

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-55766

(P2020-55766A)

(43) 公開日 令和2年4月9日 (2020. 4. 9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-186531 (P2018-186531)	(71) 出願人	000222200 東洋カプセル株式会社 静岡県富士宮市中里東町560番地
(22) 出願日	平成30年10月1日 (2018. 10. 1)	(74) 代理人	100124648 弁理士 赤岡 和夫
		(74) 代理人	100060368 弁理士 赤岡 迪夫
		(74) 代理人	100154450 弁理士 吉岡 亜紀子
		(72) 発明者	高橋 雅人 静岡県富士宮市中里東町560 東洋カプセル株式会社内
		(72) 発明者	後藤 正浩 静岡県富士宮市中里東町560 東洋カプセル株式会社内

最終頁に続く

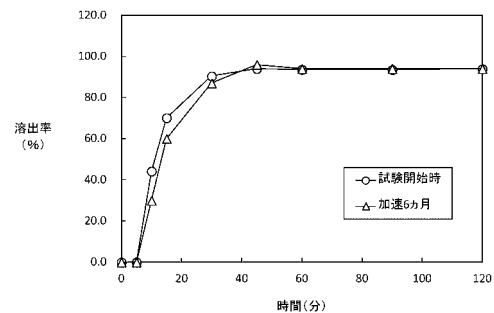
(54) 【発明の名称】 デュタステリドを含有する軟カプセル剤

(57) 【要約】

【課題】本発明は、光安定性、経時安定性、外観均一性および服用性に優れており、さらに室温長期安定性、加速保存安定性にも優れた軟カプセル剤を提供することを目的とする。

【解決手段】本発明によれば、デュタステリドの含有量を1質量部以上5質量部以下とし、中鎖モノ・ジグリセリドの含有量を1500質量部以上2500質量部以下としたカプセル充填液を、ゼラチンの総量に対するコハク化ゼラチン含有量を25質量%以上75質量%以下としたカプセル剤皮でカプセル化することにより、剤皮から取り込まれるカプセル内の充填液中のグリセリンの含有量を150質量部以下に抑制したデュタステリドを含有する軟カプセル剤が提供される。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

デュタステリド、中鎖モノ・ジグリセリド及びグリセリンを含むカプセル充填液を、ゼラチン、コハク化ゼラチン及び酸化チタンを含むカプセル剤皮によってカプセル化した軟カプセル剤において、

カプセル内の前記カプセル充填液は、前記デュタステリドの含有量が 1 質量部以上 5 質量部以下であり、前記中鎖モノ・ジグリセリドの含有量が 1 5 0 0 質量部以上 2 5 0 0 質量部以下であり、前記グリセリンの含有量が 1 5 0 質量部以下であり、そして

前記カプセル剤皮は、前記コハク化ゼラチンの含有量が、前記ゼラチン及び前記コハク化ゼラチンの合計量に対して 2 5 質量%以上 7 5 質量%以下であることを特徴とするデュタステリドを含有する軟カプセル剤。

10

【請求項 2】

前記デュタステリドの含有量が 0. 1 m g 以上 0. 5 m g 以下である請求項 1 に記載の軟カプセル剤。

【請求項 3】

前記中鎖モノ・ジグリセリドの含有量が 1 5 0 m g 以上 2 5 0 m g 以下である請求項 1 又は 2 に記載の軟カプセル剤。

【請求項 4】

日本薬局方一般試験法溶出試験において、デュタステリドの溶出率が 4 5 分経過時で 8 0 % 以上である請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の軟カプセル剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、デュタステリド及び中鎖モノ・ジグリセリドを含むカプセル充填液を、ゼラチン、コハク化ゼラチン及び酸化チタンを含むカプセル剤皮によりカプセル化した軟カプセル剤において、カプセル剤皮からカプセル内の充填液へ移動するグリセリン量が制御された軟カプセル剤に関する。

【0 0 0 2】

30

より詳しくは、本発明はデュタステリドを有効成分とし、デュタステリドを溶解するのに必要な中鎖モノ・ジグリセリドの配合量を確保しながら、中鎖モノ・ジグリセリドを含有することにより影響を受ける、カプセル内の充填液中のグリセリン量を一定量以下となるように制御することにより、光安定性、経時安定性、外観均一性および服用性に優れており、さらに室温長期安定性、加速保存安定性にも優れている軟カプセル剤に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

デュタステリドは、グラクソ・スミスクライン社で開発された 5 α 還元酵素阻害薬である。本物質はテストステロンをより活性の高いジヒドロテストステロンに変換する 1 型および 2 型の 5 α 還元酵素を阻害し、テストステロンからジヒドロテストステロンへの変換を抑制する。この抑制に伴い、肥大した前立腺は縮小し、下部尿路症状の軽減、尿流の改善がもたらされる。また、ジヒドロテストステロンがアンドロゲン受容体に結合することで毛周期の成長期を短縮すること、そして遺伝的素因を有する男性では、ジヒドロテストステロンが頭皮における硬毛の成長を阻害することが報告されている。

40

【0 0 0 4】

これらの作用を利用し、前立腺肥大症の治療薬としてアボルブ（登録商標）カプセル 0. 5 m g（製造販売元 グラクソ・スミスクライン株式会社）、ならびに男性における男性型脱毛症の治療薬としてザガーロ（登録商標）カプセル 0. 1 m g 及びザガーロ（登録商標）カプセル 0. 5 m g（製造販売元 グラクソ・スミスクライン株式会社）が国内で市販されている。なお、海外では 2 0 0 1 年に米国で前立腺肥大症治療薬として初めて承

50

認されている。

【0005】

デュタステリドを含むアンドロステノン誘導体の合成方法は開示されており（特許文献1）、また、アンドロゲン応答または媒介疾患の治療のため、デュタステリド含有医薬組成物を利用することが知られている（特許文献2）。

【0006】

また、デュタステリド含有経口軟カプセル剤について、カプセル剤皮成分にコハク化ゼラチンを使用することで自己乳化薬剤送達システムとしての経口軟カプセル製剤を提供する技術（特許文献3）、ならびに、デュタステリドと油と界面活性剤とを含む自己乳化型薬物送達システムのための組成物に関する技術（特許文献4）が知られている。

10

【0007】

また、カプセル剤皮の不溶化を防止する技術として、ゼラチン分子中のアミノ基を有機酸で封鎖した所謂モディファイドゼラチンを使用する方法（特許文献5）、コハク化ゼラチンを利用する方法（特許文献6、7）、及びカプセル剤皮に種々の添加剤を配合する方法（特許文献8-11）が知られている。

【0008】

さらに、デュタステリドを溶解する中鎖モノ・ジグリセリドは水親和性を有するため、軟カプセル形成充填時及びそれ以降の製造工程中でカプセル剤皮に含まれる水分及びグリセリンをカプセル内に充填されたカプセル充填液中へ取り込むという性質があることが判った。この性質は、カプセル充填液にポリエチレングリコール（マクロゴール）を使用した場合に類似しており、非特許文献1ではこの現象による問題点として内容薬物への影響やカプセルの漏れ、などが挙げられている。これに対する解決策としては、可塑剤の量を減少することや、グリセリンを移行性の少ない可塑剤にすること、内容液に予め移行すると思われるグリセリンを加えて処方設計することなどが挙げられている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】特許第2904310号公報

【特許文献2】特許第3824636号公報

【特許文献3】特表2016-514724号公報

30

【特許文献4】特表2017-503866号公報

【特許文献5】特開昭50-106876号公報

【特許文献6】特許4398862号公報

【特許文献7】特許6072004号公報

【特許文献8】特開昭59-39834号公報

【特許文献9】特公昭60-9011号公報

【特許文献10】特開2010-090080号公報

【特許文献11】特許第6019204号公報

【特許文献12】特開平7-252138号公報

【非特許文献】

40

【0010】

【非特許文献1】H.Makino 軟カプセル剤製造の処方技術の進歩, PHARM TECH JAPAN Vol. 8 No.11(1992)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

これまでのデュタステリドを含有する軟カプセル剤は、デュタステリドを、ジブチルヒドロキシトルエンを含有した中鎖モノ・ジグリセリドに溶解した後、軟カプセルへ形成充填したものであり、例えばアボルブ（登録商標）カプセル0.5mgのインタビューフォームには、その溶出性に関し、日局溶出試験法パドル法において、回転数 毎分50回転

50

、試験液 ラウリル硫酸ナトリウム濃度が2 w/v %となるよう添加した0.1 mol/L 塩酸試液で試験したとき、45分間の溶出率は80 %以上であったことが示されている。

【0012】

また、この軟カプセル剤は、PTP (PVC/PVDCフィルム、アルミニウム箔) 包装形態において、加速試験 (40℃、75%RH) を実施した場合、経時的に溶出性が低下することも判明している。また、シャーレ開放形態において、苛酷試験 (光) を実施した場合も溶出性が低下することも判明している。

【0013】

また、アボルブ (登録商標) カプセル0.5mgは治療に際し通常6ヵ月間は継続して服用する必要があるのに対し、カプセルの形状は長径が約19mmの長楕円形であり、服用に適した大きさであるとは言い難かった。このため、服薬コンプライアンスの低下が懸念されていたため、服用性を考慮したデュタステリドを含有する小型カプセルの開発が望まれていた。しかしながら、カプセル充填液の基剤であり、且つデュタステリドを溶解するのに必要な中鎖モノ・ジグリセリドの配合量を減らすことによりカプセルを小型化した場合、カプセル剤の溶出性が低下してしまうという問題があった。

【0014】

また、デュタステリド原薬は光感受性を有しているため、カプセル剤皮である外層に、酸化チタン等の不溶性遮光剤の添加が望まれる。しかしながら、カプセル剤皮の不溶化対策として一般的に用いられているコハク化ゼラチンを酸化チタンと同時に加えた場合、コハク化ゼラチンの含有率が高くなると、酸化チタンの凝集や色むらが生じる傾向があることから、適切なコハク化ゼラチンの配合率を見出さなければならないという問題があった (特許文献12)。

【0015】

さらに、デュタステリドを溶解する中鎖モノ・ジグリセリドは水親和性を有するため、軟カプセル形成充填時及びそれ以降の製造工程中でカプセル剤皮に含まれる水分及びグリセリンをカプセル内へ充填されたカプセル充填液中へ取り込むという性質があることが判った。アボルブ (登録商標) カプセル0.5mgは、その形状及び製剤組成から、カプセル内の充填液中に含まれるグリセリン量が多く、医薬品の有効期限の設定に関わる加速試験 (40℃75%RH、6ヵ月間) では、加速1ヵ月目よりカプセルの軟化、変形が生じていることが確認された。このようなカプセルの軟化、変形は、カプセル剤を包装したPTPシートからの取り出し易さを阻害し、服用性、商品性を低下させる要因となるという問題があった。

【0016】

非特許文献1ではグリセリンの移行を抑える方法として、カプセル剤皮に配合するグリセリンの量を減らすことが示されているが、この場合カプセル強度に問題が生じることが指摘されている。また、可塑剤を移行性の少ない可塑剤に変更することも示されているが、ブルーミングなどの現象を生じることがあり、使用量に制限があることが指摘されていた。また、カプセル充填液に予めグリセリンを5~10%添加することも示されているが、本軟化事象においては逆効果となり得る。更には、デュタステリドが難水溶性薬物であることを考慮すると、親水和性の極めて高いグリセリンをあえて添加することは、デュタステリドの析出に繋がりがかねないという問題があった。

【課題を解決するための手段】

【0017】

そこで、出願人は上記課題について鋭意検討を行ったところ、デュタステリド及び中鎖モノ・ジグリセリドを含むカプセル充填液に対し、カプセル剤皮は、その剤皮中の総ゼラチン量に対するコハク化ゼラチンを25質量%以上75質量%以下とし、且つ酸化チタンを加えることで、良好な溶出性を有し、光安定性を有しつつ、剤皮中の酸化チタンの凝集をも防いで外観均一性に優れた軟カプセルを形成できることを見出した。

【0018】

また、製剤化については、デュタステリド及び中鎖モノ・ジグリセリド含むカプセル充填液を、ゼラチン、コハク化ゼラチン及び酸化チタンを含むカプセル剤皮によってカプセル化した軟カプセル剤において、カプセル充填液はデュタステリドの含有量を1質量部以上5質量部以下、中鎖モノ・ジグリセリドの含有量を1500質量部以上2500質量部以下とし、カプセル剤皮はコハク化ゼラチンの含有量を、ゼラチン及びコハク化ゼラチンの合計量に対して25質量%以上75質量%以下とし、そしてカプセル剤皮からカプセル内の充填液へ移動するグリセリン量が制御された、小型のデュタステリドを含有する軟カプセル剤を形成できることを見出した。

【0019】

特に、デュタステリドを含有する軟カプセル剤を小型化した場合、カプセルの小型化による表面積の減少及び中鎖モノ・ジグリセリドの含有量の減少により、デュタステリドの溶出性の低下が懸念されたが、偶然にも上述の配合量のカプセル充填液を上述のカプセル剤皮でカプセル化することにより、必要とされるデュタステリドの溶出挙動を得られることが判った。

【0020】

また、デュタステリド及び中鎖モノ・ジグリセリドを含むカプセル充填液に対し、カプセル剤皮中のグリセリンがカプセル内の充填液へ移行することにより生じるカプセル軟化防止策について鋭意検討を行ったところ、中鎖モノ・ジグリセリドによる移行量はカプセル剤皮に含まれるグリセリンの5～20質量%程度であることが分かった。更なる検討の結果、グリセリンが移行した際に、カプセル内の充填液中のグリセリン量を6質量%以下となるように制御することによりカプセルの軟化を抑えられることを見出した。

【0021】

すなわち、本発明では、カプセルを小型化するという目的を達成するために、カプセル内に充填するカプセル充填液量を少なくしなければならない。ところが、カプセル充填液量が少なくなると、カプセル剤皮からカプセル内の充填液へ移行するグリセリン量が相対的に多くなることからカプセル内の充填液中のグリセリン濃度が高くなり、延いてはカプセルの軟化、変形が生じるという問題があった。

【0022】

本発明では、デュタステリド及び中鎖モノ・ジグリセリドを含むカプセル充填液に対し、カプセル剤皮量、カプセル充填液量、カプセル剤皮に配合するグリセリン量について鋭意検討を重ねた結果、カプセル内へ充填されたカプセル充填液中におけるグリセリン量が6質量%以下となるように制御することで、軟化を生じず、形状が安定したカプセルを得られることを見出した。別言すれば、上述の配合量のカプセル充填液を上述のカプセル剤皮でカプセル化し、カプセル内の充填液中のグリセリン含有量をデュタステリド1質量部に対して150質量部以下（カプセル内のカプセル充填液に対しては6質量%以下）とすることにより、軟化、変形のない、経時的にも外觀均一性を維持することが可能なデュタステリドを含有する軟カプセル剤を得られることが判った。

【発明の効果】

【0023】

本発明によれば、デュタステリド、中鎖モノ・ジグリセリド及びグリセリンを含むカプセル充填液を、ゼラチン、コハク化ゼラチン及び酸化チタンを含むカプセル剤皮によってカプセル化した軟カプセル剤において、カプセル内のカプセル充填液は、デュタステリドの含有量が1質量部以上5質量部以下であり、中鎖モノ・ジグリセリドの含有量が1500質量部以上2500質量部以下であり、グリセリンの含有量が150質量部以下であり、そしてカプセル剤皮は、コハク化ゼラチンの含有量が、ゼラチン及び前記コハク化ゼラチンの合計量に対して25質量%以上75質量%以下であるデュタステリドを含有する軟カプセル剤が提供される。

【0024】

本発明の軟カプセル剤は、デュタステリドの含有量が0.1mg以上0.5mg以下の軟カプセル剤において、デュタステリドの溶出性を低下させることなく、デュタステリド

の含有量を1質量部以上5質量部以下に対して中鎖モノ・ジグリセリドの含有量を1500質量部以上2500質量部以下まで低減することができるので、カプセルの小容量化、小型化により、服用性に極めて優れているという効果を奏することができる。

【0025】

さらに、本発明の軟カプセル剤は、中鎖モノ・ジグリセリドの含有量を低減することにより、カプセル剤皮から取り込まれるカプセル内のカプセル充填液中のグリセリンの含有量を150質量部以下（カプセル内の充填液に対しては6質量%以下）に抑制することができるので、軟化、変形のない、経時的にも外観均一性を維持することが可能であるという極めて優れた効果を奏することができる。

【図面の簡単な説明】

10

【0026】

【図1】実施例5のデュタステリドを含有する軟カプセル剤について、試験開始時の軟カプセル剤と、40℃75%RHで6ヵ月間保管（加速6ヵ月）後の軟カプセル剤の溶出性示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0027】

以下、本発明の一実施形態に係るデュタステリドを含有する軟カプセル剤について、図面を参照しながら詳細に説明する。なお、本発明は、以下に示される実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲内で各種の変更が可能である。

【0028】

20

本発明によるデュタステリドを含有する軟カプセル剤は、1カプセル中にデュタステリドを0.1mg以上0.5mg以下含んでいることを特徴とする。デュタステリドを含むカプセル充填液（以下、「カプセル充填用組成物」という場合もある）の調製方法は、特に制限すべき事項はないが、デュタステリドの薬理活性を考慮して、原料粉体として飛散可能な状態で取り扱う工程は閉鎖空間で処理を行うなど、安全性に考慮して取り扱うことが望ましい。

【0029】

1. 軟カプセル剤の作製の準備

（1）カプセル充填液の組成

デュタステリドを含有するカプセル充填液として、表1に示すカプセル充填液1～5を使用した。

30

【表1】

（単位：mg）

	充填液1	充填液2	充填液3	充填液4	充填液5
デュタステリド	0.5	0.5	0.1	0.5	0.5
中鎖モノ・ジグリセリド	99.49	199.48	199.88	299.47	349.465
ジブチルヒドロキシトルエン	0.01	0.02	0.02	0.03	0.035
合計(デュタステリドを含まず)	100	200	200	300	350

40

【0030】

（2）カプセル剤皮の溶液組成

軟カプセル剤の剤皮の構成成分となるカプセル剤皮の溶液は、経時的な不溶化を防止するためにコハク化ゼラチンを用いる必要があり、またデュタステリドの光安定性の目的で酸化チタンを加える必要がある。しかしながら、コハク化ゼラチンが多くなると酸化チタンの凝集、色むらが顕著となり、外観均一性が低下するという問題を生じる。また、これらの問題を回避するためにコハク化ゼラチン量を低減し過ぎると、今後は経時的に不溶化を生じたり、或いはカプセル充填液の溶出性が低下するという問題を生じる。

【0031】

50

このため、デュタステリドを含有する軟カプセル剤において、カプセル剤皮中のゼラチンとコハク化ゼラチンの合計量（総ゼラチン量）に対する適正なコハク化ゼラチンの割合の配合量（割合）を調べるため、表 2 に示すコハク化ゼラチンの割合にて、カプセル剤皮の溶液 1 ～ 5 を使用した。

【 0 0 3 2 】

【表 2】

（単位：質量部）

	剤皮液 1	剤皮液 2	剤皮液 3	剤皮液 4	剤皮液 5	剤皮液 6
ゼラチン	100	75	50	25	0	100
コハク化ゼラチン	0	25	50	75	100	0
濃グリセリン	28	28	28	28	28	70
酸化チタン	2	2	2	2	2	2
黄色三二酸化鉄	—	—	—	—	—	—
三二酸化鉄	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
精製水	93	93	93	93	93	93

10

20

【 0 0 3 3 】

また、カプセル剤皮の着色剤として使用する黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄などの影響を調べるため、表 3 に示す配合比にて着色剤を添加したカプセル剤皮の溶液 7，8 も使用した。

【表 3】

（単位：質量部）

	剤皮液 3	剤皮液 7	剤皮液 8
ゼラチン	50	50	50
コハク化ゼラチン	50	50	50
濃グリセリン	28	28	28
酸化チタン	2	3	2
黄色三二酸化鉄	—	0.3	0.18
三二酸化鉄	0.18	—	0.05
精製水	93	93	93

30

40

【 0 0 3 4 】

2. 軟カプセル剤の作製及び評価

（1）軟カプセル剤の作製方法

表 1 に示すカプセル充填液 1 ～ 5 と表 2，3 に示す剤皮液 1 ～ 8 とを組み合わせ、以

50

下の作製方法にて、実施例 1～6、比較例 1～5 の軟カプセル剤を作製した。

【0035】

デュタステリド、中鎖モノ・ジグリセリド及びジブチルヒドロキシトルエン（BHT）を表 1 に示す割合で溶解し、充填液 1～5 のカプセル充填液（カプセル充填用組成物）を調製した。それぞれのカプセル充填液をロータリーダイ式軟カプセル自動充填機により、1 カプセルにデュタステリドとして 0.5 mg（充填液 3 ではデュタステリドとして 0.1 mg）含有する量のカプセル充填液を充填した後、乾燥させた。製造した実施例 1～6 及び比較例 1～5 の軟カプセル剤は、ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミラミネートフィルムを用いて PTP 包装した。

【0036】

なお、軟カプセル形成充填は、平板法、ロータリーダイ法又は滴下法を用いることができ、その条件は常法に従い実施することが可能である。

【0037】

また、カプセル剤皮の溶液は、カプセル剤皮溶液の構成成分を投入後 40～80℃の範囲で、よく混合溶解した後、減圧脱泡を行い、カプセル剤皮溶液中の気泡を取り除くことが望ましい。

【0038】

（2）軟カプセル剤の評価方法

デュタステリドを含有する軟カプセル剤の評価は、以下の指標に従って評価した。

（a）グリセリン含量：軟カプセル剤製造後、カプセルを切り開いてカプセル内の充填液を取り出すことにより、カプセル内の充填液中のグリセリンの含量を測定した。

（b）服用性：カプセルの長径が 12 mm 以下のものを「○」、カプセルの長径が 13 mm より長いものを「×」とした。

（c）ハンドリング性：大人の試験者 5 名により、親指と人差し指を使って 1 回で軟カプセル剤を摘み出せるか否かの試験を行った。その結果、試験者 4 名以上が 1 回で軟カプセル剤を摘み出せた場合を「○」、試験者 3 名以下が 1 回で軟カプセル剤を摘み出せなかった場合を「×」とした。

（d）外観均一性：カプセル剤皮の酸化チタンの凝集により斑模様が発生していない場合を「○」、斑模様が発生している場合を「×」とした。

（e）溶出性：日局溶出試験法パドル法において、回転数 毎分 50 回転、試験液 ラウリル硫酸ナトリウム濃度が 2 w/v % となるよう添加した 0.1 mol/L 塩酸試液で試験した時、45 分経過時のデュタステリドの溶出率を測定した。

（d）総合評価：総合評価は、（b）～（d）において「×」が 1 つも無いものを「○」、「×」が 1 つでも有るものを「×」とした。

【0039】

（3）軟カプセル剤の評価結果

表 4 に、実施例 1～6 及び比較例 1～5 の軟カプセル剤の作製条件及びその評価結果を示す。

10

20

30

【表 4】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
デュタステリド含量(mg)	0.5	0.5	0.1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
カプセル充填液 下段:中鎖モノ・ジグリセリド含量(mg)	充填液2 約200	充填液2 約200	充填液3 約200	充填液2 約200	充填液2 約200	充填液2 約200	充填液1 約100	充填液4 約300	充填液2 約200	充填液2 約200	充填液5 約350
カプセル剤皮の溶液 下段:コハク化ゼラチン(質量%)	剤皮液2 25	剤皮液3 50	剤皮液3 50	剤皮液4 75	剤皮液7 50	剤皮液8 50	剤皮液3 50	剤皮液3 50	剤皮液1 0	剤皮液5 100	剤皮液6 0
評価項目											
カプセル内の充填液に対するグリセリン含量(%)	4.1	3.8	3.8	3.6	3.8	3.8	5	3.8	4.7	3.5	7.2
服用性(カプセル長さ:mm)	○(11)	○(11)	○(11)	○(11)	○(11)	○(11)	○(9)	×(19)	○(11)	○(11)	×(19)
ハンドリング性(摘み易さ)	○	○	○	○	○	○	×	△	○	○	×
製造直後											
外観均一性(凝集, 斑の有無)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
溶出性(質量%)	93	93	92	94	92	93	84	94	93	94	94
加速6ヶ月後											
外観均一性(凝集, 斑の有無)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
形状の安定性(軟化、変形)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×
溶出性(質量%)	90	92	93	94	92	92	82	93	0	94	0
総合評価	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×

【0040】

実施例5のデュタステリドを含有する軟カプセル剤について、試験開始時の軟カプセル剤と、40℃75%RHで6ヵ月間保管(加速6ヵ月)した後の軟カプセル剤について溶出性を評価した。溶出性は、日局溶出試験法パドル法において、回転数 毎分50回転、試験液 ラウリル硫酸ナトリウム濃度が2w/v%となるよう添加した0.1mol/L塩酸試液で試験した時のデュタステリドの溶出率を測定した。その結果を図1に示す。

【0041】

10

20

30

40

50

(4) 考察

実施例 1～6 の軟カプセル剤は比較例 1, 2, 5 の軟カプセル剤との比較により、カプセル充填液のデュタステリドの含有量を 1 質量部以上 5 質量部以下とし、中鎖モノ・ジグリセリドの含有量を 1 5 0 0 質量部以上 2 5 0 0 質量部以下とし、カプセル内の充填液中のグリセリンの含有量を 1 5 0 質量部以下に抑制することにより、実施例 1～6 の軟カプセル剤は、カプセルの小型化により優れた服用性を有すると共に、溶出性に優れ、経時的にも軟化、変形のない軟カプセル剤とすることが可能であることが判った。

【0042】

また、実施例 1, 2, 4 の軟カプセル剤は比較例 3, 4 の軟カプセル剤との比較により、カプセル剤皮のコハク化ゼラチンの含有量を、ゼラチン及びコハク化ゼラチンの合計量に対して 2 5 質量%以上 7 5 質量%以下とし、カプセル内の充填液中のグリセリンの含有量を 1 5 0 質量部以下となるように抑制したことにより、実施例 1, 2, 4 の軟カプセル剤は、カプセル剤皮に、酸化チタンの凝集等により斑模様を生じなかったことから、優れた外観均一性及び酸化チタンの均一な分散による優れた光安定性を有することが判った。また、実施例 1, 2, 4 の軟カプセル剤は、加速 6 ヶ月後もいずれも 4 5 分間で 8 0 % 以上溶出し、また加速保存に伴う明らかな溶出時間の遅延は確認されず、室温長期安定性、加速保存安定性にも優れていることが判った。

【0043】

図 1 より、実施例 5 の軟カプセル剤において、試験開始時の軟カプセル剤及び加速 6 ヶ月後の軟カプセル剤は、いずれも 4 5 分間で 8 0 % 以上溶出し、また加速保存に伴う明らかな溶出時間の遅延は確認されなかった。

【0044】

このように、本発明の実施形態に係る軟カプセル剤は、日本薬局方一般試験法溶出試験において、試験開始時の軟カプセル剤と加速 6 ヶ月後の軟カプセル剤の溶出性は、いずれもデュタステリドの溶出率が 4 5 分経過時で 8 0 % 以上であったことから、中鎖モノ・ジグリセリドの含有量の低減により小型化した場合でも、必要とされるデュタステリドの溶出挙動を得られることが判った。本発明の軟カプセル剤は、小容量化、小型化により服用性に優れており、さらにデュタステリドの優れた溶出性を示すことも判った。

【0045】

また、本発明の軟カプセル剤は、上述した優れた外観均一性及び溶出性が製造直後においても、6 ヶ月の加速試験においても殆ど変化するがないことから、優れた経時安定性、室温長期安定性、加速保存安定性を有していることも判った。

【0046】

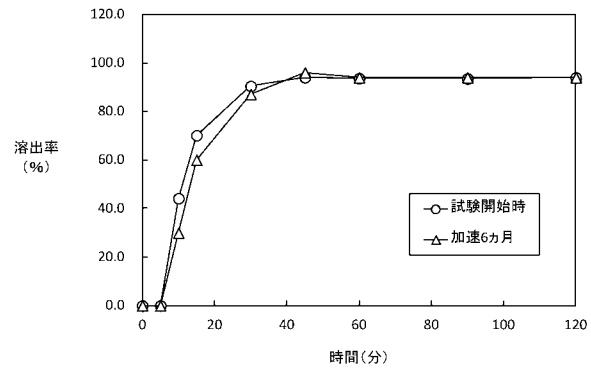
さらに、実施例 2, 5, 6 の軟カプセル剤により、本実施例のデュタステリドを含有する軟カプセル剤はカプセル剤皮の中に黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄などの着色剤を含んでも、上述した優れた服用性、外観均一性、光安定性、経時安定性、室温長期安定性及び加速保存安定性を維持できることも判った。

10

20

30

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 5/28 (2006.01)	A 6 1 P 5/28	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	

(72)発明者 遠藤 隆浩
静岡県富士宮市中里東町 5 6 0 東洋カプセル株式会社内

(72)発明者 佐野 愛
静岡県富士宮市中里東町 5 6 0 東洋カプセル株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA57 BB01 CC17 CC18 CC30 DD08 DD08F DD29H DD29Q DD29U
DD37S DD38 DD46 DD46F EE42H EE47H FF12 FF16 FF21 FF36
FF37 FF51 FF53 FF65
4C086 AA02 AA10 DA12 MA03 MA05 MA37 MA52 NA03 ZA81 ZA92
ZC10