



<p>(51) 国際特許分類6  <b>A61K 31/135, 9/48, 47/34, 47/36, 47/14, 47/38</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) 国際公開番号 <b>WO97/02815</b></p> <p>(43) 国際公開日 1997年1月30日(30.01.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01856</p> <p>(22) 国際出願日 1996年7月4日(04.07.96)</p> <p>(30) 優先権データ        特願平7/194026 1995年7月7日(07.07.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)        日本化薬株式会社        (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP]        〒102 東京都千代田区富士見一丁目11番2号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)        青木 稔(AOKI, Minoru)[JP/JP]        〒202 東京都保谷市下保谷2-7-21 Tokyo, (JP)        東海林栄敏(SHOUJI, Eitoshi)[JP/JP]        〒101 東京都千代田区神田多町2-7-5 Tokyo, (JP)        矢沢勇一(YAZAWA, Yuichi)[JP/JP]        〒132 東京都江戸川区平井1-4-9 Tokyo, (JP)        小室主税(KOMURO, Chikara)[JP/JP]        〒144 東京都大田区西糀谷3-31-1 Tokyo, (JP)</p>	<p>寺田 隆(TERADA, Takashi)[JP/JP]        〒365 埼玉県鴻巣市ひばり野1-16-10 Saitama, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類        国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: <b>FLUTAMIDE COMPOSITION</b></p> <p>(54)発明の名称 フルタミド組成物</p> <p>(57) Abstract        A flutamide composition essentially comprising flutamide, a nonionic surfactant and, if necessary, a fatty acid ester of a lower polyhydric alcohol. This flutamide composition is extremely excellent in dissolution properties and bioabsorbability and therefore permits reduction in clinically necessitated doses and in adverse effects, thus being extremely useful for clinical use.</p>		

(57) 要約

フルタミド及び非イオン性界面活性剤を必須成分とするか、更にこれらと低級多価アルコール脂肪酸エステル類を必須成分とするフルタミド組成物を提供する。

本発明によるフルタミド組成物は溶出性及び生体吸収率が非常に優れたものであり、これらにより臨床効果に要する用量も低減化することが出来、また副作用の軽減化も可能とし、臨床上に於いて極めて有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴァニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	ドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	VI	ヴァイア共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	アメリカ合衆国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		

## 明 細 書

## フルタミド組成物

5

## 技術分野

本発明は、フルタミドを有効成分とする新規なフルタミド組成物に関するものである。

## 背景技術

10 フルタミド（化学名；2-メチル-N-〔4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル〕プロパンアミド）は非ステロイド性抗アンドロゲン作用を有し、副作用の少ない制癌剤として、前立腺癌等の治療に広く用いられている（例えば、プログレス・イン・カンサー・リサーチ・ア  
15 ンド・セラピー、31巻、507～518頁、1984年）。

フルタミドに関する経口製剤として、例えば、特開昭48-10039号公報には澱粉、乳糖等を添加した錠剤、カプセルが開示され、USP-4474813号公報には  
20 乳糖、ラウリル硫酸ナトリウム、結晶セルロース、澱粉を添加した錠剤が、更には乳糖、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、アルコール、とうもろこし澱粉を添加したカプセル剤が開示されている。

従来フルタミド経口製剤は胃、小腸でフルタミド製剤  
25 が崩壊し生体移行をするに際し、血中への吸収率が悪いと

いう難点があった。この為、薬効を上げるには、大容量の製剤を頻回投与する必要があった。そのため、小容量の製剤で1日1～2回投与すればよい製剤の開発が望まれてきた。

#### 5 発明の開示

本発明者らは鋭意研究の結果、フルタミドにポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等の非イオン性界面活性剤を添加した組成物が、更には非イオン性界面活性剤にグリセリン脂肪酸エステル類などの低級多価アルコール脂肪酸エステルを添加した組成物が、特に後記する条件を備えた各成分及び組成物を用いると、フルタミドの生体吸収率が良好なることを見いだした。そして、本発明により、有効な治療の達成に必要とされるフルタミド用量レベルの低減化を可能とし、患者への副作用軽減も可能とした。

15 すなわち、本発明は

1. フルタミド及び非イオン性界面活性剤を必須成分とするフルタミド組成物に関する。より詳しくは、

2. (1) フルタミド、(2) 非イオン性界面活性剤及び(3) 低級多価アルコール脂肪酸エステル類を必須成分と

20 するフルタミド組成物。

3. 非イオン性界面活性剤が下記の条件を達成するものであることを特徴とする前記2項の組成物。

(1) 20℃においてフルタミドを少なくとも100mg/g以上、好ましくは少なくとも150mg/g以上溶解  
25 する。

4. 低級多価アルコール脂肪酸エステル類が下記の条件を達成するものであることを特徴とする3項の組成物。

(1) 20℃においてフルタミドを少なくとも20mg/g以上、好ましくは少なくとも30mg/g以上、より好ましくは少なくとも35mg/g以上溶解する。

5. 4項の組成物が下記の条件を達成するものであることを特徴とする4項記載の組成物。

(1) 該組成物からフルタミドを除いた担体組成物が、20℃において、フルタミドを少なくとも90mg/g以上、好ましくは少なくとも100mg/g以上溶解する。

(2) 該組成物を水と混合して、その水混合液中でのフルタミド濃度が少なくとも70μg/ml以上、好ましくは少なくとも90μg/ml以上で溶解し、フルタミドを析出しない。

15 6. 5項記載の組成物を経口用カプセルの形態とした製剤。

7. 非イオン性界面活性剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート、ラウロマクロゴールから選択される1種以上の化合物である5項の組成物。

20 8. 低級多価アルコール脂肪酸エステル類がヒマシ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、酢酸モノグリセリドから選択される化合物である7項の組成物。

9. 2項のフルタミド組成物が更に、補助剤としてポリ低級アルキレングリコール、水溶性セルロース誘導体、クエン酸トリエチルまたはポリビニルピロリドンを含むことを

25

特徴とする 2 項の組成物。

- 10 . 5 ~ 10 部及びグリセリン脂肪酸エステル類 0 . 3 ~ 1 . 5 部よりなるフルタミド組成物。
- 5 11 . フルタミド 1 部に対して、非イオン性界面活性剤 0 . 2 ~ 7 部、グリセリン脂肪酸エステル類 0 . 5 ~ 10 部及び補助剤 0 . 1 ~ 3 部よりなるフルタミド組成物。
- 12 . 組成物全量に対して、フルタミド 6 ~ 30 W / V %、  
10 基剤として非イオン界面活性剤 10 ~ 87 W / W %、及び  
グリセリン脂肪酸エステル類 7 ~ 83 W / W % または、補  
15 13 . 組成物全量に対して、フルタミド 8 ~ 25 W / W %、  
非イオン性界面活性剤 12 ~ 73 W / W %、グリセリン脂  
肪酸エステル類 15 ~ 75 W / W % 及び補助剤 5 ~ 25 W  
15 / W % からなるフルタミド組成物。
- 14 . (1) フルタミド 6 ~ 15 W / W %  
(2) (a) 30 °C において固体もしくは半固体状非イ  
オン性界面活性剤又は、(b) 該固体もしくは半固体状非イ  
20 オン性界面活性剤が少なくとも 50 W / W % と残部液が非  
イオン性界面活性剤との混合非イオン界面活性剤 40 ~  
70 W / W %  
および  
(3) ヒマシ油又は中鎖脂肪酸トリグリセリド 15 ~ 5  
4 W / W %  
25 からなる 5 項の組成物。

15. (1) フルタミド 10～30 W/W%
- (2) 30℃において液状のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10～40 W/W%
- (3) ヒマシ油又は中鎖脂肪酸トリグリセリド 30～60 W/W%
- (4) 補助剤 5～20 W/W%

からなる9項の組成物に関するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明において、非イオン性界面活性剤とは通常製剤に  
10 添加される非イオン性界面活性剤を示し、例えば、(1)  
テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット等のポリ  
オキシエチレン長鎖脂肪酸エステル類、(2)ポリオキシ  
エチレン硬化ヒマシ油50(HCO 50)、ポリオキシ  
エチレン硬化ヒマシ油60(HCO 60)等のポリオキシ  
15 シエチレン硬化ヒマシ油エステル類、(3)ポリソルベ  
ート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリ  
ソルベート80等のポリオキシエチンソルビタン脂肪酸エ  
ステル類、(4)ポリオキシエチレンポリオキシプロピレ  
ングリコール類(例えば、プロピレンオキシド及びエチレ  
20 ンオキシドの平均重合度がそれぞれ約30及び160であ  
るプルロニックF68)、ポリオキシエチレンオキシプロ  
ピレンセチルエーテル等のブロックポリマー類、(5)ト  
リイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン、モノ  
ステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン等のポリオキ  
25 シエチレングリセリン脂肪酸エステル類、(6)セスニオ

レイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル類、  
(7) セトマクロゴール1000、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ラウロマクロゴール等のポリオキシエチレンアルキルエーテル類が挙げられる。

本願で好ましい非イオン性界面活性剤としては、  
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリソルベート80、プルロニックF68、ラウロマクロゴールが挙げられ、特に好ましくは、  
10 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60 (HCO 60)、プルロニックF68が挙げられる。

本発明の非イオン性界面活性剤は、20℃においてフルタミドを少なくとも190mg/g以上、好ましくは少なくとも150mg/g以上溶解する。

本願発明においてはこれら非イオン界面活性剤を1種以上混合して用いても何らさしつかえない。

本発明において、低級多価アルコール脂肪酸エステル類とは、グリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレン脂肪酸エステルを示す。本願においてはグリセリン脂肪酸エステルが好ましい。

本発明の低級多価アルコール脂肪酸エステル類は、20℃においてフルタミドを少なくとも20mg/g以上、好ましくは少なくとも30mg/g以上、より好ましくは少なくとも35mg/g以上溶解する。



本発明において、グリセリン脂肪酸エステル類とは主成分としてグリセリンにモノ、ジ、トリに各々脂肪酸がエステル化した化合物からなるものを示す。例えば、その具体例としては（１）ヒマシ油、大豆油、トウモロコシ油、ラ  
5 ッカセイ油、ナタネ油、オリーブ油、ゴマ油、ツバキ油、ヤシ油等の植物油、（２）牛油、豚油、馬油等の動物脂、（３）中鎖脂肪酸トリグリセリド；主として飽和脂肪酸〔 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、 $n$ は４～１０〕トリグリセリドよりなり、例えば日本薬局方外医薬品成分規格収載の  
10 ミグリオール（ミツバ貿易）、パナセート（日本油脂）、ODO、ココナード、（４）脂肪酸モノおよびジグリセリド類；例えばグリセリンモノステアレート（商品名；MGS-A；ニコール）、グリセリルモノミリステート、グリセリルモノオレアート、グリセリルジステアレート、  
15 グリセリルジオレエート酢酸モノグリセリド（商品名 マイバセット；イーストマン社）、コハク酸モノグリセリド等が挙げられる。

本発明において好ましいグリセリン脂肪酸エステル類とは、ヒマシ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、グリセリンモノ  
20 ステアレート、酢酸モノグリセリドが好ましい。

本発明においては、これらグリセリン脂肪酸エステル類を適宜、１種以上混合して用いてもさしつかえない。

本発明において、溶解補助剤としては製剤中のフルタミドの溶解性を上げるもの、例えばポリ低級アルキレングリ  
25 コール、具体的にはマクロゴール類、例えばマクロゴール

400、マクロゴール1500、マクロゴール4000、マクロゴール6000が、また溶解性を上げると共に水中に投入したときにフルタミドの析出をしにくくするものに、クエン酸トリエチル、ポリビニルピロリドン及び水溶性セルロース誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセテート（HPMC-AS）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。ポリビニルピロリドンの分子量は特に制限なく、分子量4万のものも70万のものも区別なく使用しうるが、分子量1万～100万好ましくは2万～10万程度のものがよい。

本発明の組成物は下記の条件を達成するものであることを特徴とする。

(1) 該組成物からフルタミドを除いた担体組成物が、20℃において、フルタミドを少なくとも90mg/g以上、好ましくは少なくとも100mg/g以上溶解する。

(2) 該組成物を水と混合して、その水混合液中でのフルタミド濃度が少なくとも70μg/ml以上、好ましくは少なくとも90μg/ml以上で溶解し、フルタミドを析出しない。

前記したように、本発明においての非イオン性界面活性剤、低級多価アルコール脂肪酸エステル類及び組成物は、フルタミドの溶解性、水中でのフルタミドが析出せずに溶解している条件について挙げた。これらの測定はフルタミドを各溶剤に加熱等して溶解させて後、フルタミド結晶が

析出するのを目視して、その時点のフルタミド濃度を求めた値である。

本願発明においては、非イオン性界面活性剤を用いることで、フルタミドの胃腸での吸収率が従来の製剤に較べ良好であることが判った。更に、好ましくは、非イオン性界面活性剤とグリセリン脂肪酸エステル類を添加した担体がフルタミドの胃腸よりの吸収により有利であることが判った。この効果を得るには、非イオン性界面活性剤とグリセリン脂肪酸エステルの量比は製剤中でフルタミドが溶解し、かつ胃腸液中に崩壊した際、ミセル状態を保ちフルタミドの析出を防ぐ量比であることが必要である。また、本願での補助剤は添加することによりフルタミドの製剤中での溶解性をより高め、製剤容量を小さくすることに有用であった。これらの割合比は、非イオン性界面活性剤とグリセリン脂肪酸エステルを併用する場合は、非イオン性界面活性剤 1 重量部に対しグリセリン脂肪酸エステル約 0.2 ～ 約 10 重量部、好ましくは約 0.3 ～ 約 7 重量部程度である。補助剤を更に添加して用いる場合は、非イオン性界面活性剤及びグリセリン脂肪酸エステルを加算して 1 重量部に対し、約 0.05 ～ 約 0.7 重量部、好ましくは約 0.08 ～ 約 0.5 重量部添加することが好ましい。

本発明における各成分の割合比を示すと以下の通りである。

本発明組成物において、フルタミドと基剤の割合比はフルタミド 1 重量部（重量部を以下部と略す）に対して基剤

は通常 1.5 倍以上、好ましくは 3 部以上、その上限は通常 20 部、好ましくは 15 部である。従って、好ましくは基剤はフルタミド 1 部に対し 1.5 ~ 20 部、より好ましくは 3 ~ 15 部である。

- 5 更に、担体が非イオン性界面活性剤とグリセリン脂肪酸エステル類又は補助剤からなる場合は、フルタミド 1 部に対して通常非イオン性界面活性剤は 0.5 部以上、好ましくは 1 部以上、その上限は 10 部、好ましくは 7 部であり、グリセリン脂肪酸エステル類又は補助剤は通常 0.3 部以上、好ましくは 0.5 部以上、その上限は 15 部、好ましくは 10 部である。従って、フルタミド 1 部に対し、非イオン性界面活性剤 0.5 ~ 10 部、好ましくは 1 ~ 7 部程度、グリセリン脂肪酸エステル類又は補助剤が 0.3 ~ 1.5 部、好ましくは 0.5 ~ 10 部が好ましい。
- 15 更に、基剤が非イオン性界面活性剤とグリセリン脂肪酸エステル類及び補助剤からなる場合は、フルタミド 1 部に対して通常非イオン性界面活性剤は 0.2 部以上、好ましくは 0.5 部以上、その上限は 7 部、好ましくは 4 部程度、グリセリン脂肪酸エステル類は通常 0.5 部以上、好ましくは 1 部以上、その上限は 10 部、好ましくは 5 部程度、補助剤は 0.1 部以上、好ましくは 0.3 部以上、その上限は 6 部、好ましくは 3 部である。従ってフルタミド 1 部に対し、非イオン界面活性剤 0.2 ~ 7 部、好ましくは 0.5 ~ 4 部、グリセリン脂肪酸エステル類 0.5 ~ 10 部、
- 20 好ましくは 1 ~ 5 部、溶解補助剤 0.1 ~ 3 部、好ましく
- 25

は 0.3 ~ 2 部が好ましい。

フルタミド、非イオン性界面活性剤、グリセリン脂肪酸エステル類及び補助剤の製剤組成物全体に対する好ましい割合 (W/W%以下%と略す) は、次の通りである。

5 フルタミド

3%以上、より好ましくは6%以上、更に好ましくは8%以上で、上限は40%、より好ましくは30%、更に好ましくは25%

非イオン性界面活性剤

10 5%以上、より好ましくは10%以上、更に好ましくは12%以上で、上限は97%、より好ましくは87%、更に好ましくは73%

グリセリン脂肪酸エステル類

15 無添加でも良いが、より好ましくは7%以上、更に好ましくは15%以上で、上限は90%、より好ましくは83%、更に好ましくは75%

補助剤

20 無添加でも良いが、より好ましくは7%以上、更に好ましくは15%以上で、上限は35%、より好ましくは30%、更に好ましくは25%

本製剤の好ましい製剤組成を示すと下記の通りである。

(i) 基剤として非イオン性界面活性剤とグリセリン脂肪酸エステルまたは補助剤を用いた場合：

	フルタミド	6 ~ 30%
25	非イオン性界面活性剤	10 ~ 87%

グリセリン脂肪酸エステル類 7 ~ 83 %

又は補助剤 7 ~ 30 %

(ii) 基剤として非イオン性界面活性剤とグリセリン脂肪酸エステル類及び補助剤を用いた場合 :

5 フルタミド 8 ~ 25 %

非イオン性界面活性剤 12 ~ 73 %

グリセリン脂肪酸エステル類 15 ~ 75 %

補助剤 5 ~ 25 %

上記好ましい製剤組成での基剤組成の好ましい成分の  
 10 組合せは、前記した通りの非イオン性界面活性剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリソルベート 80、  
 プルロニック F 68 またはラウロマクロゴールが挙げられ、  
 グリセリン脂肪酸エステル類としては、ヒマシ油、中鎖脂  
 15 肪酸トリグリセリド、グリセリンモノステレートまたは酢  
 酸モノグリセリドが挙げられ、溶解補助剤としてはマクロ  
 ゴール 400、クエン酸トリエチルまたはポリビニルピロ  
 リドンが挙げられこれらの上記 (i) (ii) での組合せ割  
 合が好ましい。更に好ましくは、上記基剤組成で、非イ  
 オン性界面活性剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6  
 20 0、プルロニック F 68 を用い、脂肪酸エステル類として  
 ヒマシ油、中鎖脂肪酸トリグリセリドを用い、補助剤とし  
 てポリビニルピロリドンを用いた上記 (i) (ii) での組  
 合せ割合が特に好ましい。

更には、好ましい組成物として次のものが挙げられる。

25 (1) フルタミド 6 ~ 15 W/W %

(2) (a) 30℃において固体もしくは半固体状非イオン性界面活性剤又は、(b) 該固体もしくは半固体状非イオン性界面活性剤が少なくとも50W/W%と残部液状非イオン性界面活性剤との混合非イオン界面活性剤 40～70W/W%

(3) ヒマシ油又は中鎖脂肪酸トリグリセリド 15～54W/W%

からなる組成物。

固体もしくは半固体非イオン性界面活性剤とは、例えば前記のプルロニックF68等が挙げられる。

更には、(1) フルタミド 10～30W/W%

(2) 30℃において液状のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10～40W/W%

(3) ヒマシ油又は中鎖脂肪酸トリグリセリド 30～60W/W%

(4) 補助剤 5～20W/W%

からなる組成物。

本発明の組成物は基本的に経口用カプセル製剤（ゼラチン硬カプセル、ゼラチン軟カプセル）として用いられるが、他の経口用剤型として液剤、ペースト、錠剤、顆粒剤等としても良い。従って、これらの適する製剤とする為に、添加剤として、上記のもの以外に医薬品、食品等に通常使用される無毒性の賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、防腐剤、安定化剤、分散剤、着色剤、香味剤などを添加しても良い。

後記するように、本発明の組成物による製剤、例えば硬

カプセル剤は溶出試験及びイヌでの体内吸収率試験においても、著しく優れた、効果を有するものであることが判った。従って、本発明の組成物を臨床に適用した場合、従来品に較べ小容量の製剤または投与回数を抑えることができる。例えば、現在市販されているフルタミド125mg含有錠剤は前立腺癌の適用において1日3回程度服用することとされている。

この観点に於いて、本発明の組成物は、例えば40mg～80mgフルタミド含有カプセル剤程度で、従来の125mgフルタミド錠又はカプセルと同等の効果が期待されるものである。従って、本願硬カプセル剤の臨床適用では、例えば、フルタミド60mgまたは80mg含有製剤で1日3回、フルタミド125mg含有製剤で1日2回程度で、臨床効果が発揮されるものである。

15 尚、用法・用量設定は以上に限られるものでない。

#### 試験例1. 溶出試験

##### 試験方法及び結果

日本薬局方記載の溶出試験法第2法に基づいて、試験液として0.1M酢酸緩衝液pH4.0を250mlを用い、  
20 回転数100rpmで試験した。

本発明品として実施例記載の硬カプセル剤（フルタミド40mg相当）及び対照品を各々シンカーに入れ試験液に投入した後、経時的に2時間迄サンプリングを行った。サンプリング溶液をメンブランフィルター（0.45 $\mu$ m）  
25 でろ過し、UV法でフルタミド含量を測定した。各々の硬



カプセル剤について、理論値に対する最高溶出値を百分率として表 1 に示した。

対照例 1 (市販錠剤組成物のフルタミド 40 mg 相当分) 及び対照例 2 (フルタミド 40 mg とラウリル硫酸ナトリウム 200 mg 含有の硬カプセル) の最高溶出率は 36% 程度であった。一方、本発明の実施例の硬カプセル剤の最高溶出率は平均で 70% 程度であり、対照例に比し 2.3 倍程高いものであった。このことは、本願発明の硬カプセル剤が溶出性の優れた組成物であることを示すものである。

10 表 1

試料	最高溶出率 %
対照品 1	27.7
対照品 2	32.5
本発明実施例 1 1	63.4
15 実施例 1 2	70.8
実施例 1 3	71.7
実施例 1 4	79.0
実施例 1 5	78.5
実施例 1 6	74.4
20 実施例 1 7	56.5

対照品 1 : 市販錠剤 (フルタミド 125 mg 含有) を粉碎分割し、フルタミド 40 mg 相当の組成物。

対照品 2 : フルタミド 40 部をエタノールに溶かし、更にラウリル硫酸ナトリウム 200 部を加えて溶解した後、エタノールを減圧乾固して、この固体

を粉碎し、1カプセル当り240mg（フルタミド40mg相当）に充填した。

## 試験例2 生物学的利用能試験

### 試験方法及び結果

- 5 本発明の実施例の硬カプセル剤及び前記した対照例1及び2を試験試料に用いた。

10 試料を3匹のビーグル犬（雄性、約10～13kg）に経口投与し、経時的に24時間まで採血を行い、血漿中の有効成分（活性代謝物であるOHフルタミド）を高速液体クロマトグラフィーで測定した。投与後の時間に対する血漿中薬剤濃度から血中濃度下面積（AUC）を台形規則によりもとめた。結果を表2に示す。

15 本発明の硬カプセル剤によるAUC値は対照品に較べ平均で2.4倍程高い値が得られ、著しい吸収性の増加が認められた。尚、溶出試験と生物学的利用能試験による結果は対照例との比較において相関した関係が認められた。

表2

試料	血中濃度下面積（AUC） $\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{ml}$
20 対照品1	13.4
対照品2	14.0
本発明実施例12	31.9
本発明実施例13	31.7
本発明実施例14	32.9

25 本発明品の製造方法は、フルタミド、界面活性剤及び油脂、必要に応じて溶解補助剤を加え、室温下で液体状態の

組成は、室温で攪拌しながら、均一に溶解させる。室温下で固体状態の組成では、溶融するまでの温度に加熱攪拌しながら、均一に溶解させる。次いで調製された組成溶液の一定量を充填機にてハード又はソフトカプセルに充填しカプセル剤となす。室温で液体の場合、またはペースト状の半固体でのハードカプセル充填後は、ゼラチンを主成分として溶液を用いてカプセル頭部と胴部の接合部にシールを施し液漏れを防止する。また室温で固体の場合は、必ずしもカプセル剤に限定されるものではなく、加熱溶解のあと適当な型に入れ冷却後取り出して錠剤あるいは、ペレット状に製したり、または冷却後粉碎して粒剤にすることが可能である。

#### 実施例

次に実施例をあげて本発明の製剤及びその製造方法を具体的に説明する。

#### 実施例 1 .

フルタミド 40 部、HCO60 を 80 部、中鎖脂肪酸トリグリセライド（商品名：パナセート 810）60 部、マクロゴール 400 を 20 部加えた後、室温で攪拌溶解させる。この溶液を 35℃ に加熱して 2 号ハードゼラチンカプセルに 1 個あたり 400 mg（フルタミド 80 mg 相当）ずつ充填しゼラチン溶液でシールする。

#### 実施例 2 .

フルタミド 40 部、HCO60 を 40 部、ヒマシ油 90 部、ポリビニルピロリドン（K25）20 部を加えた後、

70～90℃に加温して攪拌溶解させる。この溶液を60℃に加温して4号ハードゼラチンカプセルに1個あたり190mg（フルタミド40mg相当）ずつ充填しゼラチン溶液でシールする。

5 実施例3.

フルタミド12部、HCO60を24部、中鎖脂肪酸トリグルセリド（商品名：ミグリオール840）24部を加えた後、室温で攪拌溶解させる。この溶液を用いて平板法により1個あたり600mg（フルタミド120mg相当）

10 ずつ充填し、乾燥させてソフトゼラチンカプセル剤とする。

実施例4.

フルタミド40部、プルロニックF68を180部、加えた後、60℃で攪拌溶解させた。この溶液を60℃に加温して2号ハードゼラチンカプセルに1個あたり440mg

15 g（フルタミド80mg相当）ずつ充填する。

実施例5

実施例4の加温溶液を冷却後、ミルを用いて粉碎し、16メッシュのふるい篩過し粒剤を得た。

実施例6.

20 フルタミド40部、プルロニックF68を160部、マクロゴール400を25部加えた後、55℃で攪拌溶解させる。この溶液を55℃に加温して、錠剤用の直径12mm深さ4mmの塩化ビニルのPTPポケットに450mg

25 ずつを流し込み冷却後、フルタミド80mgを含有する錠剤を得た。

## 実施例 7.

フルタミド 10 部、ポリソルベート 80 を 30 部、グリセリン脂肪酸エステル（商品名：マイバセット 9-08）40 部、マクロゴール 400 を 10 部加えた後、室温で攪拌溶解させる。この溶液を用いて平板法により 1 個あたり 540 mg（フルタミド 60 mg 相当）ずつ充填乾燥させてソフトゼラチンカプセル剤とする。

## 実施例 8.

フルタミド 40 部、HCO 60 を 70 部、中鎖脂肪酸トリグリセライド（商品名；パナセート 810）80 部、クエン酸トリエチルを 30 部加えた後、室温で攪拌溶解させる。この溶液を 35 °C に加温して 0 号ハードゼラチンカプセルに 1 個あたり 660 mg（フルタミド 120 mg 相当）ずつ充填しゼラチン溶液でシールする。

## 15 実施例 9.

フルタミド 10 部、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（日局：ラウロマクロゴール）20 部、ヒマシ油 40 部を加えた後、室温で攪拌溶解させる。この溶液をロータリー充填機により 1 個あたり 700 mg（フルタミド 100 mg 相当）ずつ充填し、乾燥させてソフトゼラチンカプセル剤とする。

## 実施例 10.

フルタミド 10 部、プルロニック F 68 を 40 部、HCO 60 を 20 部、ダイズ油 25 部を加えた後、60 °C で攪拌溶解させる。この溶液を 60 °C に加温して 2 号ハードゼ

ラチンカプセルに1個あたり380mg（フルタミド40mg相当）ずつ充填する。

実施例11.

フルタミド40部、プルロニックF68を360部加えて、70℃で加熱溶解後、ハードゼラチンカプセル1個あたり400mg（フルタミド40mg相当）ずつ充填する。

実施例12.

フルタミド40部、プルロニックF68を120部及び中鎖脂肪酸トリグリセライド（商品名；パナセート）40部を加え70℃で加熱溶解後、ハードゼラチンカプセル1個あたり200mg（フルタミド40mg相当）ずつ充填する。

実施例13.

フルタミド40部、プルロニックF68を160部、HCO60を80部及びヒマシ油100部を加え70℃で加熱溶解後、ハードゼラチンカプセル1個あたり380mg（フルタミド40mg相当）ずつ充填する。

実施例14.

フルタミド40部、HCO60を100部及び酢酸モノグリセリド（商品名；マイバセット）240部を加えて溶解した後、ハードゼラチンカプセルに1個あたり380mg（フルタミド40mg相当）ずつ充填する。

実施例15.

フルタミド40部、HCO60を170部及び中鎖脂肪酸トリグリセライド（商品名；パナセート）170部を加

えて溶解した後、ハードゼラチンカプセル1個あたり380mg（フルタミド40mg相当）ずつ充填する。

実施例16.

フルタミド40部、プルロニックF68を180部及び  
5 ヒドロキシプロピルセルロース3部を加えて70℃で加熱溶解した後、ハードゼラチンカプセル1個あたり223mg（フルタミド40mg相当）ずつ充填する。

実施例17.

フルタミド40部、プルロニックF68を220部及び  
10 ヒマシ油120部を加えて、70℃で加熱溶解した後、ハードゼラチンカプセル1個あたり380mg（フルタミド40mg相当）ずつ充填する。

実施例18.

フルタミド40部、HCO60を40部、ヒマシ油80  
15 部及びポリビニルピロリドン20部を加えて80℃で加熱溶解した後、ハードゼラチンカプセル1個あたり188mg（フルタミド40mg相当）ずつ充填する。

産業上の利用可能性

本発明によるフルタミド組成物は溶出性及び生体吸収率  
20 が非常に優れたものであり、これらにより臨床効果に要する用量も低減化することが出来、また副作用の軽減化も可能とし、临床上に於いて極めて有用である。

## 請求の範囲

1. フルタミド及び、非イオン性界面活性剤を必須成分とするフルタミド組成物。
- 5 2. (1) フルタミド、(2) 非イオン性界面活性剤及び(3) 低級多価アルコール脂肪酸エステル類を必須成分とするフルタミド組成物。
  3. 非イオン性界面活性剤が下記の条件を達成するものであることを特徴とする請求項2の組成物。
- 10 (1) 20℃においてフルタミドを少なくとも100mg/g以上溶解する。
  4. 低級多価アルコール脂肪酸エステル類が下記の条件を達成するものであることを特徴とする請求項3の組成物。
    - (1) 20℃においてフルタミドを少なくとも20mg/g以上溶解する。
- 15 5. 請求項4の組成物が下記の条件を達成するものであることを特徴とする請求項4記載の組成物。
  - (1) 該組成物からフルタミドを除いた担体組成物が20℃において、フルタミドを少なくとも90mg/g以上溶解する。
- 20 (2) 該組成物を水と混合して、その水混合液中でのフルタミド濃度が少なくとも70µg/mlで溶解しフルタミドを析出しない。
- 25 6. 請求項5記載の組成物を経口用カプセルの形態として製剤。



7. 非イオン性界面活性剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート、ラウロマクロゴールから選択される1個以上の化合物である請求項5の組成物。
- 5 8. 低級多価アルコール脂肪酸エステル類がヒマシ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、酢酸モノグリセリドから選択される化合物である請求項7の組成物。
9. 請求項2のフルタミド組成物が更に、補助剤としてポリ低級アルキレングリコール、水溶性セルロース誘導体、
- 10 クエン酸トリエチルまたはポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする請求項2の組成物。
10. フルタミド1部に対して、非イオン性界面活性剤0.5～10部及びグリセリン脂肪酸エステル類0.3～1.5部よりなるフルタミド組成物。
- 15 11. フルタミド1部に対して、非イオン性界面活性剤0.2～7部、グリセリン脂肪酸エステル類0.5～10部及び補助剤0.1～3部よりなるフルタミド組成物。
12. 組成物全量に対して、フルタミド6～30W/W%、担体として非イオン界面活性剤10～87W/W%及びグリセリン脂肪酸エステル類7～83W/W%または、補助
- 20 剤7～30W/W%からなるフルタミド組成物。
13. 組成物全量に対して、フルタミド8～25W/W%、非イオン性界面活性剤12～73W/W%、グリセリン脂肪酸エステル15～75W/W%及び補助剤5～25W/W%
- 25 W%からなるフルタミド組成物。

- 1 4 . (1) フルタミド 6 ~ 1 5 W / W %  
(2) (a) 3 0 °Cにおいて固体もしくは半固体状非イオン性界面活性剤又は、(b) 該固体もしくは半固体状非イオン性界面活性剤が少なくとも5 0 W / W %と残部液状非イオン性界面活性剤との混合非イオン界面活性剤 4 0 ~ 7 0 W / W % および  
5 (3) ヒマシ油又は中鎖脂肪酸トリグリセリド 1 5 ~ 5 4 W / W %

からなる請求項5の組成物。

10 1 5 .

- (1) フルタミド 1 0 ~ 3 0 W / W %  
(2) 3 0 °Cにおいて液状のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 1 0 ~ 4 0 W / W %  
(3) ヒマシ油又は中鎖脂肪酸トリグリセリド 3 0 ~ 6  
15 0 W / W %  
(4) 補助剤 5 ~ 2 0 W / W %

からなる請求項9の組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01856

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. Cl <sup>6</sup> A61K31/135, A61K9/48, A61K47/34, A61K47/36, A61K47/14, A61K47/38		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl <sup>6</sup> A61K31/135, A61K9/48, A61K47/06-47/46		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 93/09771, A1 (Shering Corporation), May 27, 1993 (27. 05. 93)	1
A	& US, 5162117, A & EP, 543541, A1	2 - 15
X	US, 5430021, A (Pharmavene, Inc.), July 4, 1995 (04. 07. 95)	1 - 15
	& WO, 95/25505, A1	
P,X	WO, 95/25504, A1 (Pharmavene, Inc.), September 28, 1995 (28. 09. 95)	1 - 15
	& AU, 9521024, A	
P,X	US, 5447729, A (Pharmavene, Inc.), September 5, 1995 (05. 09. 95)	1 - 15
	& WO, 95/27479, A1	
A	JP, 4-253919, A (Kirin-Amgen, Inc.), September 9, 1992 (09. 09. 92)	1 - 15
	& EP, 459516, A1	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
October 1, 1996 (01. 10. 96)		October 8, 1996 (08. 10. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP96/01856

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-5418, A (Kowa Co., Ltd.), January 11, 1991 (11. 01. 91) (Family: none)	1 - 15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>6</sup> A61K31/135, A61K9/48, A61K47/34, A61K47/36, A61K47/14, A61K47/38,		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>6</sup> A61K31/135, A61K9/48, A61K47/06~47/46		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 93/09771, A1 (SHERING CORPORATION) 27. 5月. 1993 (27. 05. 93) & US, 5162117, A & EP, 543541, A1	1 2-15
X	US, 5430021, A (PHARMAVENE, INC.) 4. 7月. 1995 (04. 07. 95) & WO, 95/25505, A1	1-15
P, X	WO, 95/25504, A1 (PHARMAVENE, INC.) 28. 9月. 1995 (28. 09. 95) & AU, 9521024, A	1-15
P, X	US, 5447729, A (PHARMAVENE, INC.) 5. 9月. 1995 (05. 09. 95) & WO, 95/27479, A1	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
01. 10. 96	08.10.96	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩一	4 C 9455
	電話番号 03-3581-1101	内線 3453

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 4-253919, A (麒麟-アムジェン・インコーポレーテッド) 9. 9月. 1992 (09. 09. 92) & EP, 459516, A1	1-15
A	JP, 3-5418, A (興和株式会社) 11. 1月. 1991 (11. 01. 91) (ファミリーなし)	1-15