明　細　書

発明の名称 ： 経口投与用医薬組成物

技術分野

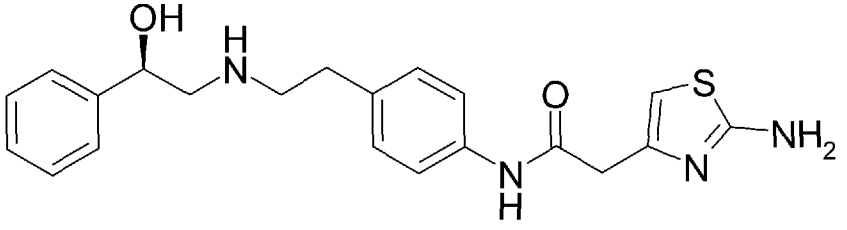
[0001] 本発明は、ミラベグロンの放出を制御する放出制御部及びソリフェナシンを速やかに放出する速放部を含有してなる、経口投与用医薬組成物に関する。

詳細には、本発明は、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩、ハイドロゲルを形成する高分子物質及び親水性基剤を含む放出制御部と、ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩及びステアリン酸カルシウムを含む速放部とを単一製剤中に含有してなる経口投与用医薬組成物に関するものである。

背景技術

[0002] ミラベグロンは、ＹＭ１７８としても知られる化合物であり、以下の構造式で示され、その化学名は、（Ｒ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－４’－｛２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル｝アセトアニリド（別名：２－（２－アミノ－１，３－チアゾール－４－イル）－Ｎ－［４－（２－｛［（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］アミノ｝エチル）フェニル］アセトアミド）である。また、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩は、β３アドレナリン受容体アゴニスト作用を有し、過活動膀胱の治療剤として有用であることが知られている（特許文献１、特許文献２、特許文献３）。

[0003] [化1]



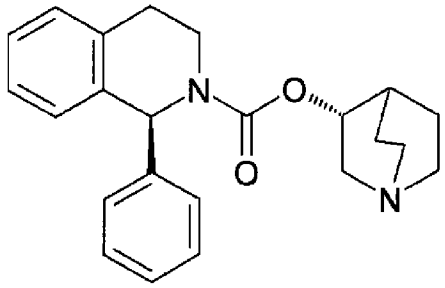
[0004] また、ミラベグロンを含有する錠剤は、選択的β３アドレナリン受容体作

動性過活動膀胱治療剤として既に上市されており、日本では、「ベタニス（登録商標）錠」として販売されている。

[0005] 前記ミラベグロンの開発段階で実施された臨床試験において、食物摂取の有無により、その薬物動態が変動することが知られている（特許文献４）。食物摂取の有無により薬物動態が変動すると、当然その作用効果にも影響を与えることとなる。特に医薬品においては、予測と異なる作用効果を生じた場合、不測の事態を招くことが考えられるため、一定の作用効果を予測できる必要がある。従って、食物摂取の有無による薬物動態の変動を最小限に抑えた薬剤の開発が強く求められているところ、ミラベグロンにおける食物摂取の有無による薬物動態の変動が、種々の添加剤を用いた薬物放出制御により低減できることが知られている（特許文献４）。

[0006] ソリフェナシンは、ＹＭ９０５としても知られる化合物であり、以下の構造式で示され、その化学名は、（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（別名：（３Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクト－３－イル（１Ｓ）－１－フェニル－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート）である。

[0007] [化2]



[0008] ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩は、ムスカリンM_3受容体に対する選択的拮抗作用を有し、種々の疾患の予防及び／又は治療剤として有用であることが知られている（特許文献５）。

[0009] コハク酸ソリフェナシンを含有する錠剤は、現在、過活動膀胱治療剤として既に上市されており、日本ではベシケア（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。

[0010] 過活動膀胱に伴う尿意切迫感、頻尿及び／又は尿失禁の改善のための、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩及び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医薬組成物、並びに併用に関する発明が開示されている（特許文献６）。

[0011] 過活動膀胱に伴う尿意切迫感、頻尿及び／又は尿失禁の改善方法のため、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩及びソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩とを、服用コンプライアンス向上のため、単一製剤（合剤）として医療現場へ提供することが要望されている。しかしながら、二製剤の薬物溶出プロファイルが異なることから、単一製剤（合剤）とした場合でも、それぞれの薬物プロファイルの変化が少ない製剤を提供することが必要とされる。

なお、ソリフェナシン及び他薬物を含有してなる経口投与用医薬組成物（単一製剤（合剤））として、タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩、親水性基剤及びハイドロゲルを形成する高分子物質を含む放出制御部と、ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩及び親水性物質を含む速放部とを単一製剤中に含有してなる経口投与用医薬組成物が知られている（特許文献７）。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：国際公開第ＷＯ２００４／０４１２７６号パンフレット

特許文献2：国際公開第ＷＯ９９／２０６０７号パンフレット

特許文献3：国際公開第ＷＯ０３／０３７８８１号パンフレット

特許文献4：国際公開第ＷＯ２０１０／０３８６９０号パンフレット

特許文献5：米国特許第６，０１７，９２７号明細書（対応国際公開第ＷＯ９６／２０１９４号パンフレット）

特許文献6：国際公開第ＷＯ２００９／０５７６８５号パンフレット

特許文献7：国際公開第ＷＯ２０１０／０９０１７２号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0013] 本発明の目的は、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む放出制御部と、ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む速放部とを含有してなる単一製剤（合剤）を臨床現場に提供するにあたり、（１）それぞれの薬物（とりわけ速放部におけるソリフェナシン）の溶出プロファイル（規定された時間における薬物溶出率）が現行製剤と変わらない単一製剤（合剤）を提供すること、（２）それぞれの薬物（とりわけ速放部におけるソリフェナシン）の最大薬物溶出率が９０％以上であり、現行製剤と同等の生物学的利用率を示す単一製剤（合剤）を提供することにある。また、本発明は、単一製剤（合剤）の提供にあたり、（３）ラミネーション、スティッキング等の打錠障害を抑えた良好な製造性を示し、更に速放部の着色を抑制した良好な保存安定性を示す単一製剤（合剤）を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、まず、特許文献４の実施例１０に記載の、ミラベグロンを含有してなる放出制御医薬組成物及び特許文献７の実施例１の（２）速放部に記載の、コハク酸ソリフェナシンを含有してなる速放部と同じ成分を用いて単一製剤（二層錠）を調製した（後述の比較例１）。得られた二層錠について溶出試験を行ったところ、意外にも［１］ソリフェナシンの溶出率が１５分で８５％に満たないこと、［２］ソリフェナシンの最大溶出率が９０％に満たないことを知った。ソリフェナシンの溶出率や最大溶出率が低下した場合、生体内における利用率（生物学的利用率bioavailability）の低下を招き、結果としてそれぞれの現行製剤（単剤）を併用する時と同等の薬理学的効果が得られないことが懸念される。また、単一製剤（合剤）の提供にあたり、ラミネーション、スティッキング等の打錠障害や、保存中の速放部の着色も観察された。

[0015] ソリフェナシンの水への溶解度は６１０ｍｇ／ｍＬ、日本薬局方溶出試験第２液（ｐＨ６．８）への溶解度は４３０ｍｇ／ｍＬであり、日本薬局方の

溶解性の表現では、ソリフェナシンは水等の中性領域の溶媒に『溶けやすい』物質に分類される。また、現行製品（ベシケア（登録商標））は既に薬物速放出性製剤として、販売されている。更に、有効成分は異なるが、タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を含む放出制御部と、ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む速放部とを含有する二層錠も知られている（特許文献７）。しかしながら、本発明者らは、塩酸タムスロシンに代えてミラベグロンを用いた場合、先述のとおり、前記特許文献７に記載の、コハク酸ソリフェナシンを含有してなる速放部（実施例１の（２）速放部）と同じ成分を用いて調製した二層錠（比較例１）からのソリフェナシンの溶出率及び最大溶出率が単剤よりも低下することを知った。

[0016] そこで本発明者らは、特にソリフェナシンの溶出率と最大溶出率の改善に注目して、鋭意検討を行った結果、本発明を完成させるに至った。

[0017] すなわち、本発明は、

［１］（１）ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む放出制御部と、（２）ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩及びステアリン酸カルシウムを含む速放部とを含有してなる経口投与用医薬組成物、

［２］放出制御部がゲルを形成する前に速放部が崩壊及び／又は溶解する［１］に記載の経口投与用医薬組成物、

［３］ソリフェナシンが、１５分で約８５％以上溶出されてなる［１］又は［２］に記載の経口投与用医薬組成物、

［４］ソリフェナシンが、６０分で約９０％以上溶出されてなる［３］の経口投与用医薬組成物、

［５］ステアリン酸カルシウムの配合割合が速放部の重量に対して約０．１重量％以上約１０重量％以下である［１］～［４］のいずれか一に記載の経口投与用医薬組成物、

［６］放出制御部がハイドロゲルを形成する高分子物質を含む［１］～［５］のいずれか一に記載の経口投与用医薬組成物、

［７］ハイドロゲルを形成する高分子物質が、平均分子量が約１０万以上又

は５％水溶液２５℃の粘度が１２ｍＰａ・ｓ以上の粘度を有する［６］に記載の経口投与用医薬組成物、

［８］ハイドロゲルを形成する高分子物質が、ポリエチレンオキサイド、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース及びカルボキシビニルポリマーからなる群より選択される１種又は２種以上の高分子物質である［７］に記載の経口投与用医薬組成物、

［９］ハイドロゲルを形成する高分子物質が、ポリエチレンオキサイドである［８］に記載の経口投与用医薬組成物、

［１０］ハイドロゲルを形成する高分子物質の配合割合が、放出制御部の重量に対して約１重量％以上約７０重量％以下である［６］～［９］のいずれか一に記載の経口投与用医薬組成物、

［１１］放出制御部が更に放出制御部内部に水を浸入させるための添加剤を含む［１］～［１０］のいずれか一に記載の経口投与用医薬組成物、

［１２］放出制御部内部に水を浸入させるための添加剤が、１ｇを溶解する水の量が１０ｍＬ以下の溶解性を有する［１１］に記載の経口投与用医薬組成物、

［１３］放出制御部内部に水を浸入させるための添加剤の配合割合が放出制御部の重量に対して約５重量％以上約７５重量％以下である［１１］又は［１２］に記載の経口投与用医薬組成物、

［１４］医薬組成物が、過活動膀胱に伴う尿意切迫感、頻尿及び／又は尿失禁の改善用医薬組成物である［１］～［１３］のいずれか一に記載の経口投与用医薬組成物、

［１５］医薬組成物が錠剤である［１］～［１４］のいずれか一に記載の経口投与用医薬組成物、

［１６］錠剤が二層錠である［１５］に記載の経口投与用医薬組成物、

［１７］（１）ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む層と、（２）ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩及びステアリン酸カ

ルシウムを含む層とを含有してなる経口投与用医薬組成物、

を提供するものである。

発明の効果

[0018] 本発明は、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む放出制御部及びソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む速放部を含有してなる経口投与用医薬組成物を提供するものである。本発明の経口投与用医薬組成物に依れば、現行製剤（単剤）と比較して同程度の薬物放出性を有することから、現行製剤（単剤）と同等の薬理学的効果が期待できる単一製剤（合剤）を提供することができる。更に、単一製剤（合剤）の提供にあたり、ラミネーション、スティッキング等の打錠障害や、保存中の速放部の着色を回避した製剤を提供することができる。また、服用する製剤数が減少することから、服用コンプライアンスが向上することが期待される。

発明を実施するための形態

[0019] 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「単剤」とは、１種類の薬物を含有する製剤の態様を意味する。

本明細書において「単一製剤」とは、「合剤」とも云い、２種以上の薬物を同一の製剤中に含有する製剤の態様を意味する。本発明における放出制御部及び速放部のように、放出特性に係る機能の異なる製剤を同一製剤中に含む場合も該当する。「単一製剤」のある実施態様としては、例えば放出制御部と速放部とを積層させた二層錠、速放部及び放出制御部を複数積層させた多層錠、放出制御部と速放部との間に薬物を含まない層を追加した三層錠等の多層錠、内核に放出制御部を有し、かつ外層に速放部を有する有核錠、放出制御部の核錠に速放部をフィルムコーティングしたフィルムコート錠等が挙げられる。他の態様としては、二層錠が挙げられる。

[0020] 本明細書において「放出制御部」とは、単一製剤中に含まれる、薬物の放出を制御している部分を意味する。

本明細書において「速放部」とは、単一製剤中に含まれる、医薬組成物か

らの薬物を速やかに放出（『溶けやすい』物質の場合、ほぼ溶出とも一致）する部分を意味する。速やかに放出（溶出）とは、薬物の放出を制御していないことを意味する。具体的には、後述のソリフェナシンの溶出率によって規定されるが、例えば、日本薬局方溶出試験第１法（回転バスケット法、１００ｒｐｍ）で試験を行う時、１５分後において、薬物が８５％以上溶出することを意味する。

本明細書において「最大溶出率」とは、一定条件にて溶出試験を行い、医薬組成物からの薬物溶出率が横ばいになった時の溶出率であることを意味する。

[0021] 以下に、本発明の経口投与用医薬組成物を詳記する。

本発明に用いられるミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩は、例えば特許文献２に記載の方法、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。

[0022] ミラベグロンは塩を有さないフリー体の態様以外に、酸と製薬学的に許容しうる塩を形成しうる。かかる塩としては、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、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、グルタミン酸等との有機酸との酸付加塩を挙げることができる。これらの塩は常法により製造できる。

[0023] 単一製剤（合剤）におけるミラベグロンの投与量は症状、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が、通常経口投与の場合成人１日あたり０．０１ｍｇ／ｋｇ以上１００ｍｇ／ｋｇ以下であり、これを１回で、或いは２～４回に分けて投与する。

ミラベグロンの配合割合は、例えば、１放出制御部あたり１重量％以上７０重量％以下、他の態様として、５重量％以上７０重量％以下、別の態様として、５重量％以上５０重量％以下である。ミラベグロンの配合量としては、１製剤あたり１ｍｇ以上５００ｍｇ以下、他の態様として、１０ｍｇ以上

２００ｍｇ以下である。

[0024] 本発明に用いられるソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩としては、特許文献５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。

[0025] ソリフェナシンは塩を有さないフリー体の態様以外に、酸と製薬学的に許容しうる塩を形成しうる。かかる塩としては、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、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。ある態様として、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。

[0026] 単一製剤（合剤）におけるソリフェナシンの投与量は、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、通常経口投与の場合成人１日あたり０．０１ｍｇ／ｋｇ乃至１００ｍｇ／ｋｇ程度であり、これを１日１回で、或いは２～４回に分けて投与する。

ソリフェナシンの配合割合は、治療上又は予防上有効な量であれば特に制限されない。かかる配合割合としては、例えば速放部全体の０．５重量％以上８５重量％以下であり、他の態様として、０．５重量％以上８０重量％以下であり、別の態様として、０．５重量％以上５０重量％以下であり、更に別の態様として、０．５重量％以上１０重量％以下である。ソリフェナシンの配合量としては、１製剤あたり０．０１ｍｇ以上１００ｍｇ以下であり、他の態様として、０．５ｍｇ以上５０ｍｇ以下であり、別の態様として、０．５ｍｇ以上２０ｍｇ以下であり、更に別の態様として０．５ｍｇ以上１０ｍｇ以下である。

[0027] 本発明における「放出制御部」としては、例えば、米国薬局方溶出試験法（パドル法）により、適当な試験液９００ｍＬ（例えばＵＳＰ　緩衝液　ｐＨ６．８）を用いてパドルの回転数１００回転／分（ｒｐｍ）の条件又は日

本薬局方溶出試験第２法で、適当な試験液（例えばｐＨ６．８のＭｃ．ＩＬｖａｉｎ緩衝液）９００ｍＬを用いてパドルの回転数５０ｒｐｍ～２００ｒｐｍの条件で実施した溶出試験において、試験開始３０分後における製剤からの薬物溶出率が８５％未満である製剤であり、食物摂取の影響を低減する程度に薬物の放出をコントロールした製剤である。具体的には、製剤内部に水を浸入させるための添加剤（親水性基剤）とハイドロゲルを形成する高分子物質とを組み合わせた製剤である。

[0028] 本発明に用いられるハイドロゲルを形成する高分子物質としては、薬物の血中濃度プロファイルが食物摂取の有無の影響を受けない程度に、薬物の放出速度をコントロールし得るものであれば、特に制限されない。

ハイドロゲルを形成する高分子物質の分子量は、例えば、１０万以上、他の態様として、１０万以上８００万以下、別の態様として、１０万以上５００万以下、更に別の態様として、１０万以上２００万以下である。又はハイドロゲルを形成する高分子物質の粘度は、例えば５％水溶液（２５℃）の粘度が１２ｍＰａ・ｓ以上、他の態様として、５％水溶液（２５℃）の粘度が１２ｍＰａ・ｓ以上、１％水溶液（２５℃）の粘度が４００００ｍＰａ・ｓ以下、別の態様として、２％水溶液（２５℃）の粘度が４００ｍＰａ・ｓ以上１％水溶液（２５℃）の粘度が７５００ｍＰａ・ｓ以下、更に別の態様として、２％水溶液（２５℃）の粘度が４００ｍＰａ・ｓ以上１％水溶液（２５℃）の粘度が５５００ｍＰａ・ｓ以下である。

[0029] 本発明に用いられるハイドロゲルを形成する高分子物質としては、例えば、ポリエチレンオキサイド、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマーが挙げられる。他の態様として、ポリエチレンオキサイド、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。別の態様として、ポリエチレンオキサイドが挙げられる。

[0030] ポリエチレンオキサイド（以下、ＰＥＯと略記する場合がある）としては

、例えば、商品名Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－３０８［平均分子量：８００万、粘度：１００００－１５０００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－３０３［平均分子量：７００万、粘度：７５００－１００００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ　Ｃｏａｇｕｌａｎｔ［平均分子量：５００万、粘度：５５００－７５００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－３０１［平均分子量：４００万、粘度：１６５０－５５００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－Ｎ－６０Ｋ［平均分子量：２００万、粘度：２０００－４０００ｍＰａ・ｓ（２％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－Ｎ－１２Ｋ［平均分子量：１００万、粘度：４００－８００ｍＰａ・ｓ（２％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－１１０５［平均分子量：９０万、粘度：８８００－１７６００ｍＰａ・ｓ（５％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－２０５［平均分子量：６０万、粘度：４５００－８８００ｍＰａ・ｓ（５％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－Ｎ－７５０［平均分子量：３０万、粘度：６００－１２００ｍＰａ・ｓ（５％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－Ｎ－８０［平均分子量：２０万、粘度：５５－９０ｍＰａ・ｓ（５％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－Ｎ－１０［平均分子量：１０万、粘度：１２－５０ｍＰａ・ｓ（５％水溶液２５℃）］（ＤＯＷ製）が挙げられる。

[0031] ヒプロメロース（以下、ＨＰＭＣと略記する場合がある）としては、例えば、商品名メトローズ９０ＳＨ５００００［２０℃における２％水溶液の粘度：２９００－３９００ｍＰａ・ｓ］、メトローズＳＢ－４（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４ｍＰａ・ｓ）、ＴＣ－５ＲＷ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約６ｍＰａ・ｓ）、ＴＣ－５Ｓ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５ｍＰａ・ｓ）、ＴＣ－５Ｒ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約６ｍＰａ・ｓ）、ＴＣ－５Ｍ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃に

おける２％水溶液の粘度：約４．５ｍＰａ・ｓ）、ＴＣ－５Ｅ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約３ｍＰａ・ｓ）、メトローズ６０ＳＨ－５０（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約５０ｍＰａ・ｓ）、メトローズ６５ＳＨ－５０（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約５０ｍＰａ・ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－１００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－１００ＳＲ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ６５ＳＨ－４００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－４００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ６５ＳＨ－１５００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ６０ＳＨ－４０００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４０００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ６５ＳＨ－４０００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４０００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－４０００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４０００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－４０００ＳＲ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４０００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－１５０００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５０００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－１５０００ＳＲ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５０００ｍＰａ・ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－３００００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約３００００ｍＰａ・ｓ）が挙げられる。

[0032] ヒドロキシプロピルセルロース（以下、ＨＰＣと略記する場合がある）と

しては、例えば、ＨＰＣ－ＳＳＬ（商品名、日本曹達（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：２．０－２．９ｍＰａ・ｓ）、ＨＰＣ－ＳＬ（商品名、日本曹達（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：３．０－５．９ｍＰａ・ｓ）、ＨＰＣ－Ｌ（商品名、日本曹達（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：６．０－１０．０ｍＰａ・ｓ）、ＨＰＣ－Ｍ（商品名、日本曹達（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：１５０－４００ｍＰａ・ｓ）、ＨＰＣ－Ｈ（商品名、日本曹達（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：１０００－４０００ｍＰａ・ｓ）が挙げられる。

[0033] メチルセルロース（以下、ＭＣと略記する場合がある）としては、例えば、メトローズＳＭ１５（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５ｍＰａ・ｓ）、メトローズＳＭ２５（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約２５ｍＰａ・ｓ）、メトローズＳＭ１００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１００ｍＰａ・ｓ）、メトローズＳＭ４００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４００ｍＰａ・ｓ）、メトローズＳＭ１５００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５００ｍＰａ・ｓ）、メトローズＳＭ４０００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４０００ｍＰａ・ｓ）が挙げられる。

[0034] カルボキシメチルセルロースナトリウム（以下、ＣＭＣＮａと略記する場合がある）としては、例えば、商品名サンローズＦ－３０ＭＣ［粘度：２５０－３５０ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］、サンローズＦ－１５０ＭＣ［平均分子量：２０万、粘度：１２００－１８００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］、サンローズＦ－６００ＭＣ［粘度：６０００－８０００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］、サンローズＦ－１０００ＭＣ［平均分子量：４２万、粘度：８０００－１２０００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］、サンローズＦ－１４００ＭＣ［粘度：１２０００－１５０００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］、サンローズＦ－３００ＭＣ［平均分子量：３０万、

粘度：２５００－３０００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］（日本製紙製）が挙げられる。

[0035] ヒドロキシエチルセルロース（以下、ＨＥＣと略記する場合がある）としては、例えば、商品名ＨＥＣダイセルＳＥ８５０［平均分子量：１４８万、粘度：２４００－３０００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］、ＨＥＣダイセルＳＥ９００［平均分子量：１５６万、粘度：４０００－５０００ｍＰａ・ｓ（１％水溶液２５℃）］（ダイセル化学工業製）が挙げられる。

[0036] カルボキシビニルポリマーとしては、例えば、カーボポール９４０（平均分子量約２５０万、Ｂ．Ｆ．Ｇｏｏｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ製）が挙げられる。

[0037] これらのハイドロゲルを形成する高分子物質は、１種又は２種以上適宜組合せて使用可能である。また、異なるロットを組み合わせて使用しても良い。

ハイドロゲルを形成する高分子物質の配合割合は、薬物の血中濃度プロファイルが食物摂取の有無の影響を受けない程度の量であれば特に制限されないが、例えば、放出制御部全体の重量に対して１重量％以上７０重量％以下、他の態様として、３重量％以上７０重量％以下であり、別の態様として、５重量％以上７０重量％以下、更に別の態様として、１０重量％以上６０重量％以下、また更に別の態様として、１０重量％以上４０重量％以下である。又は製剤全体の重量に対して１重量％以上４５重量％以下、他の態様として、２重量％以上４５重量％以下であり、別の態様として、３重量％以上４５重量％以下、更に別の態様として、５重量％以上３５重量％以下、また更に別の態様として、５重量％以上２５重量％以下である。ハイドロゲルを形成する高分子物質の配合割合は、薬物の重量に対して０．１重量％以上１０００重量％以下、他の態様として、１重量％以上５００重量％以下、別の態様として、５重量％以上３００重量％以下である。

なお、混合前の粘度が本発明における所定の粘度範囲から外れるものであっても、複数組み合わせて混合することにより、使用前に粘度を測定して当

該粘度範囲内の粘度を示す場合には、適宜組み合わせて使用しても良い。

[0038] 本発明に用いられる、放出制御部内部に水を浸入させるための添加剤（親水性基剤）としては、この親水性基剤１ｇが溶解するのに必要な水の量が２０±５℃下で１０ｍＬ以下、他の態様として６ｍＬ以下、別の態様として５ｍＬ以下、更に別の態様として４ｍＬ以下のものであり、水への溶解性が高い程、製剤中に水を浸入させる効果が高い。

[0039] このような親水性基剤としては、例えば、ポリエチレングリコール［ＰＥＧ；例えば、商品名ＰＥＧ４００、ＰＥＧ１５００、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ６０００、ＰＥＧ２００００（日本油脂製）］、ポリビニルピロリドン［ＰＶＰ；例えば、商品名ＰＶＰ　Ｋ３０（ＢＡＳＦ製）］等の水溶性高分子；Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、キシリトール等の糖アルコール類；乳糖、白糖、無水マルトース、Ｄ－フルクトース、デキストラン（例えばデキストラン４０）、ブドウ糖等の糖類；ポリオキシエチレン硬化ひまし油［ＨＣＯ；例えば、ＣｒｅｍｏｐｈｏｒＲＨ４０（ＢＡＳＦ製）、ＨＣＯ－４０、ＨＣＯ－６０（日光ケミカルズ製）］、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール［例えばプルロニックＦ６８（旭電化製等）］、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル［Ｔｗｅｅｎ；例えばＴｗｅｅｎ８０（関東化学製）］等の界面活性剤；塩化ナトリウム、塩化マグネシウム等の塩類；クエン酸、酒石酸等の有機酸；グリシン、β－アラニン、塩酸リジン等のアミノ酸類；メグルミン等のアミノ糖類が挙げられる。

他の態様として、ＰＥＧ、ＰＶＰ、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、キシリトール、乳糖、白糖、無水マルトース、Ｄ－フルクトース、デキストラン、ブドウ糖、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、クエン酸、酒石酸、グリシン、β－アラニン、塩酸リジン、メグルミンが挙げられる。別の態様として、ＰＥＧ、ＰＶＰ、Ｄ－マンニトール、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールが挙げられる。更に別の態様としては、ＰＥＧが挙げられる。

[0040] これらの親水性基剤は、１種又は２種以上適宜組合せて使用可能である。

親水性基剤の配合割合は、薬物の放出を食物摂取の影響を受けない程度にコントロールし得る割合であれば特に制限されない。例えば、放出制御部全体の重量に対して５重量％以上７５重量％以下、他の態様として、５重量％以上７０重量％以下、別の態様として、２０重量％以上６０重量％以下である。又は製剤全体の重量に対して３重量％以上４４重量％以下、他の態様として、３重量％以上４０重量％以下、別の態様として、１２重量％以上３５重量％以下である。

[0041] 本発明の放出制御部には、抗酸化剤を配合してもよい。抗酸化剤としては、溶出挙動の影響を回避できるものであれば特に制限されない。例えば、ジブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、没食子酸プロピル（ＰＧ）、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エリソルビン酸、亜硝酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、クエン酸、エデト酸ナトリウムが挙げられ、他の態様としてＢＨＴ、ＰＧ、アスコルビン酸ナトリウムが挙げられ、別の態様として、ＢＨＴが挙げられる。また、１種又は２種以上組合せて適宜適量添加することができる。抗酸化剤の配合割合としては、放出制御部全体の重量に対して例えば、０．０２５重量％以上０．２５重量％以下である。又は他の態様として、製剤全体の重量に対して０．０１５重量％以上０．１５重量％以下である。

[0042] 本発明の放出制御部には、安定化剤を配合してもよい。安定化剤としては、ハイドロゲルを形成する高分子物質としてポリエチレンオキサイドが用いられる場合、経時的に薬物の放出特性を変化させないものであれば、特に制限されない。例えば、黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、黒色酸化鉄等が挙げられる。また、１種又は２種以上組合せて適宜適量添加することができる。安定化剤の配合割合としては、放出制御部全体の重量に対して０．０５重量％以上１重量％以下である。又は他の態様として、製剤全体の重量に対して０．０３重量％以上０．６重量％以下である。

[0043] 本発明の速放部からのソリフェナシンの溶出率としては、ソリフェナシンの現行製剤（単剤）と同等の生体内における利用率を示すものであれば特に制限されない。例えば、日本薬局方溶出試験第２法（パドル法、５０ｒｐｍ～２００ｒｐｍ）、日本薬局方溶出試験第１法（回転バスケット法、５０ｒｐｍ～２００ｒｐｍ）、米国薬局方溶出試験（パドル法）、米国薬局方溶出試験（回転バスケット法）等により試験を行う時、（１）１５分後において、薬物が８５％以上溶出すること、他の態様として、９０％以上溶出すること、（２）３０分後において、薬物が９０％以上溶出すること、他の態様として、９５％以上溶出すること、（３）６０分後において、薬物が９０％以上溶出すること、他の態様として、９５％以上溶出すること、更に別の態様として、９７％以上溶出することと規定される。試験法の他の態様としては、日本薬局方溶出試験第１法（回転バスケット法、１００ｒｐｍ）である。

（１）、（２）及び（３）の規定から１種又は２種以上の規定を組み合わせ、速放部からのソリフェナシンの溶出率は規定される。

[0044] 本発明の速放部からのソリフェナシンの最大溶出率としては、ソリフェナシンの現行製剤（単剤）と同等の生体内における利用率を示すものであれば特に制限されない。例えば、日本薬局方溶出試験第２法（パドル法、５０ｒｐｍ～２００ｒｐｍ）、日本薬局方溶出試験第１法（回転バスケット法、５０ｒｐｍ～２００ｒｐｍ）、米国薬局方溶出試験（パドル法）、米国薬局方溶出試験（回転バスケット法）等により試験を行う時、６０分後の薬物溶出率により規定される。他の態様としては、日本薬局方溶出試験第１法（回転バスケット法、１００ｒｐｍ）により試験を行う時、６０分後の薬物溶出率により規定される。速放部における最大溶出率としては、例えば、６０分後の薬物溶出率が９０％以上であり、他の態様としては、薬物溶出率が９２％以上であると規定される。別の態様としては、薬物溶出率が９５％以上であり、更に別の態様としては、薬物溶出率が９７％以上であると規定される。

[0045] 本発明に用いられる速放部に含まれる賦形剤及び／又は結合剤としては、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、乳糖、Ｄ－マンニトール、マルトース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。別の態様としては、Ｄ－マンニトール、マルトース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドンが挙げられる。更に別の態様としては、Ｄ－マンニトール及びマルトース、Ｄ－マンニトール及びヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。ポリエチレングリコールとしては、例えば、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ１５００、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ６０００、ＰＥＧ２００００（いずれも商品名、日本油脂製）が挙げられる。ポリビニルピロリドンとしては、例えば、Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　Ｋ２５、Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　Ｋ９０（いずれも商品名、ＢＡＳＦ製）が挙げられる。

速放部に含まれる賦形剤及び／又は結合剤の配合割合としては、例えば、速放部全体の重量に対して５重量％以上９９重量％以下であり、他の態様として、４０重量％以上９９重量％以下であり、別の態様として、８０重量％以上９９重量％以下であり、更に別の態様として、９０重量％以上９９重量％以下である。又は製剤全体の重量に対して、５重量％以上５０重量％以下であり、他の態様として、１０重量％以上４０重量％以下であり、別の態様として、２０重量％以上４０重量％以下であり、更に別の態様として、３０重量％以上４０重量％以下である。

これらの賦形剤及び／又は結合剤は、１種又は２種以上適宜組合せて使用可能である。

[0046] 本発明に用いられる速放部に含まれるステアリン酸カルシウムとしては、日本薬局方、米国薬局方又は欧州薬局方等の規格に適合するものであれば特に制限されない。例えば、Ｐａｒｔｅｃｋ（登録商標）ＬＵＢ　ＣＳＴ（商品名、ＭＥＲＣＫ製）が挙げられる。ステアリン酸カルシウムの配合割合としては、例えば、速放部全体の重量に対して０．１重量％以上１０重量％以下であり、他の態様として、０．５重量％以上３．０重量％以下であり、別の態様として、０．５重量％以上２．０重量％以下であり、更に別の態様として、０．５重量％以上１．５重量％以下である。又は製剤全体の重量に対

して０．０５重量％以上６重量％以下であり、他の態様として、０．２重量％以上１重量％以下である。

[0047] 本発明の経口投与用医薬組成物には、所望により更に各種医薬添加剤が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬添加剤としては、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、着色剤、緩衝剤、抗酸化剤、界面活性剤等が使用される。

[0048] 放出制御部に使用される賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、デンプン、α化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。

放出制御部に使用される結合剤としては、例えば、アラビアゴム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等が挙げられる。

[0049] 崩壊剤としては、例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、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等が挙げられる。

酸味料としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸等が挙げられる。

発泡剤としては、例えば重曹等が挙げられる。

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、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。

香料としては、例えばレモン、レモンライム、オレンジ、メントール等が挙げられる。

[0050] 着色剤としては、例えば食用黄色４号、５号、食用赤色３号、１０２号、食用青色３号等が挙げられる。

緩衝剤としては、クエン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、アスコルビン

酸又はその塩類、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、アルギニン又はその塩類、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、水酸化マグネシウム、リン酸、ホウ酸又はその塩類等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル等が挙げられる。

界面活性剤としては、例えばポリソルベート８０、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。

医薬添加剤としては、１種又は２種以上組合せて適宜適量添加することができる。

配合割合については、いずれの医薬添加剤についても、本発明の所望の効果が達成される範囲内の量で使用される。

[0051] 本発明の経口投与用医薬組成物（製剤）としては、自体公知の方法により製した単一製剤（合剤）、例えば、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む層とソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む層とを含有してなる経口投与用医薬組成物が挙げられる。他の態様としては、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む層とソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む層とを積層させた二層錠、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む層とソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む層とを複数積層させた多層錠、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む層とソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む層との間に薬物を含まない層を追加した三層錠等の多層錠、内核にミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む放出制御部を有し、かつ外層にソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む速放部を有する有核錠、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む放出制御部の核錠にソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む速放部をコーティングしたフィルムコート錠等が挙げられる。別の態様としては、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む層とソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む層とを積層させた二層錠が挙

げられる。

ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む層には、ハイドロゲルを形成する高分子物質、親水性基剤、抗酸化剤、安定化剤及び医薬添加剤からなる群より選択される１種又は２種以上の物質が含有されうる。当該物質としては、それぞれ上述の物質が使用され得る。

ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む層には、賦形剤、結合剤、ステアリン酸カルシウム及び医薬添加剤からなる群より選択される１種又は２種以上の物質が含有されうる。当該物質としては、それぞれ上述の物質が使用され得る。

[0052] 以下に、本発明の経口投与用医薬組成物の製造方法を詳記する。

本発明の経口投与用医薬組成物は、自体公知の方法を適宜組合せて、製造することができる。

（１）粉砕・混合工程

粉砕工程は、薬物及び適当な医薬添加剤を通常製薬学的に粉砕できる方法であれば、装置、手段とも特に制限されない。粉砕装置としては、例えばハンマーミル、ボールミル、ジェット粉砕機、コロイドミル等が挙げられる。粉砕条件は適宜選択されれば特に制限されない。

粉砕に連続した各成分の混合工程は、通常製薬学的に各成分を均一に混合できる方法であれば、装置、手段とも特に制限されない。

[0053] （２）放出制御部：造粒工程

該工程としては、ハイドロゲルを形成する高分子物質等を造粒できる方法であれば、装置、手段とも特に制限されない。

造粒方法、装置としては、例えば、高速攪拌造粒法、解砕（粉砕）造粒法、流動層造粒法、押出造粒法、転動造粒法、噴霧造粒法、あるいはそれらの方法により用いられる装置等が挙げられる。他の態様として、流動層造粒法・装置であり、別の態様として、転動流動層造粒法・装置である。造粒後に乾燥することも出来る。乾燥方法は、通常製薬学的に乾燥できる方法であれば特に制限されない。

[0054] （３）速放部：造粒工程

該工程としては、薬物等を造粒できる方法であれば、装置、手段とも特に制限されない。

製造方法、装置として、例えば、流動層造粒法、溶融造粒法、高速攪拌造粒法、解砕（粉砕）造粒法、押出造粒法、転動造粒法、噴霧造粒法、乾式造粒法あるいはそれらの方法により用いられる装置等が挙げられる。他の態様として流動層造粒法・装置である。

湿式造粒法に用いる結合剤としては、１種又は２種以上適宜組合せて使用することができる。

噴霧造粒法の場合、造粒後に乾燥することも出来る。乾燥方法は、通常製薬学的に乾燥する方法であれば特に制限されない。

[0055] （４）成形工程

該工程としては、本発明の経口投与用医薬組成物を成形する方法であれば、装置、手段とも特に制限されない。例えば、造粒・乾燥工程を行わず、薬物及び適当な医薬添加剤を混合後に直接圧縮成形し錠剤を製する方法、造粒し更に滑沢剤を混合した後に圧縮成形し錠剤を製する方法、放出制御部と速放部とを積層させて二層錠を製する方法、放出制御部と速放部を複数積層させて多層錠を製する方法、放出制御部と速放部との間に薬物を含まない層を追加した多層錠を製する方法、内核に放出制御部を有し、かつ外層に速放部を有する有核錠を製する方法等が挙げられる。他の態様として、二層錠を製する方法が挙げられる。

打錠装置としては、例えばロータリー式積層打錠機、オイルプレス等が挙げられる。

打錠圧等の打錠条件としては、二層錠及び／又は多層錠を製造できる打錠圧であれば特に制限されない。例えば二層錠を調製する場合、一層目の造粒物と二層目の造粒物を積層して約２～約２０ｋＮで圧縮、他の態様として、一層目の造粒物を約０．１～約１０ｋＮで圧縮し、その後二層目の造粒物を積層して約２～約２０ｋＮで圧縮することによって調製する。多層錠の場合

、打錠圧を適宜調整し圧縮できる。

打錠品の硬度は、製造工程中乃至流通過程等で破損しない程度の硬度であれば特に制限されない。例えば、４０～２００Ｎが挙げられる。

[0056] （５）フィルムコーティング工程

打錠後に錠剤表面にフィルムコーティングを施してもよい。

方法としては、通常製薬学的にコーティングする方法であれば特に制限されない。例えば、パンコーティング、ディップコーティング等が挙げられる。

フィルムコーティング剤は、１種又は２種以上組合せて適宜適量添加することができる。コーティング率は、フィルムを形成する率であれば特に制限されない。例えば、１％～１０％等である。

放出制御部を含有してなる核錠に速放部をコーティングしてフィルムコート錠を製する場合、速放部の成分を水等の溶媒に溶解及び／又は分散した噴霧液を、該核錠に対し噴霧することにより製することができる。コーティング率は、通常速放部を含有してなるフィルムを形成する率であれば特に制限されない。例えば、１％～２０％等である。

フィルムコーティング後に乾燥してもよい。方法としては、通常製薬学的に乾燥できる方法であれば特に制限されない。乾燥条件としては、例えば製剤の安定性を考慮して適宜設定されれば特に制限されない。フィルムコーティング後の初期水分値については、例えば、安定性を考慮して０．１～２％であることが望ましい。

[0057] 本発明の経口投与用医薬組成物は、例えば、過活動膀胱に伴う尿意切迫感、頻尿及び／又は尿失禁の治療用医薬組成物として使用される。

本発明の経口投与用医薬組成物の製造方法としては、上記記載の方法の他に、自体公知の方法を適宜組合せて、製造する方法をも包含する。

実施例

[0058] 以下、実施例、比較例、参考例及び試験例を挙げて、本発明を更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。

[0059] 実施例１

（１）放出制御部混合末の調製

ミラベグロン６．０部を、ポリエチレンオキサイド（ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）Ｎ－６０Ｋ、Ｄｏｗ製、以下同じ）１６．８部、ポリエチレングリコール８０００（Ｐｏｌｙｇｌｙｋｏｌ　８０００ＰＦ、Ｃｌａｒｉａｎｔ製、以下同じ）３４．７部及びヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－ＳＬ、日本曹達製、以下同じ）１．８部と共にスクリーンミル（コーミル、パウレック製）を用いて解砕後、これら解砕粉体を流動層造粒機（ＧＰＣＧ－１２０、パウレック製）に仕込み、水６．７部を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物　５９．３部にブチルヒドロキシトルエン（ジブチルヒドロキシトルエン、ＭＥＲＣＫ／ＥＭＤ製、以下同じ）０．１部及びステアリン酸マグネシウム（Ｐａｒｔｅｃｋ（登録商標）ＬＵＢ　ＭＳＴ、ＭＥＲＣＫ製、以下同じ）０．６部を混合し放出制御部混合末を得た。

[0060] （２）速放部混合末の調製

マルトース（サンマルトＳ、三和澱粉工業製、以下同じ）４．０部を水１６．０部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク酸ソリフェナシン０．６部を、マンニトール（Ｐｅａｒｉｔｏｌ　５０Ｃ、ロケット製、以下同じ）３５部と共に流動層造粒機（ＧＰＣＧ－１、パウレック製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物３９．６部にステアリン酸カルシウム（Ｐａｒｔｅｃｋ（登録商標）ＬＵＢ　ＣＳＴ、ＭＥＲＣＫ製、以下同じ）０．４部を混合し、速放部混合末を得た。

[0061] （３）打錠

オイルプレス打錠機（オートグラフＡＧＳ－２０ＫＮＧ、島津製作所製、以下同じ）を用い、前記放出制御混合末６０部及び速放部混合末４０部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェナシンを２．５ｍｇ含有する本発明の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。なお、参考例として、前記速放部混合末を打錠し、速放部のみからなる単剤を得た。

[0062] 実施例２

（１）放出制御部混合末の調製

前記実施例１の記載と同一の処方・製造条件で、放出制御部混合末を得た。

[0063] （２）速放部混合末の調製

ヒドロキシプロピルセルロース１．２部を水１０．８部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク酸ソリフェナシン０．６部を、マンニトール３７．８部と共に流動層造粒機（ＦＬＯ－０１、フロイント産業製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物３９．６部にステアリン酸カルシウム０．４部を混合し、速放部混合末を得た。

[0064] （３）打錠

オイルプレス打錠機を用い、前記放出制御混合末６０部及び速放部混合末４０部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェナシンを２．５ｍｇ含有する本発明の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。なお、参考例として、前記速放部混合末を打錠し、速放部のみからなる単剤を得た。

[0065] 実施例３

（１）放出制御部混合末の調製

前記実施例１の記載と同一の処方・製造条件で、放出制御部混合末を得た。

[0066] （２）速放部混合末の調製

マルトース４．０部を水１６．１部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク酸ソリフェナシン１．２部を、マンニトール３４．５部と共に流動層造粒機（ＦＬＯ－０１、フロイント産業製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物３９．７部にステアリン酸カルシウム０．２部を混合し、速放部混合末を得た。

[0067] （３）打錠

オイルプレス打錠機を用い、前記放出制御混合末６０．１部及び速放部混合末３９．９部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェ

ナシンを５ｍｇ含有する本発明の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。

[0068] 実施例４

（１）放出制御部混合末の調製

前記実施例１の記載と同一の処方・製造条件で、放出制御部混合末を得た。

[0069] （２）速放部混合末の調製

マルトース４．０部を水１６．０部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク酸ソリフェナシン１．２部を、マンニトール３４．４部と共に流動層造粒機（ＧＰＣＧ－１５、パウレック製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物３９．６部にステアリン酸カルシウム０．４部を混合し、速放部混合末を得た。

[0070] （３）打錠

三層打錠機（ＨＴ－ＣＶＸ４５ＬＳ－ＵＷ／３Ｌｖｔｔ、畑鐵工所製）を用い、前記放出制御混合末６０部及び速放部混合末４０部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェナシンを５ｍｇ含有する本発明の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。なお、参考例として、前記速放部混合末をオイルプレス打錠機を用いて打錠し、速放部のみからなる単剤を得た。

[0071] 実施例５

（１）放出制御部混合末の調製

前記実施例１の記載と同一の処方・製造条件で、放出制御部混合末を得た。

[0072] （２）速放部混合末の調製

マルトース４．０部を水１６．０部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク酸ソリフェナシン１．２部を、マンニトール３４．３部と共に流動層造粒機（ＦＬＯ－０１、フロイント産業製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物３９．５部にステアリン酸カルシウム０．６部を混合し、速放部混合末を得た。

[0073] （３）打錠

オイルプレス打錠機を用い、前記放出制御混合末５９．９部及び速放部混合末４０．１部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェナシンを５ｍｇ含有する本発明の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。

[0074] 実施例６

（１）放出制御部混合末の調製

前記実施例１の記載と同一の処方・製造条件で、放出制御部混合末を得た。

[0075] （２）速放部混合末の調製

マルトース４．０部を水１６．０部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク酸ソリフェナシン１．２部を、マンニトール３４．２部と共に流動層造粒機（ＦＬＯ－０１、フロイント産業製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物３９．４部にステアリン酸カルシウム０．８部を混合し、速放部混合末を得た。

[0076] （３）打錠

オイルプレス打錠機を用い、前記放出制御混合末５９．８部及び速放部混合末４０．２部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェナシンを５ｍｇ含有する本発明の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。

[0077] 実施例７

（１）放出制御部混合末の調製

前記実施例１の記載と同一の処方・製造条件で、放出制御部混合末を得た。

[0078] （２）速放部混合末の調製

マルトース４．０部を水１５．９部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク酸ソリフェナシン１．２部を、マンニトール３４．１部と共に流動層造粒機（ＦＬＯ－０１、フロイント産業製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物３９．３部にステアリン酸カルシウム１．２部を混合し、速放部混合末を得た。

[0079] （３）打錠

オイルプレス打錠機を用い、前記放出制御混合末５９．５部及び速放部混合末４０．５部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェナシンを５ｍｇ含有する本発明の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。

[0080] 比較例１

（１）放出制御部混合末の調製

前記実施例１の記載と同一の処方・製造条件で、放出制御部混合末を得た。

[0081] （２）速放部混合末の調製

マルトース４．０部を水１６．０部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク酸ソリフェナシン０．６部を、マンニトール３５部と共に流動層造粒機（ＧＰＣＧ－１、パウレック製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物３９．６部にステアリン酸マグネシウム０．４部を混合し、速放部混合末を得た。

[0082] （３）打錠

オイルプレス打錠機を用い、前記放出制御混合末６０部及び速放部混合末４０部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェナシンを２．５ｍｇ含有する比較用の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。なお、参考例として、前記速放部混合末を打錠し、速放部のみからなる単剤を得た。

[0083] 比較例２

（１）放出制御部混合末の調製

前記実施例１の記載と同一の処方・製造条件で、放出制御部混合末を得た。

[0084] （２）速放部混合末の調製

マルトース４．０部を水１６．０部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク酸ソリフェナシン０．６部を、マンニトール３５部と共に流動層造粒機（ＧＰＣＧ－１、パウレック製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造

粒した。乾燥した造粒物３９．６部にフマル酸ステアリルナトリウム（ＰＲＵＶ（登録商標）、レッテンマイヤージャパン株式会社製）０．４部を混合し、速放部混合末を得た。

[0085] （３）打錠

オイルプレス打錠機を用い、前記放出制御混合末６０部及び速放部混合末４０部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェナシンを２．５ｍｇ含有する比較用の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。

[0086] 比較例３

（１）放出制御部混合末の調製

前記実施例１の記載と同一の処方・製造条件で、放出制御部混合末を得た。

[0087] （２）速放部混合末の調製

マルトース４．０部を水１６．０部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク酸ソリフェナシン１．２部を、マンニトール３４．４部と共に流動層造粒機（ＦＬＯ－０１、フロイント産業製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物３９．６部にステアリン酸マグネシウム０．４部を混合し、速放部混合末を得た。

[0088] （３）打錠

オイルプレス打錠機を用い、前記放出制御混合末６０部及び速放部混合末４０部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェナシンを５ｍｇ含有する比較用の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。なお、参考例として、前記速放部混合末を打錠し、速放部のみからなる単剤を得た。

[0089] 比較例４

（１）放出制御部混合末の調製

前記実施例１の記載と同一の処方・製造条件で、放出制御部混合末を得た。

[0090] （２）速放部混合末の調製

マルトース４．０部を水１６．０部に撹拌溶解して噴霧液とした。コハク

酸ソリフェナシン１．２部を、マンニトール３４．４部と共に流動層造粒機（ＦＬＯ－０１、フロイント産業製）に仕込み、前記噴霧液を噴霧することにより造粒した。乾燥した造粒物３９．６部にステアリン酸ナトリウム（ステアリン酸ナトリウム、ナカライテスク製）０．４部を混合し、速放部混合末を得た。

[0091] （３）打錠

オイルプレス打錠機を用い、前記放出制御混合末６０部及び速放部混合末４０部を二層打錠し、ミラベグロンを２５ｍｇ、コハク酸ソリフェナシンを５ｍｇ含有する比較用の経口投与用医薬組成物（二層錠）を得た。なお、参考例として、前記速放部混合末を打錠し、速放部のみからなる単剤を得た。

[0092] 試験例１

実施例１、実施例２、比較例１及び比較例２の経口投与用医薬組成物（二層錠）について、日本薬局方溶出試験第１法（回転バスケット法、１００ｒｐｍ）に従って溶出試験を実施した。試験液は水９００ｍＬを用い、試験開始後１５分、３０分及び６０分後におけるソリフェナシンの溶出率をＨＰＬＣ法により評価した。ソリフェナシンの溶出試験の結果を表１に示す。比較例１及び比較例２の経口投与用医薬組成物（二層錠）における、ソリフェナシンの溶出率及び最大溶出率は、実施例１及び実施例２の経口投与用医薬組成物（二層錠）と比較して低い値であった。

[0093] [表1]

	１５分	３０分	６０分
実施例１	９２．５％	９６．５％	９７．５％
実施例２	９３．７％	９７．５％	９８．８％
比較例１	８２．０％	８６．０％	８８．０％
比較例２	８２．２％	８４．５％	８５．７％

[0094] 試験例２

実施例３、実施例４、実施例５、実施例６、実施例７、比較例３及び比較例４の経口投与用医薬組成物（二層錠）について、日本薬局方溶出試験第１

法（回転バスケット法、１００ｒｐｍ）に従って溶出試験を実施した。試験液はＵＳＰ６．８緩衝液　９００ｍＬを用い、試験開始後１５分、３０分及び６０分後におけるソリフェナシンの溶出率をＨＰＬＣ法により評価した。ソリフェナシンの溶出試験の結果を表２に示す。比較例３及び比較例４の経口投与用医薬組成物（二層錠）における、ソリフェナシンの溶出率及び最大溶出率は、実施例３、実施例４、実施例５、実施例６及び実施例７の経口投与用医薬組成物（二層錠）と比較して低い値であった。

[0095] [表2]

	１５分	３０分	６０分
実施例３	９３．５％	９４．８％	９６．２％
実施例４	９７．８％	９９．３％	１０１．０％
実施例５	９１．２％	９２．７％	９４．３％
実施例６	９３．５％	９５．５％	９６．２％
実施例７	９２．３％	９４．７％	９５．７％
比較例３	８２．８％	８６．８％	９０．７％
比較例４	７５．５％	７８．５％	８２．７％

[0096] 試験例３

実施例１及び比較例１の経口投与用医薬組成物（二層錠）について、打錠時の製造性（スティッキングの有無）及び積層錠特有の課題であるラミネーションについて、目視観察にて評価した。評価結果を表３に示す。実施例１においては、スティッキング及びラミネーションの打錠障害は認められなかった。

[0097] [表3]

	スティッキング	ラミネーション発生率 （２５℃６０％ＲＨ，３０日）
実施例１	無し	０％ （０／２０サンプル）
比較例１	有り	８０％ （１６／２０サンプル）

[0098] 試験例４

実施例１及び比較例１の経口投与用医薬組成物（二層錠）について、保存中の経時的な外観変化（速放部の着色）を目視観察にて評価した。評価結果を表４に示す。実施例１においては、速放部の着色は認められなかった。

[表4]

	６０℃ ２１日	５０℃ ３０日	４０℃７５％ＲＨ ３０日
実施例１	着色なし （０／１０サンプル）	着色なし （０／１０サンプル）	着色なし （０／１０サンプル）
比較例１	着色あり （１０／１０サンプル）	着色あり （１０／１０サンプル）	着色なし （０／１０サンプル）

[0099] 試験例５

実施例１、実施例２、実施例４、比較例１、比較例３及び比較例４において、参考例として調製した経口投与用医薬組成物の速放部（単剤）について、崩壊時間を確認するために、日本薬局方崩壊試験法に従って崩壊時間を測定した。測定結果を表５に示す。実施例１、実施例２、実施例４、比較例１、比較例３及び比較例４の経口投与用医薬組成物の速放部（単剤）いずれも３００秒以内に崩壊した。

[0100] [表5]

	実施例１	実施例２	実施例４	比較例１	比較例３	比較例４
崩壊時間	４３秒	６６秒	２５４秒	３３秒	２７９秒	２４８秒

[0101] 試験例６

実施例１、実施例２及び比較例１において、参考例として調製した経口投与用医薬組成物の速放部（単剤）について、日本薬局方溶出試験第１法（回転バスケット法、１００　ｒｐｍ）に従って溶出試験を実施した。試験液は水９００ｍＬを用い、試験開始後１５分、３０分及び６０分後におけるソリフェナシンの溶出率をＵＶ法により評価した。ソリフェナシンの溶出試験の結果を表６に示す。実施例１、実施例２及び比較例１の経口投与用医薬組成物の速放部（単剤）いずれも、同様のソリフェナシンの溶出率及び最大溶出

率を示した。

[0102] [表6]

	１５分	３０分	６０分
実施例１	９７．３％	９８．７％	９８．０％
実施例２	９９．３％	１００．７％	１０１．５％
比較例１	９４．６％	１００．７％	１００．０％

[0103] 試験例７

実施例４、比較例３及び比較例４において、参考例として調製した経口投与用医薬組成物の速放部（単剤）について、日本薬局方溶出試験第１法（回転バスケット法、１００　ｒｐｍ）に従って溶出試験を実施した。試験液はＵＳＰ６．８緩衝液　９００ｍＬを用い、試験開始後１５分、３０分及び６０分後におけるソリフェナシンの溶出率をＵＶ法により評価した。ソリフェナシンの溶出試験の結果を表７に示す。実施例４、比較例３及び比較例４の経口投与用医薬組成物の速放部（単剤）いずれも、同様のソリフェナシンの溶出率及び最大溶出率を示した。

[0104] [表7]

	１５分	３０分	６０分
実施例４	９５．５％	９６．０％	９６．２％
比較例３	９０．７％	９４．２％	９６．７％
比較例４	８５．７％	８９．８％	９３．１％

産業上の利用可能性

[0105] 本発明は、ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む放出制御部と、ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩を含む速放部とを含有してなる経口投与用医薬組成物を提供するものである。本発明の経口投与用医薬組成物に依れば、現行製剤（単剤）と比較して同程度の薬物放出性を有することから、現行製剤（単剤）と同等の薬理学的効果が期待できる単一製剤（合剤）を提供する製剤技術として利用できる。

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。

請求の範囲

[請求項1] （１）ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む放出制御部と、（２）ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩及びステアリン酸カルシウムを含む速放部とを含有してなる経口投与用医薬組成物。

[請求項2] 放出制御部がゲルを形成する前に速放部が崩壊及び／又は溶解する請求項１に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項3] ソリフェナシンが、１５分で約８５％以上溶出されてなる請求項１又は２に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項4] ソリフェナシンが、６０分で約９０％以上溶出されてなる請求項３に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項5] ステアリン酸カルシウムの配合割合が速放部の重量に対して約０．１重量％以上約１０重量％以下である請求項１乃至４のいずれか一項に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項6] 放出制御部がハイドロゲルを形成する高分子物質を含む請求項１乃至５のいずれか一項に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項7] ハイドロゲルを形成する高分子物質が、平均分子量が約１０万以上又は５％水溶液２５℃の粘度が１２ｍＰａ・ｓ以上の粘度を有する請求項６に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項8] ハイドロゲルを形成する高分子物質が、ポリエチレンオキサイド、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース及びカルボキシビニルポリマーからなる群より選択される１種又は２種以上の高分子物質である請求項７に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項9] ハイドロゲルを形成する高分子物質が、ポリエチレンオキサイドである請求項８に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項10] ハイドロゲルを形成する高分子物質の配合割合が、放出制御部の重

量に対して約１重量％以上約７０重量％以下である請求項６乃至９のいずれか一項に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項11] 放出制御部が更に放出制御部内部に水を浸入させるための添加剤を含む請求項１乃至１０のいずれか一項に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項12] 放出制御部内部に水を浸入させるための添加剤が、１ｇを溶解する水の量が１０ｍＬ以下の溶解性を有する請求項１１に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項13] 放出制御部内部に水を浸入させるための添加剤の配合割合が放出制御部の重量に対して約５重量％以上約７５重量％以下である請求項１１又は１２に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項14] 医薬組成物が、過活動膀胱に伴う尿意切迫感、頻尿及び／又は尿失禁の改善用医薬組成物である請求項１乃至１３のいずれか一項に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項15] 医薬組成物が錠剤である請求項１乃至１４のいずれか一項に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項16] 錠剤が二層錠である請求項１５に記載の経口投与用医薬組成物。

[請求項17] （１）ミラベグロン又はその製薬学的に許容される塩を含む層と、（２）ソリフェナシン又はその製薬学的に許容される塩及びステアリン酸カルシウムを含む層とを含有してなる経口投与用医薬組成物。