業的錠剤の試料（WO2007／141298A1の44ページ、表1、実施例C参照）。）

実施例9

40

1：9重量%のフェソテロジン水素フマレート：ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロースーMethocel E5 LV－商標）の固体分子分散物でコートしたIRビーズに関する、およびその持続放出（SR、すなわちMR）コートされたビーズ配合物に関する、化学的安定性および溶解試験

プロセスの記述－即時放出（IR）ビーズ

これらは実施例2において記述されたプロセスと類似したプロセスにより調製された。

【0087】

プロセスの記述－10%および20%持続放出（SR）ビーズ

これらはそれぞれ実施例4および6において記述されたプロセスと類似したプロセスにより、Glatt GPCG 1.1流動床コーターを用いて調製された。

50

【0088】

フェソテロジン水素フマレート即時放出（IR）および持続放出（SR）ビーズに関する安定性試験

フェソテロジン水素フマレートIRビーズおよびフェソテロジン水素フマレートSRビーズ（最終的なビーズの10%および20%w/w）の両方に関して安定性試験を実施した。

【0089】

フェソテロジン水素フマレートIRおよびSRビーズ（10%および20%SRコート）を、繊維板の円筒形容器の内側の内張りの中間に乾燥剤を有する密封された二重ポリエチレンバッグの中に包装し、5℃、25℃/60%相対湿度（RH）および30℃/75%RHで保管した。

【0090】

視覚的外観、化学的安定性（HPLCによる分解産物）および溶解を、最初に、5℃における3および6ヶ月間の貯蔵の後に、ならびに25℃/60%RHおよび30℃/75%RHにおける6週間および3ヶ月間の貯蔵の後に試験した。

【0091】

分析法

(a) HPLCによる分解産物

フェソテロジン水素フマレートIRおよびSRビーズの分解産物の決定のための方法は、表2に記述したような条件を用いた逆相HPLC法であった。同定は、不純物マーカおよび試料の保持時間を比較することにより成し遂げられた。特定された、および未特定の分解産物の定量は、試験試料におけるピーク面積応答（peak area response）を外部標準溶液のピーク面積応答と比較することにより達成された。総分解産物は、0.05%の報告閾値より上に存在する、HPLCによる全ての特定された、および未特定の分解産物（プロセス関連の不純物を除く）の合計である。

【0092】

【表7】

表2. クロマトグラフィーの条件

移動相A (MPA)	0.1 %トリフルオロ酢酸 (水溶液)						
移動相B (MPB)	0.1%トリフルオロ酢酸(遠紫外アセトニトリル)						
検出器	220 nmにおけるUV吸光度						
注入体積	参照混合物	75 μL					
	LOQ	20 μL					
	試験	20 μL					
カラムの温度	35°C						
オートサンプラーの温度	5°C						
流速	1.2 mL/分						
運転時間	23 分間						
溶離方式	勾配						
	時間 (分)	0.0	10.0	10.1	19.0	19.1	23.0
	MPA (%)	75	75	50	50	75	75
	MPB (%)	25	25	50	50	25	25
カラムの固定相	Spheribond CN 5 μmまたはWaters Spherisorb CN 5 μm または均等物						

【0093】

(b) 溶解

フェソテロジン水素フマレートIRおよびSRビーズの溶解の速度を、900mlのUSPリン酸緩衝液溶解媒体中で回転パドル手順（USP装置2）を用いて決定する。溶解媒体中の溶解したフェソテロジン水素フマレートの量を、逆相HPLC法により、表3に記述したような条件を用いて決定する。

【0094】

【表8】

表3. クロマトグラフィーの条件

移動相 A (MPA)	リン酸カルシウム緩衝液 @ pH 約 6.5 + 5% 遠紫外アセトニトリル	
移動相 B (MPB)	遠紫外アセトニトリル	
検出器	220 nm における UV 吸光度	
注入体積	75 µL	
カラムの温度	30°C	
流速	2.0 mL/分	
運転時間	2 分間	
溶離方式	均一溶媒	
	MPA (%)	75
	MPB (%)	25
カラムの固定相	Water XBridge C18 5 µm または 均等物	

10

【0095】

結果

フェソテロジン水素フマレート IR ビーズに関する安定性のデータを表 4～6 に、フェソテロジン水素フマレート SR ビーズ (10% SR コート) に関する安定性のデータを表 7～9 に、およびフェソテロジン水素フマレート SR ビーズ (20% SR コート) に関する安定性のデータを表 10～12 に示す。

20

【0096】

1 : 9 重量 % のフェソテロジン水素フマレート : ヒプロメロース (ヒドロキシプロピルメチルセルロース—Methocel E5 LV—商標) の固体分子分散物でコートした即時放出 (IR) ビーズは、5 °C における 6 ヶ月間の貯蔵の後に分解産物のレベルの有意な増大を示さず、25 °C / 60 % RH および 30 °C / 75 % RH における 3 ヶ月間の貯蔵の後にごく小さな、かつ許容できる増大を示した。

【0097】

同様に、持続放出 (SR) ビーズは (10 および 20 % の SR コーティングレベルの両方において)、5 °C における 6 ヶ月間の貯蔵の後に分解産物のレベルの有意な増大を示さず、25 °C / 60 % RH および 30 °C / 75 % RH における 3 ヶ月間の貯蔵の後にごく小さな、かつ許容できる増大を示した。

30

【0098】

IR および SR ビーズの溶解プロフィールは共に全ての貯蔵条件において申し分なかった。

【0099】

【表9】

表4. 5 °C において保管されたフェソテロジン水素フマレート IR ビーズの安定性

時点		最初	3 ヶ月	6 ヶ月
試験	許容基準	結果		
外観	灰白色の自由に流動するビーズ。見て分かる異物または混入物の形跡は無い。	試験を満たす	試験を満たす	試験を満たす
分解産物				
	SPM 7605	0.10%	0.13%	0.16%
	SPM 7675	0.19%	0.15%	0.16%
	合計	1.4% ^a	0.69%	0.69%
溶解	報告結果の時点 (分)			
	15	NT	107	106
	30	80	111	109
	45	NT	111	112
	60	82	111	111

40

【0100】

50

【表 10】

表 5. 25℃/60%RHにおいて保管されたフェソテロジン水素フマレート
IRビーズの安定性

時点		最初	6週間	3ヶ月
試験	許容基準	結果		
外観	灰白色の自由に流動するビーズ。見て分かる異物または混入物の形跡は無い。	試験を満たす	試験を満たす	試験を満たす
分解産物				
	SPM 7605	0.10%	0.24%	0.32%
	SPM 7675	0.19%	0.08%	0.21%
	合計	1.4% ^a	0.71%	0.90%
溶解	報告結果の時点 (分)			
	15	NT	105	91
	30	80	106	94
	45	NT	108	98
	60	82	108	99

10

【0101】

【表 11】

表 6. 30℃/75%RHにおいて保管されたフェソテロジン水素フマレート
IRビーズの安定性

時点		最初	6週間	3ヶ月
試験	許容基準	結果		
外観	灰白色の自由に流動するビーズ。見て分かる異物または混入物の形跡は無い。	試験を満たす	試験を満たす	試験を満たす
分解産物				
	SPM 7605	0.10%	0.48%	0.89%
	SPM 7675	0.19%	0.12%	0.29%
	合計	1.4% ^a	1.1%	1.6%
溶解	報告結果の時点 (分)			
	15	NT	103	98
	30	80	106	101
	45	NT	109	101
	60	82	109	102

20

【0102】

【表 12】

表 7. 5℃において保管されたフェソテロジン水素フマレートSRビーズ
(10%SRコート)の安定性

時点		最初	3ヶ月	6ヶ月
試験	許容基準	結果		
外観	灰白色の自由に流動するビーズ。見て分かる異物または混入物の形跡は無い。	試験を満たす	試験を満たす	試験を満たす
分解産物				
	SPM 7605	0.11%	0.13%	0.16%
	SPM 7675	0.21%	0.14%	0.16%
	合計	1.2% ^a	0.60%	0.69%
溶解	報告結果の時点 (時間)			
	1	14	15	13
	2	39	40	37
	4	84	82	77
	16	108	105	102

40

【0103】

【表 1 3】

表 8. 25℃/60%RHにおいて保管されたフェンテロジン水素フマレートSRビーズ(10%SRコート)の安定性

時点		最初	6週間	3ヶ月
試験	許容基準	結果		
外観	灰白色の自由に流動するビーズ。見て分かる異物または混入物の形跡は無い。	試験を満たす	試験を満たす	試験を満たす
分解産物				
	SPM 7605	0.11%	0.25%	0.34%
	SPM 7675	0.21%	0.12%	0.21%
	合計	1.2% ^a	0.56%	0.93%
溶解	報告結果の時点(時間)			
	1	14	16	11
	2	39	42	35
	4	84	84	79
	16	108	NT	107

10

【0104】

【表 1 4】

表 9. 30℃/75%RHにおいて保管されたフェンテロジン水素フマレートSRビーズ(10%SRコート)の安定性

時点		最初	6週間	3ヶ月
試験	許容基準	結果		
外観	灰白色の自由に流動するビーズ。見て分かる異物または混入物の形跡は無い。	試験を満たす	試験を満たす	試験を満たす
分解産物				
	SPM 7605	0.11%	0.50%	0.96%
	SPM 7675	0.21%	0.16%	0.30%
	合計	1.2% ^a	0.90%	1.7%
溶解	報告結果の時点(時間)			
	1	14	15	14
	2	39	35	35
	4	84	75	70
	16	108	NT	92

20

【0105】

【表 1 5】

表 10. 5℃において保管されたフェンテロジン水素フマレートSRビーズ(20%SRコート)の安定性

時点		最初	3ヶ月	6ヶ月
試験	許容基準	結果		
外観	灰白色の自由に流動するビーズ。見て分かる異物または混入物の形跡は無い。	試験を満たす	試験を満たす	試験を満たす
分解産物				
	SPM 7605	0.11%	0.14%	0.19%
	SPM 7675	0.23%	0.15%	0.16%
	合計	1.1%	0.64%	0.72%
溶解	報告結果の時点(時間)			
	1	0	3	4
	2	0	9	11
	4	28	28	31
	16	93	83	93

40

【0106】

【表 16】

表 11. 25℃/60%RHにおいて保管されたフェソテロジン水素フマレート SRビーズ (20%SRコート) の安定性

時点		最初	6週間	3ヶ月
試験	許容基準	結果		
外観	灰白色の自由に流動するビーズ。見て分かる異物または混入物の形跡は無い。	試験を満たす	試験を満たす	試験を満たす
分解産物				
	SPM 7605	0.11%	0.29%	0.35%
	SPM 7675	0.23%	0.12%	0.21%
	合計	1.1%	0.89%	0.95%
溶解	報告結果の時点 (時間)			
	1	0	7	2
	2	0	13	9
	4	28	32	28
	16	93	NT	106

10

【0107】

【表 17】

表 12. 30℃/75%RHにおいて保管されたフェソテロジン水素フマレート SRビーズ (20%SRコート) の安定性

時点		最初	6週間	3ヶ月
試験	許容基準	結果		
外観	灰白色の自由に流動するビーズ。見て分かる異物または混入物の形跡は無い。	試験を満たす	試験を満たす	試験を満たす
分解産物				
	SPM 7605	0.11%	0.50%	0.94%
	SPM 7675	0.23%	0.16%	0.30%
	合計	1.1%	0.93%	1.7%
溶解	報告結果の時点 (時間)			
	1	0	7	3
	2	0	NT	9
	4	28	29	26
	16	93	NT	95

NT=試験していない
a) 試料希釈溶媒において用いられたイソプロピルアルコール (IPA) は、不特定の不純物のレベルを高めることが分かった。3Mの時点から希釈溶媒としてIPAをメタノールで置き換えた。

20

30

【0108】

実施例 10

G l a t t G P C G 1. 1コーターを用いる、ラクトース粒子上に1:19または1:9重量%のフェソテロジン水素フマレート:HPMC (ヒプロメロース) の固体分子分散物を含む錠剤の調製

a) フェソテロジン水素フマレートおよびHPMC (ヒプロメロース) の溶液の調製

【0109】

【表 18】

	1 : 9 配合物	1 : 19 配合物
構成要素*	錠剤あたりの量 (mg)	錠剤あたりの量 (mg)
フェソテロジン水素 フマレート	8.0	8.0
ラクトース (Pharmatose 110M)	65.853	65.853
ヒプロメロース (Methocel E5)	72.0	152.0
イソプロパノール	1.064	2.128
水	0.456	0.912

【0110】

(* 量は超過無しの乾燥した完成した製品に基づく。管の体積、容器のコーティング等によるプロセス中の損失を見越して、10%超過量のコーティング材料を組み込むことができる。)

・用いる材料の量を、コーター中の300gのラクトースの出発装填に基づいて計算する。

【0111】

- ・オーバーヘッド攪拌機および攪拌翼を配置する。
- ・水の50%を適切な大きさの容器の中に量り分ける。
- ・フェソテロジン水素フマレートを水中で溶解させる。

【0112】

・残りの水をイソプロパノール (IPA) と混合する。
 ・攪拌機の手速を、適切な渦を生成するように設定し、そのIPA/水にHPMCを徐々に添加し、溶液が泡立たないことを確実にして適切な時間の間混合する。攪拌の間、蒸発を防ぐために覆いをする (攪拌の後に塊が無いことを確実にする)。

【0113】

- ・残りの水/API溶液をHPMC溶液に、攪拌しながら添加する。

b) Glatte GPCG 1.1 コーターを用いる、ラクトース粉末上のフェソテロジン水素フマレートおよびヒプロメロースの固体分子分散物の調製

・Glatte GPCG 1.1 を6"ワースター構成で約30℃の製品温度に加熱する。

【0114】

・ラクトース粉末 (300g) をコーターの中に装填する。
 ・一度粉末が完全に流動化したら、1分以内に吹き付けを開始する。
 ・コーティングの間の製品温度は (定常状態における最大吹き付け速度において/その付近で) おおよそ30℃であるべきである。

【0115】

・コーティング溶液の全ての理論量が粉末の上に吹き付けられるまで吹き付けを続ける。

- ・コーティングの間は蒸発を防ぐために溶液に覆いをする。

【0116】

・コーティングの後、流動化空気および熱を停止する前に、製品温度を2℃上昇させることにより顆粒を乾燥させる。

c) 工程 (b) からの顆粒を含有する錠剤の調製

【0117】

【表19】

	1 : 9 配合物	1 : 19 配合物
構成要素*	錠剤あたりの量 (mg)	錠剤あたりの量 (mg)
フェソテロジン顆粒	145.853	225.853
ヒプロメロース (Methocel K100M)	78.137	120.995
ベヘン酸グリセリル (Compritol 888 ATO)	6.512	10.084
タルク	5.535	8.571
合計	236.0	365.5

10

【0118】

- ・フェソテロジン顆粒およびヒプロメロースを適切なブレンダー中でブレンドする。
- ・Compritol およびタルクをブレンダーに添加してブレンドする。
- ・適切な打錠機および適切な大きさの工具を用いて錠剤を圧縮する。

20

【0119】

実施例 11

ラクトース粒子上のHPMCおよび他のポリマー性結合剤を有するフェソテロジン水素フマレートの試料の比較した化学特性の決定

a) 試料の調製

1 : 19 および 1 : 9 の HPMC 試料を、実施例 10 の工程 (a) および (b) で記述したように調製した。

【0120】

30

非 HPMC 試料を、明記した非 HPMC ポリマー性結合剤を用いて実施例 10 の工程 (a) および (b) で記述した方法と類似した方法により調製した。全ての非 HPMC 試料は 1 : 9 重量%のフェソテロジン水素フマレート：ポリマー性結合剤を含有していた。

【0121】

b) 安定性データ

ラクトース上のフェソテロジン水素フマレートおよび HPMC / 他のポリマー性結合剤の試料中の分解産物 SPM-7605 および SPM7675 (実施例 8 の化学構造を参照) の決定のために用いられた分析方法論は、実施例 9 で記述した分析方法論と類似しており、HPLC の条件に対して表 13 で記述したように少しの修正を行った。

【0122】

40

【表 20】

表 13.

移動相 A (MPA)	0.1 %トリフルオロ酢酸 (水溶液)				
移動相 B (MPB)	0.1%トリフルオロ酢酸(遠紫外アセトニトリル)				
検出器	220 nmにおけるUV吸光度				
注入体積	試験	75 μ L			
流速	1.2 mL/分				
運転時間	45 分間				
溶離方式	勾配				
	時間 (分)	0.0	35.0	35.1	45.0
	MPA (%)	72	72	50	50
	MPB (%)	28	28	50	50
カラムの固定相	Waters Spherisorb CN 5 μ m または均等物				

10

【0123】

12週間の化学的安定性データを、誘導密封された (induction sealed) HDPE ボトルを用いる、および1gの乾燥剤カートリッジを用いる密閉された条件の下で40C/75%RHで貯蔵した後の試料に関して生成した。得られた結果を表14で要約する。

【0124】

【表 2 1】

表 1 4 :

試料中で用いられた ポリマー性結合剤 ^{1,2} (ラクトース粒子上)	SPM 7605 %	SPM 7675 %	フェソテロジン %
EC 10 cP	12.88	1.27	84.93
Eudragit L	4.87	-	95.02
Eudragit NE 30D	11.37	4.74	80.54
Eudragit RS 30D	11.83	4.74	79.41
Eudragit RS PO	18.50	3.33	73.50
HPMC (1:19)	0.97	0.18	98.36
HPMC (1:9)	1.68	0.40	97.53
Kollicoat SR 30D	9.47	1.09	86.05
Kollidon SR	8.42	0.75	88.02
PVA	1.82	1.03	96.62
PVP	7.11	0.29	90.77
キシリトール(参照) ³	4.37	0.51	92.77

【 0 1 2 5】

【表 2 2】

表 1 5 :

ポリマー性結合剤	要約名 (Compendial Name)	商品名	供給業者
EC 10 cP	エチルセルロース USP	Ethocel Std 10	Dow
Eudragit L	メタクリル酸コポリマー、 タイプ A NF	Eudragit L	Evonik
Eudragit NE 30D	ポリアクリレート分散物 30%	Eudragit NE 30D	Evonik
Eudragit RS 30D	アンモニオメタクリレートコポリマー分散物 タイプ B	Eudragit RS 30D	Evonik
Eudragit RS PO	アンモニオメタクリレートコポリマー タイプ B NF	Eudragit RS PO	Evonik
HPMC (1:19)	ヒプロメロース USP	Methocel E5	Dow
HPMC (1:9)	ヒプロメロース USP	Methocel E5	Dow
Kollicoat SR 30D	ポリビニルアセテート 分散物 USP	Kollicoat SR 30D	BASF
Kollidon SR	ポリビニルアセテート/ ポリビニルピロリドン	Kollidon SR	BASF
PVA	ポリビニルアルコール USP	Mowiol 4-88	Polysciences
PVP	ポビドン USP	Kollidon 30	BASF
キシリトール	キシリトール USP	Xylisorb 90	Roquette

【0 1 2 6】

c) 結果

試料を記述したように 40℃/75% R. H. で 12 週間保管した際に重要な SPM 7605 および SPM 7675 分解物 (degradants) に関して観察されたレベルにより判断すると、分析したポリマー性結合剤試料の中でフェソテロジンおよび HPMC の試料 (1:19 または 1:9 重量%のどちらの比率においても) のみが許容できる化学的安定性を提供したことは、表 14 から疑う余地なく明らかである。

【0 1 2 7】

実施例 12

ラクトース粒子上に 1:19 または 1:9 重量%のフェソテロジン水素フマレート:HPMC (ヒプロメロース) の固体分子分散物を含有する錠剤の、商業的なキシリトールに基づく錠剤に対する比較した化学的安定性

a) 試料の調製

ラクトース上に 1:19 または 1:9 の HPMC 分散物を含有する錠剤を、実施例 10 の工程 (a)、(b) および (c) で記述したように調製した。

【0 1 2 8】

b) 安定性データ

ラクトース上の HPMC 分散物中のフェソテロジン水素フマレートの試料中の分解産物 SPM 7605 および SPM 7675 (実施例 8 の化学構造を参照) の決定のために用い

られた分析方法論は、実施例 9 で記述した分析方法論と類似しており、HPLC の条件に対して表 16 で記述したように少しの修正を行った。

【0129】

【表 23】

表 16 :

移動相 A (MPA)	0.1 %トリフルオロ酢酸 (水溶液)					
移動相 B (MPB)	0.1%トリフルオロ酢酸(遠紫外アセトニトリル)					
検出器	220 nmにおけるUV吸光度					
注入体積	試験	75 μ L				
カラムの温度	35°C					
オートサンプラーの温度	10°C					
流速	1.2 mL/分					
運転時間	45 分間					
溶離方式	勾配					
	時間 (分)	0.0	39	39.1	41.0	45.0
	MPA (%)	74	74	50	50	74
	MPB (%)	26	26	50	50	26
カラムの固定相	Spheribond CN 5 μ mまたはWaters Spherisorb CN 5 μ m または均等物					

10

【0130】

ラクトース上に1:19または1:9のHPMC分散物を含有する錠剤の、商業的なキシリトールに基づく錠剤(8mg強度)に対する比較した安定性を、意図的に選択された、ストレスをかけた(高温)、60°C/30%RH、50°C/50%RHおよび50°C/30%RHの貯蔵条件で10日間の試料の貯蔵により評価した。結果を表17、18および19で要約する。

20

【0131】

【表 24】

表 17. ストレスをかけた条件で保管された、フェソテロジン水素フマレートの商業的なキシリトールに基づく8mgの錠剤の安定性

条件		最初	60°C/30%RH	50°C/50%RH	50°C/30%RH		
分解産物		結果					
時点		最初	3d	5d	5d	10d	10d
	SPM 7605 %	0.33	1.40	1.98	3.37	7.28	1.59
	SPM 7675 %	0.17	0.49	0.67	0.74	1.35	0.51
	合計%	0.93	2.7	4.2	5.2	12.4	3.0

30

【0132】

40

【表 2 5】

表 1 8. ストレスをかけた条件で保管された、ラクトース粒子上に 1 : 9 重量%のフェソテロジン水素フマレート : HPMC を含有する錠剤の安定性

条件		最初	60°C/30%RH	50°C/50%RH	50°C/30%RH		
分解産物		結果					
時点		最初	3d	5d	5d	10d	10d
	SPM 7605 %	0.22	1.22	1.69	1.45	2.37	1.48
	SPM 7675 %	0.10	0.26	0.35	0.29	0.29	0.34
	合計 %	1.2	2.3	5.1	4.3	4.3	4.1

10

【0 1 3 3】

【表 2 6】

表 1 9. ストレスをかけた条件で保管された、ラクトース粒子上に 1 : 1 9 重量%のフェソテロジン水素フマレート : HPMC を含有する錠剤の安定性

条件		最初	60°C/30%RH	50°C/50%RH	50°C/30%RH		
分解産物		結果					
時点		最初	3d	5d	5d	10d	10d
	SPM 7605 %	0.16%	0.66	0.92	0.77	1.28	0.82
	SPM 7675 %	0.12%	0.15	0.18	0.14	0.19	0.15
	合計 %	1.4%	2.1	2.1	1.7	2.4	3.0

20

【0 1 3 4】

ラクトース上に 1 : 9 または 1 : 1 9 重量%のフェソテロジン水素フマレート : HPMC を含有する錠剤中の SPM 7 6 0 5 および SPM 7 6 7 5 のレベルが、商業的なキシリトールに基づく錠剤に関して観察されたレベルよりも用いられた 3 種類全ての貯蔵条件の下で低かったのは、表 1 7、1 8 および 1 9 から疑う余地なく明らかである。

30

【0 1 3 5】

分析

1. フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光法による、微結晶性セルロースビーズ上にフェソテロジン水素フマレートおよび HPMC (ヒプロメロース) の固体分子分散物を含む IR および MR ビーズの IR 層の分析

IR および MR ビーズ試料の調製

(a) IR ビーズ (実施例 2 および 3 を参照)

ビーズをメスを用いて半分に切り、その後メスおよびピンセットを用いて IR 層を剥離した。剥離した IR 層をガラススライドの上に、カバーガラスを用いて軽く押し付け、その後分析のためにそれらを減衰全反射 (ATR) ウィンドウに移した。5 個又は 6 個の半分のビーズの IR 層を、1 つのスペクトルの収集のために用いた。

40

【0 1 3 6】

(b) MR ビーズ (実施例 4 および 6 を参照)

ビーズをメスを用いて半分に切り、その後メスおよびピンセットを用いて MR 層を剥離した。次いで IR 層を剥離した。剥離した IR 層をガラススライドの上に、カバーガラスを用いて軽く押し付け、その後分析のためにそれらを ATR ウィンドウに移した。20 % MR コートされたビーズ (実施例 6 参照) に関して、1 個又は 2 個の半分のビーズの IR 層を、1 つのスペクトルの収集のために用いた。10 % MR コートされたビーズ (実施例 4 参照) に関して、5 個の半分のビーズの IR 層を、1 つのスペクトルの収集のために用いた。

50

【0137】

参照用結晶質フェソテロジン水素フマレート

これはUS6858650B1、調製6において記述されている方法により得られた。

参照用非晶質フェソテロジン水素フマレートの調製

結晶質フェソテロジン水素フマレート（上記参照）を、Retsch MM301粉砕機および1.5mL Retschステンレス鋼粉砕チャンバーおよびボールを用いて低温でボールミル処理した。それぞれの粉砕セッションは10分間続き、粉砕速度は30Hzに設定された。内部に試料を有する粉砕チャンバーは、粉砕処理の前に5分間、およびそれぞれのそれに続く粉砕セッションの間、液体窒素で冷却された。試料は合計50分間粉砕処理され、その後試料が非晶質フェソテロジン水素フマレートであることを確認するためにPXRDパターンを収集した。

10

【0138】

FTIR

“DurasampIR”1回反射ATRアクセサリ（セレン化亜鉛基板上のダイヤモンド表面）およびd-TGS KBr検出器を備えたThermoNicolet Nexus FTIR分光計を用いて、赤外スペクトルを得た。 2 cm^{-1} の分解能および512走査の共加算（co-addition）でスペクトルを収集した。Happ-Genzelアポダイゼーションを用いた。ATR FTIRを用いることは、赤外バンドの相対強度が、KBrディスクまたはヌジヨールマル（nujol mull）試料調製を用いる透過FTIRスペクトルにおいて見られる赤外バンドの相対強度と異なる原因となるであろう。ATR FTIRの性質のため、より低い波数におけるバンドはより高い波数におけるバンドよりも強い。

20

【0139】

FTIRデータの処理

スペクトルをThermoNicolet Omnic 6.1aソフトウェア内で吸光度単位に変換した。

【0140】

結果

図2～5a（図2および5aを含む）は、以下のものに関して得られたFTIR ATRスペクトルを示す：

30

- ・結晶質フェソテロジン水素フマレート
- ・非晶質フェソテロジン水素フマレート
- ・フェソテロジン水素フマレートおよびヒプロメロースの固体分子分散物を含むIRビーズのIR層（実施例2または3参照）
- ・フェソテロジン水素フマレートおよびヒプロメロースの固体分子分散物を含む10%MRビーズのIR層（実施例4参照）
- ・フェソテロジン水素フマレートおよびヒプロメロースの固体分子分散物を含む20%MRビーズのIR層（実施例6参照）

結果は以下のことを示す：

・IRおよびMRビーズのIR層の分析により得られた赤外ピーク周波数位置および強度を評価すると、結晶質フェソテロジン水素フマレートに関して見られるピークならびに非晶質フェソテロジン水素フマレートに関して見られるピークと重なるピークが存在し、そして異なる周波数位置および強度を有するピークが存在し、それはIRおよびMRビーズのIR層、非晶質フェソテロジンフマレートおよび結晶質フェソテロジン水素フマレートを特性付けるために用いることができる。

40

【0141】

・IRおよびMRビーズのIR層の試料から得られたスペクトルにおいて、結晶質フェソテロジン水素フマレートおよび非晶質フェソテロジン水素フマレートの試料から得られたスペクトルにおいて観察された、より強い特徴的なピークの一部が存在しない。

【0142】

50

・ I RおよびMRビーズの I R層の試料から得られたスペクトル中のピークの相対強度には、結晶質フェソテロジン水素フマレートおよび非晶質フェソテロジン水素フマレートの試料から得られたスペクトル中のピークと比較して、明らかな変化が存在する。

【0143】

理論により束縛されるわけではないが、観察されたこれらのピーク周波数位置および強度の変化は、I RおよびMRビーズの I R層中でフェソテロジン水素フマレートの H P M C ポリマー性結合剤との明らかな相互作用が存在することを示していると信じられる。これらの作用は、Konno and Taylor, J.Pharm.Sci (2006) 95, 12, 2692-2705により記述された作用と類似している。これらの作用は、分析された I RおよびMRビーズの I R層における H P M C ポリマー性結合剤中のフェソテロジン水素フマレートの固体分子分散物の存在により引き起こされていると信じられる。言い換えれば、H P M C ポリマー性結合剤中のフェソテロジン水素フマレートの非晶質分子クラスターも結晶も、分析された I RおよびMRビーズの I R層中で検出することができなかったと信じられる。

【0144】

2. フーリエ変換赤外 (F T I R) 分光法による、ラクトース粒子上にフェソテロジン水素フマレートおよび H P M C (ヒプロメロース) の固体分子分散物を含む I R 顆粒の分析

I R 顆粒は実施例 10 a および 10 b で記述したように調製された。

【0145】

試料の調製

試料の調製は行わなかった。試料を A T R 結晶の上に置き、圧力をかけた。

F T I R

“ D u r a s a m p l I R ” 1 回反射 A T R (減衰全反射) アクセサリー (セレン化亜鉛基板上のダイヤモンド表面) および d - T G S K B r 検出器を備えた T h e r m o N i c o l e t N e x u s F T I R 分光計を用いて、赤外スペクトルを得た。結晶質および非晶質フェソテロジン水素フマレート、H P M C (M e t h o c e l E 5 L V) およびラクトース (P h a r m a t o s e - 商標) に関する参照スペクトルを、以下の実験設定を用いて収集した：

【0146】

【表 27】

試料	走査数	分解能 (cm ⁻¹)
結晶質フェソテロジン水素フマレート	128	4
非晶質フェソテロジン水素フマレート	256	4
HPMC (Methocel E5LV)	128	4
ラクトース (Pharmatose 110メッシュ)	64	4

【0147】

ラクトース粒子上に 1 : 9 重量%のフェソテロジン水素フマレート / H P M C の固体分子分散物を含有する試料に関して、4 c m ⁻¹ の分解能および 5 1 2 走査の共加算でスペクトルを収集した。

【0148】

ラクトース粒子上に 1 : 1 9 重量%のフェソテロジン水素フマレート / H P M C の固体分子分散物を含有する試料に関して、8 c m ⁻¹ の分解能および 5 1 2 走査の共加算でスペクトルを収集した。

H a p p - G e n z e l アポダイゼーションを用いた。A T R F T - I R を用いることは、赤外バンドの相対強度が、K B r ディスクまたはヌジョールマル試料調製を用いる透

過 F T - I R スペクトルにおいて見られる赤外バントの相対強度と異なる原因となるであろう。A T R F T - I R の性質のため、より低い波数におけるバンドはより高い波数におけるバンドよりも強い。

【0149】

得られた F T I R スペクトルを、図 6、6 a、6 b、7、7 a、8 および 8 a に示す。

F T I R データの処理

スペクトルを T h e r m o N i c o l e t O m n i c 6 . 1 a ソフトウェア内で吸光度単位に変換し、. s p c ファイルとして保存した。次いでそのスペクトルを G r a m s / A I 8 . 0 で開き、ここで、 $1792\text{ cm}^{-1} \sim 1521\text{ cm}^{-1}$ の領域中の 4 個のピークを用いてピークの当てはめ (f i t) を、その当てはめに関してガウス/ローレンツピーク形の混合および 50 回反復を用いて行った。

10

【0150】

母材中に非晶質または結晶質領域の物理的混合ではなく固体分子分散物が存在することに関する証拠

ラクトース粒子上にフェソテロジン水素フマレート/H P M C の固体分散物を含有する試料に関する赤外のピークの位置を評価すると、結晶質フェソテロジン水素フマレートに関するピークと同様に非晶質フェソテロジン水素フマレートに関するピークと重なるピークが存在する。

【0151】

しかし、分析したラクトース粒子上のフェソテロジン水素フマレート/H P M C の試料に関するスペクトルにおいて、非晶質および結晶質フェソテロジン水素フマレート試料に関して見られるより強い特徴的なピークの一部分が存在しないこと、ならびに非晶質および結晶質フェソテロジン水素フマレート試料と比較した相対強度およびシフトの明らかな変化は、ラクトース粒子上のフェソテロジン水素フマレート/H P M C の試料中でフェソテロジン水素フマレートの H P M C 母材との明らかな相互作用が存在すると結論付けることを可能にする。この相互作用は、Konno and Taylor, J.Pharm.Sci 95, 12, 2692-2705 (2006) により文献中で記述されたような、特定の官能基の赤外周波数の典型的なシフトを引き起こす。従って、我々は、フェソテロジン水素フマレートはラクトース粒子上のフェソテロジン水素フマレート/H P M C の試料中に固体分子分散物として存在すると結論付けることができる。

20

30

【0152】

3. ラクトース粒子上にフェソテロジン水素フマレートおよび P V A またはメタクリル酸メチル (E u d r a g i t) のどちらかを含む I R 顆粒の、フーリエ変換赤外 (F T I R) 分光法および P X R D による分析

P X R D

実施例 11 におけるように調製された、ラクトース粒子上のフェソテロジン水素フマレートおよび P V A またはメタクリル酸メチル (E u d r a g i t N E 30D または E u d r a g i t R S P O) のどちらかの試料に関して、毛細管 P X R D データを収集した。

【0153】

P X R D データは、毛細管ステージ、シーターシータ角度計、K A - 1 (C u) 一次モノクロメーターおよび B r a u n 位置検知型検出器 (position sensitive detector) を備えた B r u k e r - A X S L t d D 8 A d v a n c e 粉末 X 線回折計を用いて収集した。試料を 1.0 または 1.5 mm 石英キャピラリー中にマウントした。試料を回転させ、一方で 40 k V / 40 m A で操作した X 線管で銅 K - アルファ 1 X 線 (波長 = 1.5406 オングストローム) を照射した。2 ~ 55 ° の 2 シータ範囲にわたって 0.011 ° の段階あたり 6 秒のカウントに設定された、連続モードで動く角度計で分析を行った。

40

【0154】

収集されたパターンは、試料中の結晶質フェソテロジン水素フマレートに関する証拠を

50

示していない。PXRDはこれらの試料中のAPI濃度レベル（約5% w/w%）の結晶質フェソテロジン水素フマレートを検出することができると考えられ、従って、分析された試料は結晶質フェソテロジン水素フマレートを含有していなかったと結論付けられる。

【0155】

FTIR

ラクトース粒子上のフェソテロジン水素フマレートおよびPVAまたはメタクリル酸メチル（Eudragit）のどちらかの上記の試料に関して、フェソテロジン水素フマレートが非晶質状態または用いたポリマー性結合剤との固体分子分散物としてのどちらで存在するかを決定するための試みにおいて、FTIR ATR分析を行った。

10

【0156】

特徴的なフェソテロジン水素フマレートの官能基についての重要な情報が得られるスペクトルの領域は、 $1800 \sim 1500 \text{ cm}^{-1}$ にわたる。

残念ながら、メタクリル酸メチル（Eudragit）自体が 1724 cm^{-1} の辺りに非常に強いピークを示し、それがいくつかの特徴的なフェソテロジン水素フマレートのピークを覆い隠し、 1581 cm^{-1} の辺りにただ1つの観察可能な特徴的なフェソテロジン水素フマレートのピークを残す。残念ながら、このピークは単独では、ラクトース粒子上のフェソテロジン水素フマレートおよびメタクリル酸メチル（Eudragit）の試料中の非晶質状態のフェソテロジン水素フマレートの存在を固体分子分散物中のフェソテロジン水素フマレートの存在と識別するのに有効ではない。

20

【0157】

ラクトース粒子上のフェソテロジン水素フマレートおよびPVAの試料に関して、FTIR ATR分析は、 $1731 \sim 1568 \text{ cm}^{-1}$ にわたる支配的なPVAのピークが存在し、フェソテロジン水素フマレートに特徴的なピークを評価するための、ならびにラクトース粒子上のフェソテロジン水素フマレートおよびPVAの試料における非晶質状態のフェソテロジン水素フマレートの存在を固体分子分散物中のフェソテロジン水素フマレートの存在と識別するための空いた領域を残さないことを示した。

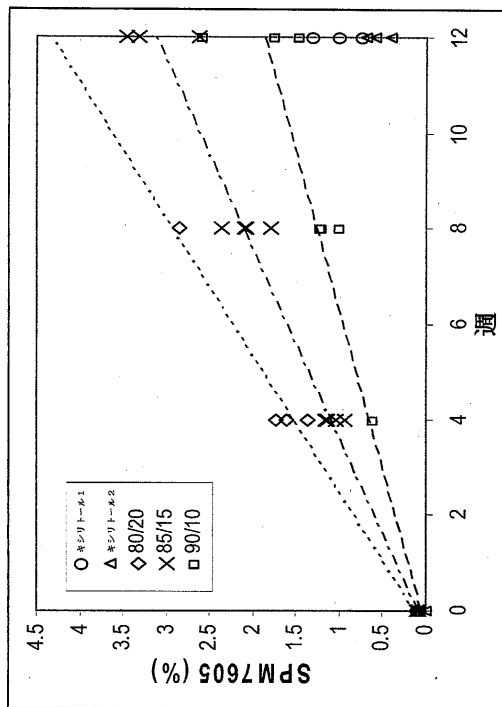
【0158】

要するに、最高の努力を用いたにも関わらず、ラクトース粒子上のフェソテロジン水素フマレートおよびPVAまたはメタクリル酸メチル（Eudragit）の試料が非晶質状態のフェソテロジン水素フマレートまたは固体分子分散物中のフェソテロジン水素フマレートを含有していたのかどうかを決定することができなかった。

30

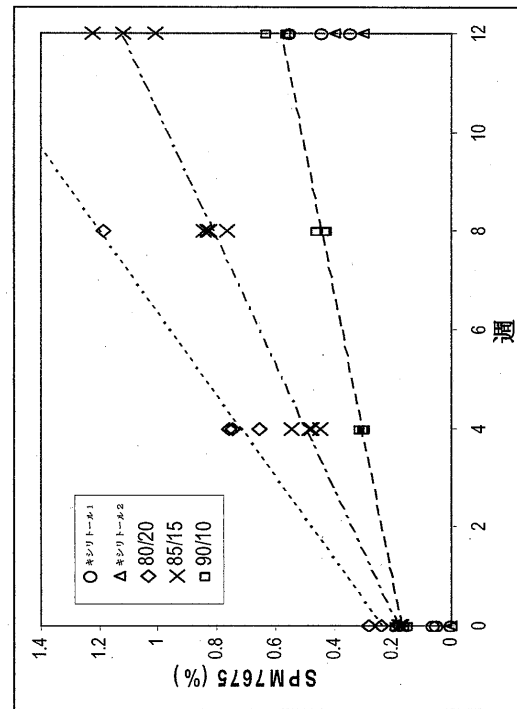
【図 1 - 1】

図 1 (a)



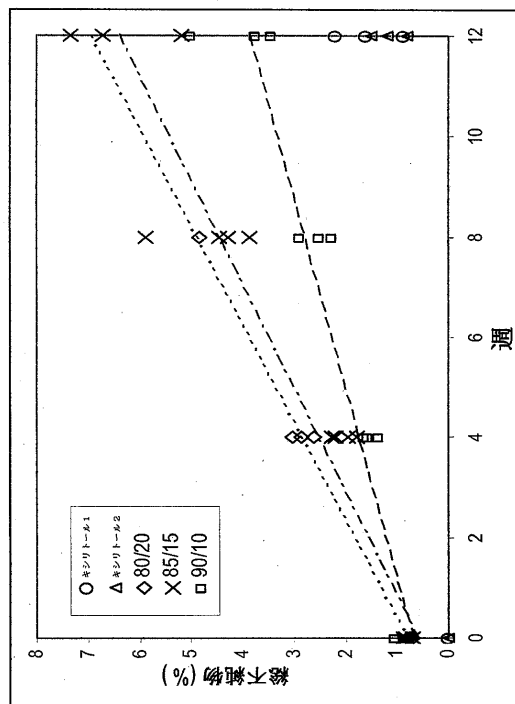
【図 1 - 2】

図 1 (b)



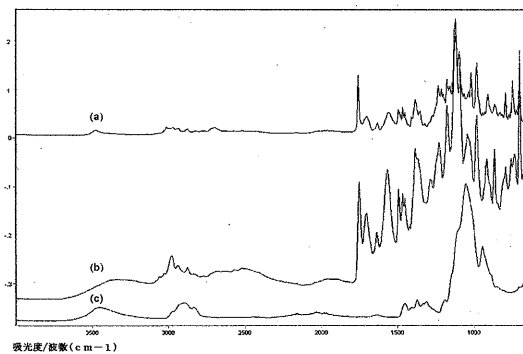
【図 1 - 3】

図 1 (c)



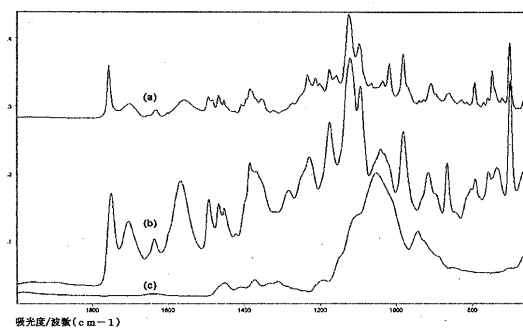
【図 2 - 1】

図 2



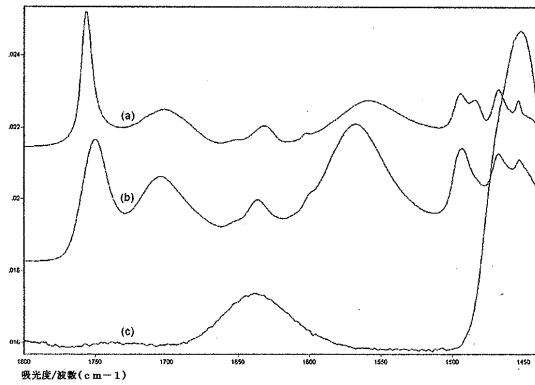
【図 2 - 2】

図 2 a - 図 2 の指紋領域



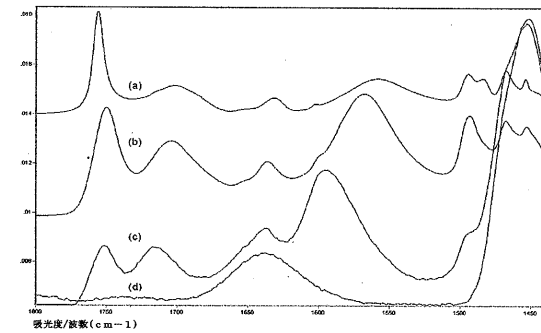
【図 2 - 3】

図 2 b - 図 2 および 2 (a) からの評価のための領域



【図 3 - 1】

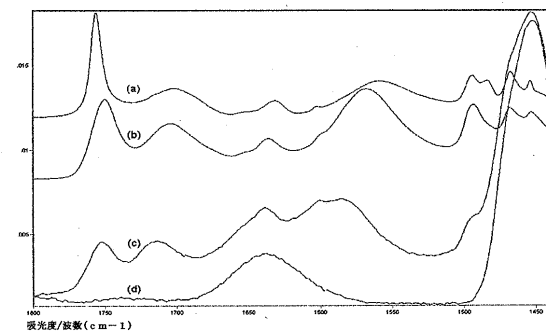
図 3



- (a) 結晶質フェンテロジン水素フマルレート
(b) 非晶質フェンテロジン水素フマルレート
(c) IR ビーズからの IR 層
(d) HPMC-ヒプロメロース-Methocel E5 LV

【図 4 - 1】

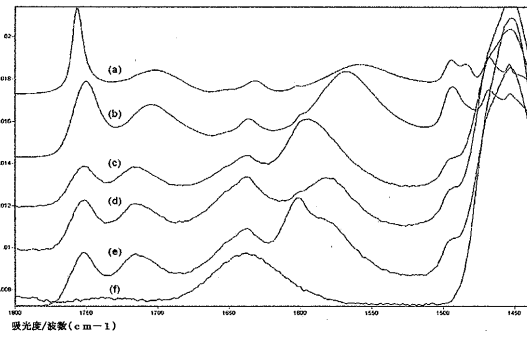
図 4



- (a) 結晶質フェンテロジン水素フマルレート
(b) 非晶質フェンテロジン水素フマルレート
(c) 10%MR ビーズからの IR 層
(d) HPMC-ヒプロメロース-Methocel E5 LV

【図 3 - 2】

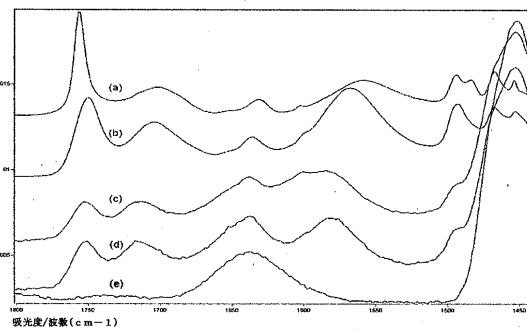
図 3 a



- (a) 結晶質フェンテロジン水素フマルレート
(b) 非晶質フェンテロジン水素フマルレート
(c) (d) および (e) IR ビーズからの IR 層 (試料の多様性を示す 3 つの異なる試料)
(f) HPMC-ヒプロメロース-Methocel E5 LV

【図 4 - 2】

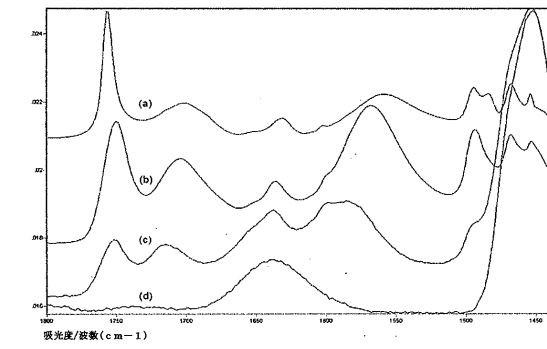
図 4 a



- (a) 結晶質フェンテロジン水素フマルレート
(b) 非晶質フェンテロジン水素フマルレート
(c) および (d) 10%MR ビーズからの IR 層 (試料の多様性を示す 2 つの異なる試料)
(e) HPMC-ヒプロメロース-Methocel E5 LV

【図 5 - 1】

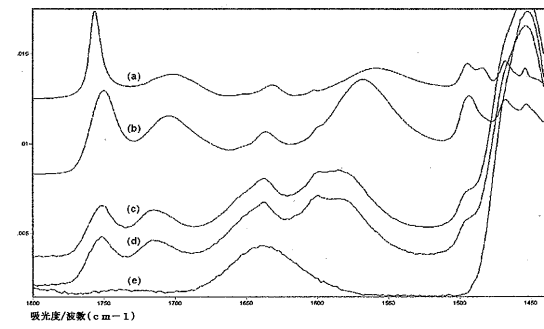
図 5



- (a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート
 (b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート
 (c) 20%MR ビーズからのIR層
 (d) HPMC-ヒプロメロース-Methocel E5 LV

【図 5 - 2】

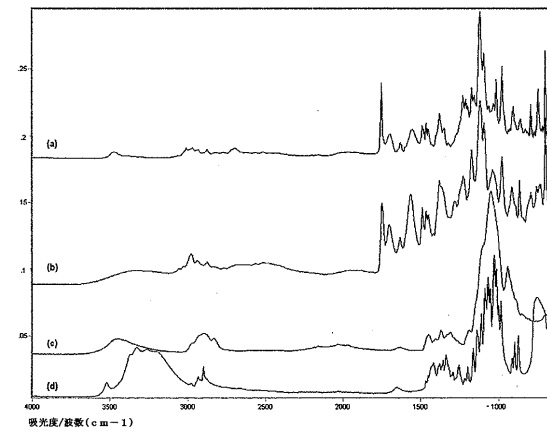
図 5 a



- (a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート
 (b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート
 (c) および (d) 20%MR ビーズからのIR層 (試料の多様性を示す2つの異なる試料)
 (e) HPMC-ヒプロメロース-Methocel E5 LV

【図 6 - 1】

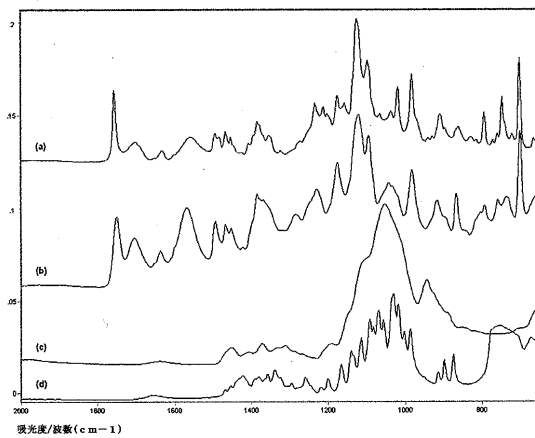
図 6



- (a) 結晶質フェソテロジン水素フマレート
 (b) 非晶質フェソテロジン水素フマレート
 (c) HPMC-ヒプロメロース (Methocel E5 LV)
 (d) ラクトース (Pharmatose 110メッシュ)

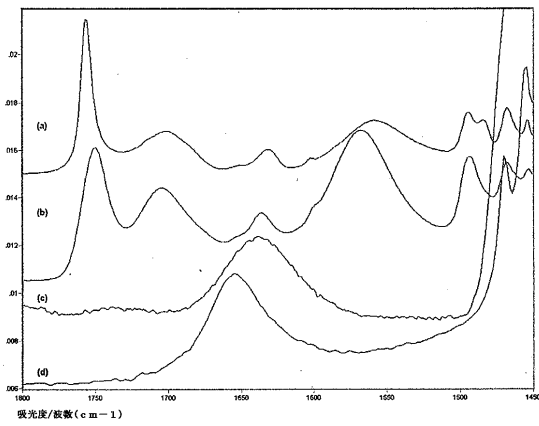
【図 6 - 2】

図 6 a - 図 6 の指紋領域



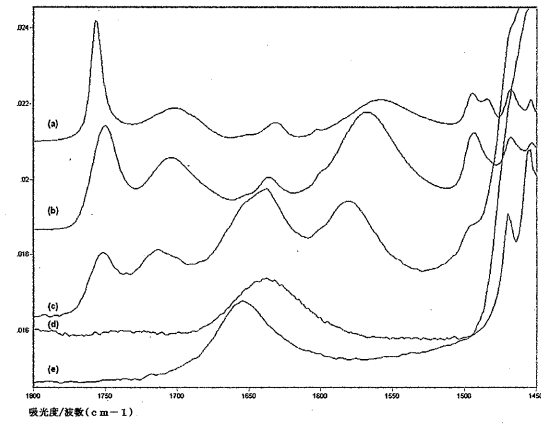
【図 6 - 3】

図 6 b - 図 6 a および 6 a における評価のための領域



【図 7 - 1】

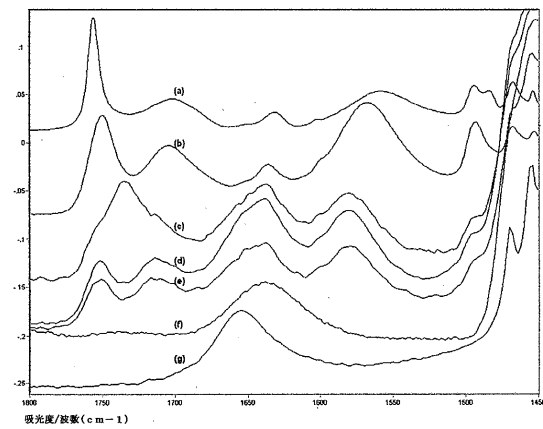
図 7



- (a) 結晶質フェンテロジン水素フマレート
 (b) 非晶質フェンテロジン水素フマレート
 (c) ラクトース粒子上の 1 : 9 重量%のフェンテロジン水素フマレート/HPMC
 (d) HPMC-ヒプロメロース (Methocel E5 LV)
 (e) ラクトース (Pharmatose 110メッシュ)

【図 7 - 2】

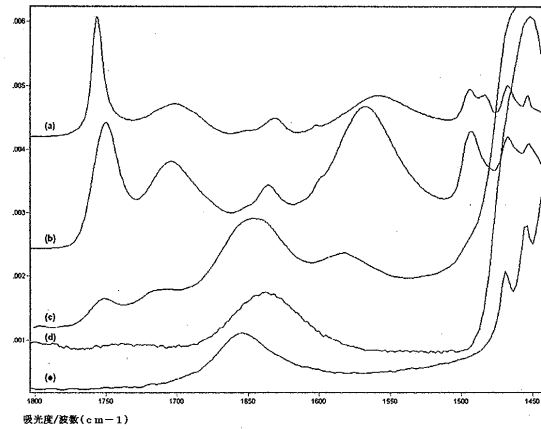
図 7 a



- (a) 結晶質フェンテロジン水素フマレート
 (b) 非晶質フェンテロジン水素フマレート
 (c) ラクトース粒子上の 1 : 9 重量%のフェンテロジン水素フマレート/HPMC (試料の多様性を示す 3 つの異なる試料)
 (d) および (e) ラクトース粒子上の 1 : 9 重量%のフェンテロジン水素フマレート/HPMC
 (f) HPMC-ヒプロメロース (Methocel E5 LV)
 (g) ラクトース (Pharmatose 110メッシュ)

【図 8 - 1】

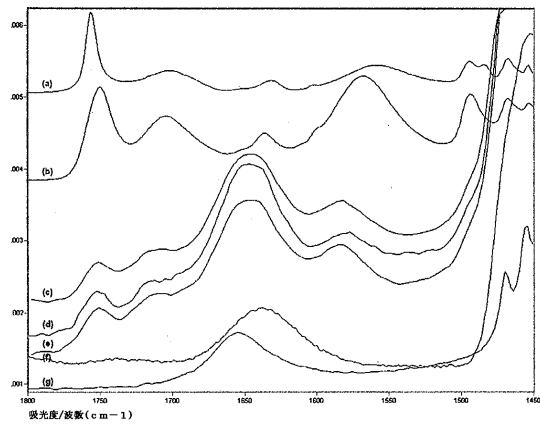
図 8



- (a) 結晶質フェンテロジン水素フマレート
 (b) 非晶質フェンテロジン水素フマレート
 (c) ラクトース粒子上の 1 : 9 重量%のフェンテロジン水素フマレート/HPMC
 (d) HPMC-ヒプロメロース (Methocel E5 LV)
 (e) ラクトース (Pharmatose 110メッシュ)

【図 8 - 2】

図 8 a



- (a) 結晶質フェソテロジン水素フマルレート
 (b) 非晶質フェソテロジン水素フマルレート
 (c) (d) および (e) ラクトース粒子上の1:19重量%のフェソテロジン水素フマルレート/HPMC (試料の多様性を示す3つの異なる試料)
 (f) HPMC-ヒドロメロース (Methocel E5 LV)
 (g) ラクトース (Pharmatose 110メッシュ)

フロントページの続き

- (74)代理人 100107386
弁理士 泉谷 玲子
- (72)発明者 ローラント・ボドマイヤー
ドイツ国 14195 ベルリン, カイザースヴェルター・シュトラッセ 16-18, フライエ
・ユニヴェルズィテート・ベルリン
- (72)発明者 アラン・フランシス・カーモディ
イギリス国 シーダブリュー12 1エルワイ, コングルトン, ギャロウェイ・グリーン 29
- (72)発明者 メスット・シパー
ドイツ国 14195 ベルリン, カイザースヴェルター・シュトラッセ 16-18, フライエ
・ユニヴェルズィテート・ベルリン
- (72)発明者 アンネ・テレーズ・グスターフ・デ パエペ
イギリス国 シーティ13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲイト・ロード, ファイザー
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント
- (72)発明者 ニール・フィーダー
イギリス国 シーティ13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲイト・ロード, ファイザー
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント
- (72)発明者 ジョン・マーク・ハイムリック
イギリス国 シーティ13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲイト・ロード, ファイザー
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント
- (72)発明者 マルティーン・コルバー
ドイツ国 14195 ベルリン, カイザースヴェルター・シュトラッセ 16-18, フライエ
・ユニヴェルズィテート・ベルリン
- (72)発明者 マティアス・ヴァルター
イギリス国 シーティ13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲイト・ロード, ファイザー
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント

合議体

審判長 蔵野 雅昭

審判官 村上 騎見高

審判官 渕野 留香

- (56)参考文献 特表2009-539802号公報(JP, A)
特表2008-521878号公報(JP, A)
特表2010-519312号公報(JP, A)
特表2005-501820号公報(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/327

A61K9/00-9/27

A61K47/00-47/48

B I O S I S / W P I D S / M E D L I N E / E M B A S E / C A p l u s / R E G I S T R Y
(STN)

J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 / J S T P l u s (J D r e a m 3)