

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3797764号

(P3797764)

(45) 発行日 平成18年7月19日(2006.7.19)

(24) 登録日 平成18年4月28日(2006.4.28)

(51) Int. Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/445</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/445
<b>A 6 1 K 47/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12
<b>A 6 1 P 25/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/08

請求項の数 4 (全 6 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平9-268747  (22) 出願日 平成9年10月1日(1997.10.1)  (65) 公開番号 特開平11-106353  (43) 公開日 平成11年4月20日(1999.4.20)  審査請求日 平成15年2月26日(2003.2.26)</p>	<p>(73) 特許権者 000000217  エーザイ株式会社  東京都文京区小石川4丁目6番10号  (72) 発明者 加藤 晃良  茨城県つくば市松代5-2-27  (72) 発明者 村橋 直一  茨城県北相馬郡守谷町松前台7-2-4  (72) 発明者 井上 幸子  茨城県つくば市松代3-305-302  (72) 発明者 安藤 英信  岐阜県各務原市蘇原清住町2-71   審査官 上條 のぶよ</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光安定化組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ドネペジル及び有機酸からなる光安定化した抗痴呆薬組成物

【請求項2】

有機酸が、トシル酸、メシル酸、安息香酸、サリチル酸、酒石酸及びクエン酸から選ばれる1種以上の有機酸である請求項1記載の組成物

【請求項3】

ドネペジルに有機酸を添加することによる抗痴呆薬の光安定化方法

【請求項4】

有機酸が、トシル酸、メシル酸、安息香酸、サリチル酸、酒石酸及びクエン酸から選ばれる1種以上の有機酸である請求項3記載の光安定化方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、抗痴呆薬、特にドネペジルの光安定化組成物及びドネペジルの光安定化方法に関する。

【0002】

【発明の背景及び従来技術】

近年、老人性痴呆症の介護等が社会的な問題となり、その治療薬の開発が盛んに行われている。中でもドネペジルは、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する、軽度から中

20

等度のアルツハイマー痴呆症の治療剤としてその有用性が高く評価されている。ドネペジルは塩基性薬物であるため通常は塩酸塩として供されている。

一方、薬物を患者に投与する場合には、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、注射剤等の剤形が適宜選択されるが、製剤化に当たってはそれぞれの剤形に応じて種々の工夫がなされる。例えば、経口的に薬剤を投与することが困難な患者に対する投与ルートの一つとして経皮投与が知られているが、一般に、塩形の薬物は皮膚に対する透過性が悪いいため経皮製剤中に薬物を配合するためには遊離型とする場合が多い。

【 0 0 0 3 】

【 発明が解決しようとする課題 】

抗痴呆薬、特にドネペジルは製剤化した場合に光に対して不安定である。そこで本発明者は光に対する安定性を増大させるべく鋭意検討した結果、以下の手段により課題を解決できることを見出し本発明を完成した。

10

【 0 0 0 4 】

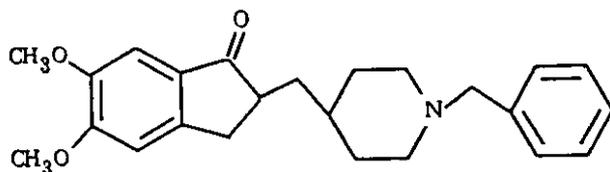
【 課題を解決するための手段 】

本発明は、ドネペジル及び有機酸からなる光安定化した抗痴呆薬組成物である。また、本発明は、ドネペジルに有機酸を添加することによる抗痴呆薬の光安定化方法である。本発明における抗痴呆薬の具体例としては、ドネペジルを挙げることができる。ドネペジルは、通常塩酸ドネペジルとして、軽度～中等度のアルツハイマー症痴呆治療剤として用いられている。化学名は、1 - ベンジル - 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシインダノン - 2 - イル )  
メチルピペリジンである。この構造式及び抗痴呆薬である T A K - 1 4 7、C P 1 1 8 9  
5 4 等の構造式は、以下に示すとおりである。

20

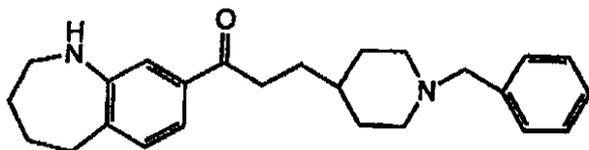
【 0 0 0 5 】

【 化 1 】

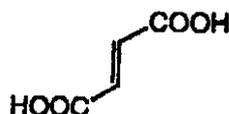


ドネペジル

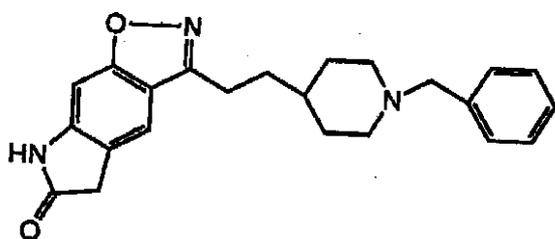
10



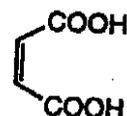
TAK-147



20



CP118954



30

## 【0006】

本発明における有機酸は特に限定されず、例えばトシル酸、メシル酸、安息香酸、サリチル酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸又はステアリン酸等の高級脂肪酸等を挙げることができるが、特にメシル酸、サリチル酸及びクエン酸が好ましい。有機酸は、1種のみでも2種以上を混合して用いてもよい。

ドネペジルと有機酸の比率は、特に限定されないが、通常ドネペジル1重量部に対して有機酸0.1~10重量部であり、好ましくは0.2~5重量部、より好ましくは0.2~2重量部である。

## 【0007】

本発明における組成物は、錠剤、顆粒剤、散剤、軟膏剤、注射剤等の剤形として使用することができる。それぞれの剤形とするには、従来知られている方法によることができる。例えば、顆粒剤の場合は、抗痴呆薬を乳糖、マンニトール、コーンスターチ、結晶セルロース等の賦形剤と混合し、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤を水等の溶媒に溶解して添加、混練合し、押出し造粒機等により製造することができる。また軟膏剤の場合は、流動パラフィン、硬化油、植物油、スクワラン、高級アルコール類、高級脂肪酸、高級脂肪酸のエステル、グリセリン、水、防腐剤、色素等のいわゆる軟膏基剤とともに使用することができ、通常用いられる方法により製造することができる。

40

## 【0008】

## 【発明の効果】

50

本発明よると、ドネペジルの光に対する安定性が顕著に増大する。以下に具体例を挙げて本発明の効果を示す。

ドネペジル濃度が1mg/mLのエタノール・水(1:1)溶液を調整し、この溶液にトシル酸、メシル酸、安息香酸、サリチル酸、酒石酸及びクエン酸をドネペジルと等モルになるように添加後、その5mLを透明なガラスアンプルに封入した。pHはそれぞれ、5.74、5.84、5.73、5.89、5.75及び3.28であった。なお、有機酸を添加しない場合のpHは、5.63であった。このガラスアンプルを室温1000Luxで1ヶ月間保存し含量を測定した。別に、冷所に1ヶ月保存したものの含量を測定し、光照射下における残存率を求めた。含量の測定は、高速液体クロマトグラフィーを用いた。結果を表1に示した。

【0009】

【表1】

	条件	外観	ピーク高さ	残存率
none	冷所	-	41367	100.00
	121°C-20min	-	42946	103.82
	1000Lux-1M	++	35139	84.94 *
tosylate トシル酸	冷所	-	42967	100.00
	121°C-20min	-	44320	103.15
	1000Lux-1M	+	41856	97.41 *
mesylate メシル酸	冷所	-	43386	100.00
	121°C-20min	±	44202	101.88
	1000Lux-1M	-	43164	99.49
benzoic acid 安息香酸	冷所	-	42667	100.00
	121°C-20min	-	43547	102.06
	1000Lux-1M	++	38813	90.97 *
salicylic acid サリチル酸	冷所	-	43075	100.00
	121°C-20min	-	43814	101.72
	1000Lux-1M	+	43326	100.58
tartaric acid 酒石酸	冷所	-	44598	100.00
	121°C-20min	-	43284	97.05
	1000Lux-1M	-	42926	96.25 *
citric acid クエン酸	冷所	-	42583	100.00
	121°C-20min	-	43102	101.22
	1000Lux-1M	-	42346	99.44

\* 分解物ピークを認めた

【0010】

表1に示したように本発明にかかる組成物は、何も添加しない試料と比較して著しく安定性が増大した。特に、メシル酸、サリチル酸及びクエン酸はクロマトグラム上分解物のピークが認められず、ほとんど分解していないものと考えられた。

軟膏等の経皮製剤は皮膚に塗布後、光にさらされる場合が多いため、本発明に係る組成物は特に有用である。

【0011】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

【0012】

実施例1

ドネペジル5g、トシル酸5g、乳糖150g、マンニトール200g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース20gを混合し、水50mLに溶解したヒドロキシプロピルセルロース7gを徐々に加えながら混練した。この練合物を押し造粒機に投入し、顆粒剤を製造した。スクリーンは0.4mmとした。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 3 】

## 実施例 2

ドネペジル 5 0 0 m g、クエン酸 2 0 0 m g 及びグルコース 2 0 0 0 m g を注射用蒸留水に溶解し、0.1N水酸化ナトリウムにより p H を 5.5 に調整後、さらに注射用蒸留水を加えて 1 0 0 m l とした。アンプルに 1 m l ずつ分注し、溶閉後 1 2 1 で 1 5 分間滅菌して注射剤を製造した。

---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平02 - 067219 (JP, A)  
国際公開第94 / 025032 (WO, A1)  
特開平09 - 136844 (JP, A)  
特開平08 - 099831 (JP, A)  
特開平03 - 017094 (JP, A)  
特公昭46 - 008711 (JP, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44  
A61K 47/00-48  
CA(STN)