

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5831449号
(P5831449)

(45) 発行日 平成27年12月9日 (2015. 12. 9)

(24) 登録日 平成27年11月6日 (2015. 11. 6)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/4725	(2006. 01)	A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	9/10	(2006. 01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	47/30	(2006. 01)	A 6 1 K	47/30
A 6 1 K	47/32	(2006. 01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 P	1/00	(2006. 01)	A 6 1 P	1/00

請求項の数 9 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-515902 (P2012-515902)
 (86) (22) 出願日 平成23年5月18日 (2011. 5. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2011/061376
 (87) 国際公開番号 W02011/145642
 (87) 国際公開日 平成23年11月24日 (2011. 11. 24)
 審査請求日 平成26年2月19日 (2014. 2. 19)
 (31) 優先権主張番号 61/346, 311
 (32) 優先日 平成22年5月19日 (2010. 5. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎
 (74) 代理人 100098501
 弁理士 森田 拓
 (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】 ソリフェナシン含有医薬組成物

(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とイオン交換樹脂との複合体、およびアクリル酸系ポリマーを含有し、pHが5以上9以下である、懸濁液用、または溶媒に再懸濁するときpHが5以上9以下である、用時懸濁製剤用の、経口投与用速放性医薬組成物。

【請求項 2】

ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩がコハク酸ソリフェナシンである請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

イオン交換樹脂が、陽イオン交換樹脂である請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

陽イオン交換樹脂が、ポラクリリンカリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムおよびポラクリレックスレジン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 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

アクリル酸系ポリマーが、カーボマーホモポリマー Type A、カーボマーホモポリマー Type B、カーボマーホモポリマー Type C、カーボマー 934、カーボマー 934 P、カーボマー 941、およびカーボマー 940 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 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

アクリル酸系ポリマーが、カーボマーホモポリマー Type A またはカーボマーホモポリマー Type B である請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

アクリル酸系ポリマーの配合量が、懸濁液としたときに 0.5 mg/mL 以上 10 mg/mL 以下である、請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

pH が 6 以上 7 以下である請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

医薬組成物が懸濁剤である請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【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を含有してなる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とイオン交換樹脂との複合体、及びアクリル酸系ポリマーを含有してなる、医薬組成物に関するものである。

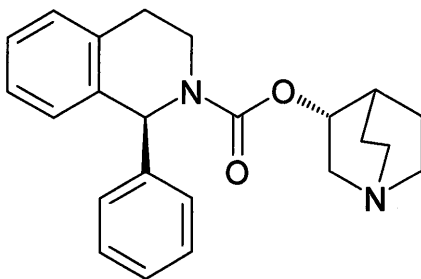
【背景技術】

【0002】

ソリフェナシンは、以下の構造式で示され、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。

20

【化 1】



30

【0003】

ソリフェナシンまたはその塩は、ムスカリン M_3 受容体に対する優れた選択的拮抗作用を有し、神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎等における尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器疾患、過敏性大腸症候群、痙攣性大腸炎及び憩室炎等の消化器疾病の予防又は治療剤として有用であることが報告されている（特許文献 1 参照）。

【0004】

特に、本化合物は、心臓等に存在する M_2 受容体と比較して平滑筋や腺組織等に存在する M_3 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 M_3 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。ソリフェナシンはそのコハク酸塩の形態で、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。

40

【0005】

現在販売されている製剤は経口固形製剤（錠剤）、口腔内崩壊錠であり、患者の服用コンプライアンス等の観点から、例えば液剤等、各種剤形の開発が望まれるが、ソリフェナシンおよびその塩は種々の溶媒に対して非常に高い溶解度および非常に強い苦味・収斂性を有しており、なかでも液剤を開発するためには、苦味・収斂味をマスクする必要があっ

50

た。

例えば、薬物の苦味・収斂味をマスクする液剤化技術としては、例えば、薬物とイオン交換樹脂とから複合体を形成させる技術が知られている（例えば、非特許文献 1、特許文献 2 参照）。しかし、ソリフェナシンの液剤を提供するためにはさらなる改良の必要があった。

なお、アモルファスのソリフェナシンを含有する、安定性の改善された医薬組成物を製造する技術のひとつとして、イオン交換樹脂を配合した固形医薬組成物が開示されている（特許文献 3）。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0006】

【特許文献 1】米国特許第6,017,927号明細書（対応国際公開第96/20194号パンフレット）

【特許文献 2】米国特許第5,811,436号明細書

【特許文献 3】国際公開第2008/128028号パンフレット

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】Dr. Hughes L. 著, 「New uses of ion exchange resin in pharmaceutical formulation」; Rohm and Haas Research laboratories, Spring House, PA, USA. (http://www.rohmdhaas.com/assets/attachments/business/process_chemicals/amberlite_and_duolite_pharmaceutical_grade_resins/New_Uses_of_Ion_Exchange_Resins_in_Pharmaceutical_Formulations.pdfより入手)

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

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とイオン交換樹脂との複合体を含有する医薬組成物に関し、製造中乃至製造後においても良好な均一分散性を有し、また服用時に容器から取り出す際にも、振とうしなくとも、もしくは緩やかな振とうで良好な薬物含量均一性を有し、更に服用時にソリフェナシンの苦味・収斂味を感じさせず服用コンプライアンスが改善された医薬組成物を提供する。

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、ソリフェナシンの苦味・収斂味を低減し、かつ懸濁剤（懸濁状液剤）としたときに振とうしなくとも、もしくは緩やかな振とうで良好な薬物含量均一性を有する、医薬組成物を開発すべく鋭意検討を行った結果、イオン交換樹脂との複合体に特定の高分子を配合し、pHを調整することにより、製造中乃至製造後においても良好な薬物含量均一性を有し、かつ口腔内では薬物が放出せず胃内での薬物放出が良好な製剤が得られることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0010】

すなわち、本発明は、以下の発明に関する：

40

[1] ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩とイオン交換樹脂との複合体、およびアクリル酸系ポリマーを含有する医薬組成物。

[2] ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩がコハク酸ソリフェナシンである [1] に記載の医薬組成物。

[3] イオン交換樹脂が、陽イオン交換樹脂である [1] または [2] に記載の医薬組成物。

[4] 陽イオン交換樹脂が、ポラクリリンカリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムおよびポラクリレックスレジンからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である [3] に記載の医薬組成物。

[5] アクリル酸系ポリマーが、カーボマーホモポリマー Type A、カーボマーホモポリマ

50

ーType B、カーボマーホモポリマーType C、カーボマー934、カーボマー934P、カーボマー941、およびカーボマー940からなる群より選択される1種または2種以上である[1]乃至[4]のいずれかに記載の医薬組成物。

[6] アクリル酸系ポリマーが、カーボマーホモポリマーType AまたはカーボマーホモポリマーType Bである[5]に記載の医薬組成物。

[7] pHが約5以上約9以下である[1]乃至[6]のいずれかに記載の医薬組成物。

[8] pHが約6以上約7以下である[7]に記載の医薬組成物。

[9] 医薬組成物が懸濁剤である[1]乃至[8]のいずれかに記載の医薬組成物。

[10] 懸濁剤が経口投与用製剤である[9]に記載の医薬組成物。

【発明の効果】

10

【0011】

本発明は、ソリフェナシンまたは製薬学的に許容される塩とイオン交換樹脂との複合体にアクリル酸系ポリマーを配合することにより、懸濁液中で複合粒子を均一に分散させることができる。分散安定性の向上により、製造時には、濃度のバラつきなくボトルへ充填することが容易となり、製造性の向上、製造設備の簡略化という効果を有し、また、投与時には、振とうせずともまたは緩やかな振とうで懸濁液を均一にでき、投与量の正確性及び簡便性が向上するという効果を有する。また本発明は、アクリル酸系ポリマーが酸性条件下ではゲルを形成しないため、胃内でイオン交換樹脂からの薬物放出を阻害せず、生体内で薬物吸収の遅延・阻害を起こさないという効果を有する。

【発明を実施するための形態】

20

【0012】

以下、本発明の医薬組成物を説明する。

本明細書において、「均一に分散する」とは、例えば、製造時に濃度のバラつきなくボトルへ充填できること、他の態様として、ボトルに充填した懸濁剤（懸濁状液剤）を振とうした後、良好な薬物含量均一性を有すること、更なる態様として、ボトルに充填した懸濁剤（懸濁状液剤）を1時間静置後も、目視にて沈降が見られないことと規定する。

【0013】

本明細書において、「分散安定性が向上する」とは、ボトルに充填した懸濁剤（懸濁状液剤）中の薬物濃度を100%とした時、1週間静置後のボトル内の薬液上部の濃度が、例えば50%以上であること、他の態様として70%以上であること、更なる態様として、90%以上であることと規定する。

30

【0014】

本明細書において、「速やかに放出する」とは、例えば、胃内でイオン交換樹脂からの薬物放出を阻害せず、生体内で薬物吸収の遅延・阻害を起こさないこと、他の態様として、0.1N塩酸を溶出液として米国薬局方に記載の方法で溶出試験を行った時、15分で薬物が85%以上放出すると規定する。

【0015】

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としては、国際公開第96/20194号パンフレットに記載された製法により、或いはそれに準じて製造することにより容易に入手可能である。

40

【0016】

ソリフェナシンは広範囲の無機及び有機の酸と製薬学的に許容しうる塩を形成しうる。このような塩も本発明の一部をなす。例えば、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等が挙げられる。他の態様として、コハク酸塩が挙げられる。これらの塩は常法により製造できる。

【0017】

本発明の医薬組成物の投与量は、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応じて適宜決定される。コハク酸ソリフェナシンでは、通常経口投

50

与の場合成人一人当たり有効成分0.01mg/kg乃至100mg/kg/日程度であり、これを1日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乃至10mg/kgの範囲で1日に1回ないし複数回投与される。

【0018】

ソリフェナシンの配合量は、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85重量%以下であり、他の態様として80重量%以下であり、更なる態様として50重量%以下であり、更に他の態様として10重量%以下である。また、懸濁剤（懸濁状液剤）におけるソリフェナシン濃度としては、例えば約0.1mg/mL以上約10mg/mL以下であり、他の態様として約0.2mg/mL以上約5mg/mL以下であり、更なる態様としては約0.2mg/mL以上約4mg/mL以下であり、更に他の態様として約0.5mg/mL以上約2mg/mL以下である。または、約0.3mg/mL以上約2mg/mL以下である。

10

【0019】

イオン交換樹脂は、ソリフェナシンと複合体を形成することにより、ソリフェナシンの有する苦味・収斂味を低減し、製薬学的に許容され得る医薬組成物を製造するものであれば特に制限されない。具体的には、例えば、製薬学的に許容される陽イオン交換樹脂または陰イオン交換樹脂が挙げられる。他の態様としては、陽イオン交換樹脂が挙げられる。陽イオン交換樹脂としては、例えば、メタクリル酸とジビニルベンゼンの架橋ポリマー（メタクリル酸のカルボン酸官能基とカリウムが弱酸性の塩を形成）（製品名：Amberlite（登録商標）IRP88、Dow Chemical Company社；polacrilin potassium NF（ポラクリリンカリウム））、スチレンスルホン酸とジビニルベンゼンの架橋ポリマー（スチレンスルホン酸のスルホン酸基とナトリウムが強酸性の塩を形成）（製品名：Amberlite（登録商標）IRP69、Dow Chemical Company社；Sodium polystyrene sulfonate USP（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム））、メタクリル酸とジビニルベンゼンの架橋ポリマー（製品名：Amberlite（登録商標）IRP64、Dow Chemical Company社；Polacrillex Resin（ポラクリレックスレジン））等が挙げられる。更に他の態様として、Amberlite（登録商標）IRP88が挙げられる。イオン交換樹脂または陽イオン交換樹脂は、1種または2種以上適宜・適量組合せて使用することができる。

20

【0020】

イオン交換樹脂の配合量は、ソリフェナシンと複合体を形成することにより、ソリフェナシンの有する苦味・収斂味を低減し、製薬学的に許容され得る医薬組成物を製造する量であれば特に制限されない。具体的には、例えば、約0.1mg/mL以上約50mg/mL以下が挙げられ、他の態様としては約0.2mg/mL以上約25mg/mL以下が挙げられ、更なる態様としては約0.5mg/mL以上約4mg/mL以下が挙げられる。また、ソリフェナシンとイオン交換樹脂の配合比率としては重量比で、約1：0.2乃至約1：10が挙げられ、他の態様としては約1：0.5乃至約1：5、更なる態様としては約1：1乃至約1：3、更に他の態様としては約1：1乃至約1：2が挙げられる。

30

【0021】

アクリル酸系ポリマーは、製薬学的に許容され、アルカリ剤で中和することにより粘度が増加するものであれば特に制限されない。具体的には、例えば、Lubrizol社より市販されている、カーボポール（Carbopol）71G、971P、974P、980、981、5984、ETD2020、Ultr ez10、934、934P、940、941、1342等やペムラン（Pemulen）TR-1、TR-2等、住友精化社から市販されているアクベック（AQUPEC）HV-501、HV501E、HV-501ER、HV-504、HV-504E、HV-505、HV-505E、HV-505ED等、和光純薬から市販されているハイビスワコー103、104、105等が挙げられる。他の態様として、カーボポール（Carbopol）974P、934、934P、971P、941、940、910等が挙げられ、更に他の態様として、カーボポール（Carbopol）974P（USP/NFモノグラフ中のカーボマーホモポリマー（Carbomer Homopolymer）Type B）、971P（USP/NFモノグラフ中のカーボマーホモポリマー（Carbomer Homopolymer）Type A）が挙げられる。アクリル酸系ポリマーは1種又は2種以上を適宜適量組合わせて使用することができる。

40

【0022】

50

アクリル酸系ポリマーの配合量は、懸濁液中において薬物・イオン交換樹脂複合体の沈降が低減される量であれば特に制限されない。具体的には、例えば、薬物やイオン交換樹脂の量、ポリマーの種類、アルカリ剤の量、pH等により適宜決定されることになるが、例えば、一態様としては約0.5mg/mL以上約10mg/mL以下であり、他の態様としては約1mg/mL以上約5mg/mL以上であり、更なる態様としては約1.5mg/mL以上約3mg/mL以下であり、更に他の態様として約2mg/mL以上約3mg/mL以下が挙げられる。

【0023】

アクリル酸系ポリマーには、アルカリ剤及び/又はpH調整剤を適宜・適量配合することにより、アクリル酸系ポリマーの粘度を調整し、本発明の医薬組成物（懸濁剤、懸濁状液剤）の粘性を調整することができる。

10

【0024】

アクリル酸系ポリマーを中和しゲル化するアルカリ剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基、トリエタノールアミン、L-アルギニン、トロメタミン、アミノメチルプロパノール、テトラヒドロキシプロピルエチレンジアミン等の有機塩基が挙げられる。アルカリ剤は、1種又は2種以上適宜・適量使用することができる。

【0025】

pH調整剤としては、アルカリ剤に加え、例えば、クエン酸、酢酸、塩酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、リン酸、ホウ酸、フマル酸、アスコルビン酸、グルタミン酸等の酸が挙げられる。

20

適当なpHとしては、アクリル酸系ポリマーが膨潤し粘度が上昇する領域であれば特に制限されない。具体的には、例えばpH約5以上pH約9以下であり、他の態様としてはpH約5以上約8以下、更なる態様としてpH約6以上pH約7以下、更に他の態様としてはpH約6.0以上pH約6.9以下が挙げられる。なお、後述する試験例1で示すように、pH約5以上pH約9以下では、ソリフェナシンとイオン交換樹脂が十分に複合体を形成するpH領域であることから、懸濁液中でソリフェナシンの苦味・収斂味をマスキングすることが可能となる領域である。

【0026】

懸濁剤（懸濁状液剤）の適当な粘度としては、例えば、薬物とイオン交換樹脂との複合体が均一に分散し、分散安定性が向上する範囲であれば特に制限されない。他の態様として、例えば回転粘度計（Brookfield digital viscometer, Model:LVDV-II+）を用いて25、100回転の条件で粘度を測定した際に100cPs以上800cPs以下であり、更なる様態としては130cPs以上500cPs以下であり、さらに他の態様としては150cPs以上300cPs以下であることが挙げられる。

30

【0027】

本発明の医薬組成物には、所望によりさらに各種医薬賦形剤が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬賦形剤としては、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、防腐剤、矯味・矯臭剤、香料、分散剤、湿潤剤、緩衝剤、消泡剤、溶剤等が使用される。

【0028】

防腐剤として、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、安息香酸、ベンジルアルコール、ソルビン酸、酢酸やそれらの塩類を配合することができる。

40

【0029】

矯味・矯臭剤として、しょ糖、果糖、乳糖、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、トレハロース等の糖や糖アルコール、またはアスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース、ネオテーム、サッカリン等の甘味料を配合することができる。

【0030】

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、ストロベリー、

50

バナナ、ラズベリー、バブルガムフレーバー等を配合することができる。

湿潤剤として、ポリソルベート80、アラセル83のようなポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、HCO - 50等のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、シュガーエステル等の界面活性剤を配合することができる。

【0031】

分散剤あるいは増粘剤として、ローカストビンガム、グァーガム、プルラン、キサンタンガム、カラギーナン、トラガントガム、デグストリン、ペクチン、ゼラチン等を配合することができる。これらの添加剤のほかに、必要に応じて非イオン性の物質を配合することができる。

【0032】

緩衝剤としては、クエン酸、リン酸、ホウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、アスコルビン酸またはその塩類、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またはその塩類等を配合することができる。

【0033】

消泡剤としてはシメチコン、ジメチコン等を配合することができる。溶剤としてはグリセリンやプロピレングリコール等を配合することができる。

医薬賦形剤は、1種または2種以上適宜適量組合せて使用することができる。

【0034】

本発明の医薬組成物の製造方法を説明する。

本発明の製造方法は、例えば(1)ソリフェナシンを溶解する工程、(2)ソリフェナシンとイオン交換樹脂の複合体を形成する工程、(3)懸濁剤(懸濁状液剤)を得る工程、からなる工程を含む。

【0035】

(1)溶解工程：

薬物が溶解し得る水溶性溶媒中に溶解させ、薬物溶解液を得る。水溶性溶媒としては、水または任意に水に溶けうる有機溶媒、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロパノールなどの一価アルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類の水溶液、グリセリン、プロピレングリコール等が挙げられる。

【0036】

(2)複合体形成工程：

イオン交換樹脂との反応は、水溶性溶媒に溶解した薬物溶液にイオン交換樹脂を加えて攪拌することにより行う。この場合、イオン交換樹脂は、薬物量の約1乃至5倍重量を用いるのが好ましい。反応時の温度は特に限定しないが、反応は室温で行うのが好ましい。反応時間は0.5乃至6時間程度である。上記反応により、理論イオン吸着量の約80%以上の薬物を吸着した薬物-イオン交換樹脂複合体が定量的に得られ、とりわけ約85%以上約100%以下の薬物を吸着した複合体として用いることが好ましい。

【0037】

(3)分散・懸濁工程：

アクリル酸系ポリマーを水あるいは水に任意に溶解しうる有機溶媒を添加した水中に攪拌しながら添加し分散させる。この時、製薬的に許容される他の添加剤を加えておいても良い。また、アクリル酸系ポリマーは製薬的に許容される他の添加剤と予め混合しておくことも可能である。分散時の温度は特に限定しないが、室温または所望により室温よりも低い温度で分散するのが好ましい。具体的には、例えば、0乃至40が挙げられ、他の態様としては5乃至30が挙げられる。分散時間は、例えば0.5時間乃至24時間程度であり、他の態様としては1時間乃至12時間である。アクリル酸系ポリマーを分散した液を攪拌しながらアルカリ剤を添加し、pHを上昇させることで溶液の粘度を上昇させる。この時アルカリ剤の添加量及びpHの範囲は粘度が上昇する範囲であれば特に限定されないが、薬物-イオン交換樹脂複合体を添加後のpH上昇を考慮し、アルカリ剤の添加量を決定する。薬物-イオン交換樹脂複合体をアクリル酸系ポリマーおよび製薬的に許容される

10

20

30

40

50

添加剤を添加した水溶性溶媒に分散する。

【0038】

本発明の医薬組成物は、上記(3)の分散・懸濁工程において、得られた懸濁液自体を使用してもよく、また、自体公知の方法により、カプセルに充填してカプセル剤として使用することもできる。あるいは、上記(2)で得られた複合体から、自体公知の方法により、溶媒を留去し、乾燥物(粉体)とした後、自体公知の方法により、顆粒剤、散剤、ドライシロップ剤、丸剤、錠剤、カプセル剤等の製剤とし、これらの剤形を、服用時に溶媒(好適にはアクリル酸系ポリマーを含有する)に再懸濁して使用する用時懸濁製剤とすることもできる。あるいは(3)で得られた懸濁液から、自体公知の方法により溶媒を留去し、乾燥物(粉体)とした後、自体公知の方法により、顆粒剤、散剤、ドライシロップ剤、丸剤、錠剤、カプセル剤等の製剤として使用したり、これらの剤形を、服用時に溶媒に再懸濁して使用する用時懸濁製剤とすることもできる。

10

【実施例】

【0039】

以下、実施例、比較例及び試験例を挙げて、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解釈されるものではない。

【0040】

《実施例1》

予め精製水中にカーボマーホモポリマーType B (Carbopol 974P NF、Lubrizol社、以下「カーボマー」と略称する)を分散させた液にキシリトール、アセスルファムカリウム、パラベン類、プロピレングリコールを溶解させた。液を水酸化ナトリウム溶液で中和後、コハク酸ソリフェナシンとボラクリリンカリウム (Amberlite IRP-88、Dow Chemical Company社、以下記載無い場合同じ)とを精製水中で反応させた複合体に、オレンジフレーバー、およびシメチコンエマルジョン30%を添加して、pHを6.0に調整した。最終的に表1に示した所望の濃度となるように精製水にて調整した。表中の単位はmg/mLとする。

20

【0041】

【表 1】

実施例 (mg/mL)																				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
コハク酸ソリフエナシン ボラクリンカリウム カーボマー (Carbopol 974P NF) Carbopol 971P NF シメチコンエマルジョン30% メチルパラベン プロピルパラベン プロピレングリコール キシリトール アセスルファミカリウム オレンジフレーバー 水酸化ナトリウム (4%水溶液) クエン酸 (10%水溶液) 精製水	1	1	1	1	1	1	1	0.5	1	1	1	0.5	1	1	1	2	4	1	0.5	
	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2	4	8	2	1	
	2	2	2	2	1.6	1.8	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	—	—	
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	5	
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	—	—	
	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	—	—	
	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	—	—	
	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	—	—	
	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	—	—	
	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	—	—	
5	5	5	5	5	5	4	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	—	—		
適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	
適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	
適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	
pH	6	6.3	6.6	6.9	6.3	6.3	6.3	6.3	5.4	6.4	7.0	6.3	5.2	6.3	7.0	6.4	6.5	6.0	6.2	

【0042】

《実施例 2 乃至 7》

実施例 1 に記載された製造方法に準じて、表 1 に記載の処方に基づき、本発明の懸濁状液剤を製造した。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

《実施例 8》

実施例 2 の処方において、カーボマーとキシリトールの一部を予め混合しておき、精製水に分散させた。キシリトール、アセスルファムカリウム、パラベン類、プロピレングリコールを溶解させ、液を中和後、コハク酸ソリフェナシンとポラクリリンカリウムを精製水中で反応させた複合体、オレンジフレーバー、シメチコンエマルジョン30%を添加した。pHを6.3に調整して、最終的に表 1 に示した所望の濃度となるように精製水にて調整し、本発明の懸濁状液剤を製造した。表中の単位はmg/mLとする。

【 0 0 4 4 】

《実施例 9 乃至 1 8》

精製水中にキシリトール、アセスルファムカリウムを溶解後、カーボマーを分散させ、パラベン類、プロピレングリコールを溶解させた。オレンジフレーバー、およびシメチコンエマルジョン30%及びコハク酸ソリフェナシンとポラクリリンカリウムとを精製水中で反応させた複合体を添加し、水酸化ナトリウム溶液にてpHを調整した。最終的に表 1 に示した所望の濃度となるように精製水にて調整した。表中の単位はmg/mLとする。

【 0 0 4 5 】

《実施例 1 9 乃至 2 0》

予め精製水中にカーボマーホモポリマーType A (Carbopol 971P NF、Lubrizol社) を分散させた。コハク酸ソリフェナシンとポラクリリンカリウムとを精製水中で反応させた複合体を添加し、水酸化ナトリウム溶液にてpHを調整した。最終的に表 1 に示した所望の濃度となるように精製水にて調整した。表中の単位はmg/mLとする。

【 0 0 4 6 】

《比較例 1》

軽質無水ケイ酸、キシリトール、アセスルファムカリウム、シメチコンエマルジョン30%をホモジナイザーで攪拌することで懸濁/溶解させた。パラベン類、ヒプロメロース2208 (メトセル (Methocel) K4M、Dow Chemical Company社)、プロピレングリコール、グリセリンを溶解後、ポラクリリンカリウムを精製水中で反応させた複合体、オレンジフレーバーを添加した。pHを7.0に調整して、最終的に表 2 に示した所望の濃度となるように精製水にて調整し、比較例の懸濁状液剤を製造した。表中の単位はmg/mLとする。

【 0 0 4 7 】

《比較例 2》

結晶セルロース/カルメロースナトリウム (アビセル (Avicel) RC-591、FMC BioPolymer社) をホモジナイザーで攪拌することで精製水中に懸濁させた後、キシリトール、アセスルファムカリウムを添加し溶解した。パラベン類、プロピレングリコール、グリセリンを溶解後、コハク酸ソリフェナシンとポラクリリンカリウムを精製水中で反応させた複合体、オレンジフレーバー、シメチコンエマルジョン30%を添加した。pHを7.0に調整して、最終的に表 2 に示した所望の濃度となるように精製水にて調整し、比較例の懸濁状液剤を製造した。表中の単位はmg/mLとする。

【 0 0 4 8 】

《比較例 3》

アビセル (Avicel) RC-591をホモジナイザーで攪拌することで精製水中に懸濁させた後、キシリトール、アセスルファムカリウムを添加し溶解した。パラベン類、ヒプロメロース2208、プロピレングリコール、グリセリンを溶解後、コハク酸ソリフェナシンとポラクリリンカリウムを精製水中で反応させた複合体、オレンジフレーバー、シメチコンエマルジョン30%を添加した。pHを7.0に調整して、最終的に表 2 に示した所望の濃度となるように精製水にて調整し、比較例の懸濁状液剤を製造した。表中の単位はmg/mLとする。

【 0 0 4 9 】

10

20

30

40

【表 2】

	比較例 (mg/mL)		
	1	2	3
コハク酸ソリフェナシン	1	1	1
ポラクリリンカリウム	2	2	2
ヒプロメロース2208 (Methocel K4M)	5	—	1
軽質無水ケイ酸	10	—	—
結晶セルロース／カルメロースナトリウム (Avicel RC-591)	—	12	15
シメチコンエマルジョン30%	1	1	1
メチルパラベン	1.6	1.6	1.6
プロピルパラベン	0.2	0.2	0.2
グリセリン	58.34	58.34	58.34
プロピレングリコール	20	20	20
キシリトール	150	150	150
アセスルファムカリウム	0.51	0.51	0.51
オレンジフレーバー	4	4	4
水酸化ナトリウム (4%水溶液)	適量	適量	適量
クエン酸 (10%水溶液)	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量
pH	7.0	7.0	7.0

【 0 0 5 0 】

《 試験例 1 》

コハク酸ソリフェナシンとイオン交換樹脂（ポラクリリンカリウム：IRP-88またはポリスチレンスルホン酸：IRP-69、Dow Chemical Company社）を、それぞれ重量比1：1乃至1：4または重量比1：3乃至1：4で、各pHの溶液中において1時間反応させた後、液を遠心し上清中に含まれる薬物量を定量した。表3および表4には結合していない薬物の量を添加量に対するパーセントで示した。いずれも、pH5以上では、ソリフェナシンとイオン交換樹脂が十分に複合体を形成した。

【 0 0 5 1 】

【表 3】

Drug : IRP-88	pH4	pH5	pH6	pH7	pH8
1 : 1	57.5	4.8	8.3	4.9	4.0
1 : 2	28.3	1.3	3.5	2.0	4.4
1 : 3	19.9	1.0	1.4	1.7	3.2
1 : 4	7.4	1.0	1.3	1.6	2.0

【 0 0 5 2 】

【表 4】

Drug : IRP-69	pH4	pH5	pH6	pH7	pH8
1 : 3	3.5	1.0	4.0	1.6	2.3
1 : 4	1.4	0.7	0.7	0.8	1.4

【 0 0 5 3 】

《 試験例 2 》

調製した懸濁剤（懸濁状液剤）をボトルに充填後、1時間静置した際の懸濁物のボトル底への沈降の有無を目視にて確認した。結果を表5に示す。本発明のいずれの実施例の懸濁剤（懸濁状液剤）においても、静置1時間後に複合体の沈降は認められなかった。一方、カーボマーを配合していない比較例では、複合体の沈降が認められた。

10

【 0 0 5 4 】

【表 5】

	沈降の有無 (静置 1 時間後)		沈降の有無 (静置 1 時間後)
比較例 1	有		
実施例 1	無	実施例 1 0	無
実施例 2	無	実施例 1 1	無
実施例 3	無	実施例 1 2	無
実施例 4	無	実施例 1 3	無
実施例 5	無	実施例 1 4	無
実施例 6	無	実施例 1 5	無
実施例 7	無	実施例 1 6	無
実施例 8	無	実施例 1 7	無
実施例 9	無	実施例 1 8	無

20

30

【 0 0 5 5 】

《 試験例 3 》

懸濁剤（懸濁状液剤）を充填したボトルを一定期間静置した後にボトル上部から薬液をサンプリングし、薬物濃度をHPLCにて定量した。薬物濃度の測定結果を表1に示した各処方の濃度を100%としてとして表6に示す。比較例1においては、1時間または24時間静置後の薬液上部の濃度が、それぞれ55.9%または12.3%まで低下した。一方、本実施例においては1週間後でも沈降を生じず、またはわずかな沈降しか認められなかった（表6）。さらに実施例7においては2週間後でも薬液上部の濃度が低下しなかった（102.9%）。よって、本発明の懸濁剤（懸濁状液剤）は長期間にわたって均一な薬物濃度の維持が可能であり、良好な分散安定性が示された。

40

【 0 0 5 6 】

【表 6】

	0 時間後	1 週間後		0 時間後	1 週間後
実施例 1	99.0%	98.8%	実施例 1 2	101.2%	101.1%
実施例 2	99.2%	99.7%	実施例 1 4	98.5%	96.8%
実施例 3	98.9%	98.3%	実施例 1 5	99.5%	101.3%
実施例 4	98.8%	100.1%	実施例 1 6	97.8%	99.9%
実施例 6	99.2%	98.4%	実施例 1 7	99.9%	100.1%
実施例 8	97.8%	97.2%	実施例 1 8	99.8%	98.2%
実施例 1 1	98.9%	103.1%			

10

【 0 0 5 7 】

《 試験例 4 》

0.1N塩酸900mL中に懸濁剤（懸濁状液剤）5mLを添加し、パドル法50回転にて溶出試験を行い、15分後の溶出率を測定した。結果を表7に示す。本発明の懸濁剤は、いずれも溶出試験15分で85%以上の薬物溶出を示すことから、通常固形製剤と同様に、速やかな溶出を達成する製剤であることが確認された。実施例10、11、12の結果より、pHの範囲が約5.4から約7.0において速やかな溶出を示したことから、本実施例の処方においてはpHの影響はないことが推察された。また実施例11、15の結果より、カーボマーの濃度が増加した場合でも速やかな溶出を達成することが示された。さらには、実施例15、18の結果より、薬物濃度を变化させた場合においても速やかな溶出を達成することが示された。

20

【 0 0 5 8 】

【表 7】

	15分後の溶出率
比較例 2	78%
比較例 3	82%
実施例 2	95%
実施例 7	92%
実施例 1 0	91%
実施例 1 1	93%
実施例 1 2	93%
実施例 1 5	90%
実施例 1 8	88%

30

【 0 0 5 9 】

《 試験例 5 》

回転粘度計（Brookfield digital viscometer, Model:LVDV-II+）を用いて25、100回転にて粘度を測定した。結果を表8に示す。スピンドルについては懸濁剤（懸濁状液剤）の粘度によって、適切なものを選択した。

40

【 0 0 6 0 】

【表 8】

	スピンドル	粘度 (cPs)
実施例 1	LV3	196
実施例 2	LV3	212
実施例 3	LV3	220
実施例 4	LV3	206
実施例 6	LV3	138
実施例 8	LV3	184
実施例 9	LV3	328
実施例 10	LV2	116
実施例 11	LV3	216
実施例 12	LV3	204
実施例 13	LV4	1686
実施例 14	LV3	522
実施例 15	LV3	987
実施例 16	LV3	980
実施例 17	LV3	538
実施例 18	LV3	236
実施例 20	LV4	2244

10

20

【産業上の利用可能性】

【0061】

30

本発明によれば、ソリフェナシンまたはその製薬学的に許容される塩とイオン交換樹脂との複合体を含有する医薬組成物が、製造中乃至製造後においても良好な均一分散性を有し、また服用時に容器から取り出す際にも、振とうしなくとも、もしくは緩やかな振とうで良好な薬物含量均一性を有し、更に服用時にソリフェナシンの苦みを感じさせず服用コンプライアンスが改善された医薬組成物を提供することができる。

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。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 吉岡 竜伸
 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 村井 真
 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 田崎 弘朗
 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 深谷 良範

(56)参考文献 特表2006-503806(JP,A)
 米国特許第07001615(US,B1)
 国際公開第2008/128028(WO,A1)
 国際公開第2006/070735(WO,A1)
 Journal of Parenteral Science and Technology, 1992年, vol. 46, no. 2, pages 51-53
 Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007年, Volume 96, Issue 10, pages 2723-2734

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)