(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6426293号
(P6426293)

(45)発行日　平成30年11月21日(2018.11.21)　(24)登録日　平成30年11月2日(2018.11.2)

(51)Int.Cl.　F I

A61K 31/56	(2006.01)	A61K	31/56
A61K 9/20	(2006.01)	A61K	9/20
A61K 9/14	(2006.01)	A61K	9/14
A61K 47/02	(2006.01)	A61K	47/02
A61K 47/04	(2006.01)	A61K	47/04

請求項の数 18　(全 24 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-537224 (P2017-537224)
(86)(22)出願日　平成28年1月5日 (2016.1.5)
(65)公表番号　特表2018-502130 (P2018-502130A)
(43)公表日　平成30年1月25日 (2018.1.25)
(86)国際出願番号　PCT/KR2016/000069
(87)国際公開番号　WO2016/114521
(87)国際公開日　平成28年7月21日 (2016.7.21)
審査請求日　平成29年7月24日 (2017.7.24)
(31)優先権主張番号　10-2015-0006910
(32)優先日　平成27年1月14日 (2015.1.14)
(33)優先権主張国　韓国 (KR)

(73)特許権者　513131590
ドン－ア　エスティ　カンパニー　リミテッド
大韓民国　ソウル　０２５８７、トンデムン－グ、チョノ－デロ　６４
６４　Ｃｈｅｏｎｈｏ－ｄａｅｒｏ，Ｄｏｎｇｄａｅｍｕｎ－ｇｕ，Ｓｅｏｕｌ　０２５８７　Ｒｅｐｕｂｌｉｃ　ｏｆ　Ｋｏｒｅａ
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林　則幸

最終頁に続く

(54)【発明の名称】安定性が改善された錠剤形態のデュタステリド組成物

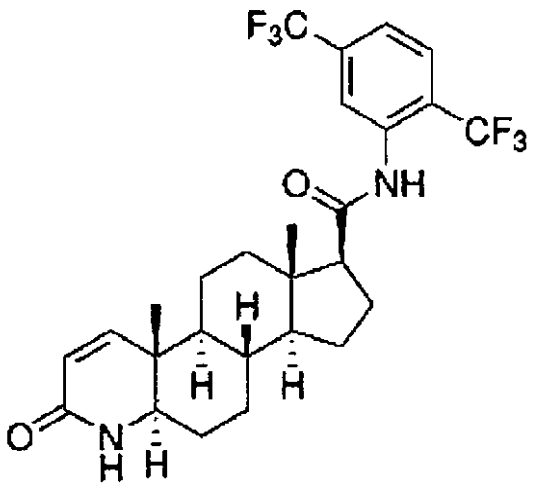
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（１）デュタステリド１重量部を可溶化剤２０～６０重量部に溶解させた溶液の製造段階と、
（２）前記（１）段階で製造された溶液に軽質無水ケイ酸０．３～１重量部を攪拌して懸濁させた溶液の製造段階と、
（３）別途の精製水１００～１０００重量部に軽質無水ケイ酸５～３０重量部を攪拌して懸濁させた溶液の製造段階と、
（４）前記（２）で製造された溶液と（３）で製造された溶液とを混合して乳化させた乳化液の製造段階と、
（５）前記（４）で製造された乳化液を崩壊剤及び希釈剤の混合粉末に結合液として加えて混合・乾燥させた顆粒の製造段階とを含んでなる、デュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項２】
可溶化剤は、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル及びこれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項１に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項３】
可溶化剤は、モノカプリル酸プロピレングリコール、またはモノカプリル酸プロピレン

グリコールとジエチレングリコールモノエチルエーテルとの混合物であることを特徴とする、請求項２に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項４】
（３）段階または（５）段階で、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、及びコポビドンの中から選ばれる結合剤をさらに添加することを特徴とする、請求項１に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項５】
（５）段階で、ケイ酸カルシウムまたはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムである吸着剤をさらに添加することを特徴とする、請求項１に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項６】
良性前立腺肥大症（ｂｅｎｉｇｎ　ｐｒｏｓｔａｔｉｃ　ｈｙｐｅｒｐｌａｓｉａ）及び男性型脱毛症（ａｎｄｒｏｇｅｎｅｔｉｃ　ａｌｏｐｅｃｉａ）治療用製剤の製造における、
請求項１乃至５のいずれか一項に記載の製造方法によって製造された固形の薬学的組成物の使用。
【請求項７】
（１）デュタステリド１重量部を可溶化剤２０～６０重量部に溶解させた溶液の製造段階と、
（２）前記（１）段階で製造された溶液に軽質無水ケイ酸０．３～１重量部を攪拌して懸濁させた溶液の製造段階と、
（３）前記（２）で製造された溶液と精製水とを混合して乳化させた乳化液の製造段階と、
（４）前記（３）で製造された乳化液を崩壊剤及び希釈剤の混合粉末に結合液として加えて混合・乾燥させた顆粒の製造段階とを含んでなる、デュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項８】
可溶化剤は、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル及びこれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項７に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項９】
可溶化剤は、モノカプリル酸プロピレングリコール、またはモノカプリル酸プロピレングリコールとジエチレングリコールモノエチルエーテルとの混合物であることを特徴とする、請求項８に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項１０】
（４）段階で、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、及びコポビドンの中から選ばれる結合剤をさらに添加することを特徴とする、請求項７に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項１１】
（４）段階で、ケイ酸カルシウムまたはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムである吸着剤をさらに添加することを特徴とする、請求項７に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項１２】
良性前立腺肥大症（ｂｅｎｉｇｎ　ｐｒｏｓｔａｔｉｃ　ｈｙｐｅｒｐｌａｓｉａ）及び男性型脱毛症（ａｎｄｒｏｇｅｎｅｔｉｃ　ａｌｏｐｅｃｉａ）治療用製剤の製造における、
請求項７乃至１１のいずれか一項に記載の製造方法によって製造された固形の薬学的組

成物の使用。
【請求項１３】
（１）デュタステリド１重量部を可溶化剤２０～６０重量部に溶解させた溶液の製造段階と、
（２）別途の精製水１００～１０００重量部に軽質無水ケイ酸５～３０重量部を攪拌して懸濁させた溶液の製造段階と、
（３）前記（１）段階で製造された溶液と（２）で製造された溶液とを混合して乳化させた乳化液の製造段階と、
（４）前記（３）で製造された乳化液を崩壊剤及び希釈剤の混合粉末に結合液として加えて混合・乾燥させた顆粒の製造段階とを含んでなる、デュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項１４】
可溶化剤は、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル及びこれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項１３に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項１５】
可溶化剤は、モノカプリル酸プロピレングリコール、またはモノカプリル酸プロピレングリコールとジエチレングリコールモノエチルエーテルとの混合物であることを特徴とする、請求項１４に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項１６】
（４）段階で、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、及びコポビドンの中から選ばれる結合剤をさらに添加することを特徴とする、請求項１３に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項１７】
（４）段階で、ケイ酸カルシウムまたはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムである吸着剤をさらに添加することを特徴とする、請求項１３に記載のデュタステリド含有固形薬学的組成物の製造方法。
【請求項１８】
良性前立腺肥大症（ｂｅｎｉｇｎ　ｐｒｏｓｔａｔｉｃ　ｈｙｐｅｒｐｌａｓｉａ）及び男性型脱毛症（ａｎｄｒｏｇｅｎｅｔｉｃ　ａｌｏｐｅｃｉａ）治療用製剤の製造における、
請求項１３乃至１７のいずれか一項に記載の製造方法によって製造された固形の薬学的組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、デュタステリドを含有する錠剤形態の組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
デュタステリド（Ｄｕｔａｓｔｅｒｉｄｅ）は、下記化学式１で表示される化合物であって、命名法によると、１７β－Ｎ－［２，５－ビス（トリフルオロメチル）］フェニルカルバモイル－４－アザ－５α－アンドロスト－１－エン－３－オン化合物と呼ばれる。

【化１】

［化学式１］



【０００３】

デュタステリドは、男性ホルモンであるテストステロンを男性型脱毛症と良性前立腺肥大症の原因物質であるジヒドロテストステロンに変換させる５α還元酵素の作用を阻害することにより、良性前立腺肥大症（ｂｅｎｉｇｎ　ｐｒｏｓｔａｔｉｃ　ｈｙｐｅｒｐｌａｓｉａ）及び男性型脱毛症（ａｎｄｒｏｇｅｎｅｔｉｃ　ａｌｏｐｅｃｉａ）の治療に使用される。

【０００４】

一般に、デュタステリドは、２４２～２５０℃の融点を有する白色粉末の形態であり（特許文献１）、エタノールに４４ｍｇ／ｍＬ、メタノールに６４ｍｇ／ｍＬ、ポリエチレングリコール４００に3ｍｇ／ｍＬ、水には０．０３８ｎｇ／ｍＬの溶解度を示す難溶性薬物である（ＡＶＯＤＡＲＴ（登録商標）、ＦＤＡ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ　ｒｅｖｉｅｗ）。また、デュタステリドは、主に酸化と加水分解によって分解されることが知られている［非特許文献１］。

【０００５】

このような特性を持つデュタステリドは、アボダート（ＡＶＯＤＡＲＴ（登録商標）、Ｇｌａｘｏｓｍｉｔｈｋｌｉｎｅ）という商品名で市販されている。アボダートは、デュタステリドを安定化（ｓｔａｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ）させるとともに、経口投与時に胃腸管内で吸収できるように可溶化（ｓｏｌｕｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ）させた医薬品であって、０．５ｍｇのデュタステリドとブチル化ヒドロキシトルエン（酸化及び加水分解に対する安定化剤として）０．０３５ｍｇを、油相であるカプリン酸／カプリル酸のモノ・ジグリセリド３４９．５ｍｇに溶解した後、ゼラチンからなる軟質カプセル（ｓｏｆｔ　ｇｅｌａｔｉｎ　ｃａｐｓｕｌｅ）に充填して市販されている［ＡＶＯＤＡＲＴ（登録商標）、ＦＤＡ　ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ｒｅｖｉｅｗ］。

【０００６】

しかし、アボダートは、軟質カプセルの主成分であるゼラチンの熱及び水分に対する感受性のため、保管中に１）カプセル皮膜の軟化及び硬化による性状変形、２）カプセル皮膜の粘着性増加によるカプセル間の付着、３）カプセル皮膜の破裂による内容液の流出、及び４）内容液と皮膜との反応によるゼラチン架橋化に起因する崩壊遅延などの現象が現れることにより、医薬品として必ず必要な保管中の安定性が低下する危険性が非常に高い。

【０００７】

また、デュタステリドの酸化に対する分解を防ぐために、安定化剤としてアボダートに添加されているブチル化ヒドロキシトルエン（Ｂｕｔｙｌａｔｅｄ　ｈｙｄｒｏｘｙｌ

ｔｏｌｕｅｎｅ）は、フェノール誘導体の一種であって、発癌性、喘息及び乳幼児の行動障害を引き起こす可能性について議論が絶えず［非特許文献２］、医薬品においてもその使用量が制限されている物質である。

【０００８】

このため、軟質カプセル剤形であるアボダート（ＡＶＯＤＡＲＴ（登録商標））が持っている欠点を克服するためのデュタステリド含有固形製剤への剤形変更に関する研究が盛んに行われてきた。

【０００９】

特許文献２には、デュタステリド、吸着剤、賦形剤、水溶性高分子及び水不溶性高分子の混合物を含む１次コーティング液、及び水不溶性高分子を含む２次コーティング液を含むデュタステリドの固形化製剤が開示されている。上記の技術は、デュタステリド、界面活性剤であるポロキサマー、及び油性の可溶化剤であるモノカプリル酸プロピレングリコールを全てエタノールに溶解した後、これをケイ化微結晶セルロースと二酸化ケイ素からなる吸着剤に吸着させることにより、錠剤を製造することを特徴とする。しかし、このようなエタノールの使用は、製造工程中にデュタステリドの結晶性を変化させる可能性があり、これにより製造工程及び保管中にデュタステリド類縁物質の発生が加速化されて安定性が不良になるおそれがあり、必ずブチル化ヒドロキシトルエンなどの安定化剤が一緒に使用されなければならないという欠点がある。

【００１０】

特許文献３には、デュタステリドの可溶化のための自己乳化組成物とこれから製造された錠剤について開示されている。上記の特許では、デュタステリドを多量の界面活性剤と油性の可溶化剤に溶解させて自己乳化エマルジョン組成物を製造し、これをエタノールと混合して得られた混合溶液を希釈剤、崩壊剤などの吸着剤に加えてデュタステリドを固形化することをその製造方法とする。前記自己乳化エマルジョン組成物は、水との接触時に、デュタステリドを含有する油性の可溶化剤が１０００ｎｍ以下の小さな油滴として自発的に分散する乳剤を形成させるために、ポロキサマー、スクロースエステルなどの界面活性剤を多量含有しなければならないという欠点がある。しかし、界面活性剤は、粘膜に対する刺激性があり、人体への服用時に胃腸障害などが発生するおそれがあるので、毎日服用しなければならないデュタステリドなどの薬物を、多量の界面活性剤が含有された自己乳化エマルジョン組成物に製剤化することは不適切である。

【００１１】

特許文献４は、デュタステリドをオイル状の可溶化剤に溶解させた後、吸着剤に吸着させて製造された固形の吸着物製造方法を提案している。こうして得られた吸着物を賦形剤の混合物に配合した後、水または有機溶媒を用いて製造された結合液を用いて湿式顆粒法で錠剤を製造する。このような製造方法は、可溶化剤に溶解させたデュタステリドを吸着させる段階と、結合液を用いて湿式顆粒を製造する段階が区分されていることが、特許文献２及び３で提示した方法と相違する。しかし、一般に、デュタステリドの可溶化剤は、油性の液体なので、固形製剤の製造のためにはその使用量が出来る限り最小限に抑えられなければならない。したがって、デュタステリドを溶解させた少量の可溶化剤を直接吸着剤に吸着させて固形化する場合、吸着物内でデュタステリドの含量が均一に分布し難い。このため、特許文献２及び３では、デュタステリドを均質に含有する固形の吸着物を製造するために、油性の可溶化剤であるモノカプリル酸プロピレングリコールに対して５倍量以上のエタノールを希釈溶媒として用いて吸着剤に均質にデュタステリドを吸着させる。しかし、特許文献４のように、デュタステリドを油性の可溶化剤に溶解させた溶液のみではデュタステリドを均質に吸着させ難いので、市販製品であるアボダート（登録商標）レベルの含量均一性を確保することが難しい。

【００１２】

軟質カプセル剤形の欠点を補完するための別の試みである特許文献５では、前述した技術とは異なり、オイル状の可溶化剤の使用を排除し、乾式顆粒または湿式顆粒を適用して錠剤を製造する方法を具体的に記述している。油性の可溶化剤を使用しないことにより、

上記の発明で提供する顆粒組成物は、デュタステリドを粉末状に含有し、このような方法で提供される組成物は、難溶性薬物であるデュタステリドの十分な生体利用率を得難いという欠点がある。これに加えて、実際に、特許文献５ではいずれの生体利用率評価結果も提示されていない。

【００１３】

そこで、本発明者らは、有機溶剤であるエタノール及びブチル化ヒドロキシトルエンなどの人体に有害な安定化剤を使用せず、軟質カプセルよりも優れた保管安定性を有するデュタステリド含有固形製剤の製造方法を確立した。本発明では、デュタステリドを含む油相及び／または別途の水相溶液に軽質無水ケイ酸を懸濁させ、これらの溶液を均質に乳化させて得られた乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を崩壊剤、希釈剤などの固形の賦形剤に加えて湿式顆粒法で顆粒を製造した後、圧縮成形して製造される錠剤形態が、市販製品であるアボダート（登録商標）軟質カプセルよりも優れた保管安定性を示し、類縁物質の発生を最小限に抑え、優れた含量均一性を有することを確認することにより、本発明を完成した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１４】

【特許文献１】ＷＯ０６／０９９１２１号

【特許文献２】韓国登録特許公報第１０－１０５５４１２号

【特許文献３】韓国登録特許公報第１０－０９６２４４７号

【特許文献４】欧州公開特許公報第２４６８２６２号

【特許文献５】欧州公開特許公報第２０５０４３６号

【非特許文献】

【００１５】

【非特許文献１】Ｓｕｂｂａ Ｒａｏ ＆ Ｒａｄｈａｋｒｉｓｈｎａｎａｎｄ、Ｃｈｒｏｍａｔｏｐｉａ ６７、８４１－８４５（２００８）

【非特許文献２】Ｂｕｔｙｌａｔｅｄ ｈｙｄｒｏｘｙｔｏｌｕｅｎｅ（ＢＨＴ）、ＩＡＲＣ Ｍｏｎｏｇｒａｐｈｓ ｏｎ ｔｈｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ Ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｉｃ Ｒｉｓｋｓ ｔｏ Ｈｕｍａｎｓ、１９８６；４０：１６１－２０６

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１６】

本発明は、難溶性薬物であるデュタステリドを含有する固形製剤であって、人体に有害であると知られているブチル化ヒドロキシトルエンを安定化剤として使用しなくても類縁物質の発生を最小限に抑えて優れた保管安定性を示し、含量均一性を示す固形製剤、及びその製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【００１７】

上記目的を達成するために、本発明は、デュタステリド、可溶化剤、及び安定化剤としての軽質無水ケイ酸を含む固形の薬学的組成物を用いて、固形製剤、特に錠剤形態の固形製剤の製造方法を提供する。

【００１８】

これに加えて、本発明は、上記の製造方法により製造される薬学的組成物を用いたデュタステリドを含む固形製剤を提供する。

【００１９】

本発明によって提供されるデュタステリド含有固形製剤の製造方法は、

（１）デュタステリド１重量部を可溶化剤２０～６０重量部に溶解させた溶液の製造段階と、

（２）前記（１）段階で製造された溶液に軽質無水ケイ酸０．３～１重量部を攪拌して懸濁させた溶液の製造段階と、

（３）別途の精製水１００～１０００重量部に軽質無水ケイ酸５～３０重量部を攪拌して懸濁させた溶液の製造段階と、
（４）前記（２）で製造された溶液と（３）で製造された溶液とを混合して乳化させた乳化液の製造段階と、
（５）前記（４）で製造された乳化液を崩壊剤、吸着剤、希釈剤などの固形の賦形剤の混合粉末に結合液として加えて混合・乾燥させた顆粒の製造段階と、
（６）前記（５）で製造された顆粒から通常の製造方法で固形製剤を製造する段階とを含んでなる、デュタステリド含有固形製剤の製造方法である。

【００２０】

本発明の製造方法において、（２）段階または（３）段階のうちいずれか一つの段階でのみ軽質無水ケイ酸を懸濁させた後、（４）段階で乳化させる製造方法も本発明に含まれる。

【００２１】

本発明において、軽質無水ケイ酸は、製造工程中にデュタステリドの類縁物質の発生を抑制することにより安定化効果を得るために添加されるものであり、軽質無水ケイ酸を懸濁させる工程は、（２）段階及び／または（３）段階、すなわち、可溶化剤混合溶液及び／または精製水に軽質無水ケイ酸を懸濁させる段階の製造方法によってデュタステリドの類縁物質の発生を抑制することにより安定化効果を持つ。

【００２２】

但し、安定化剤である軽質無水ケイ酸が（２）段階及び（３）段階の両方ともで含まれないか、或いは軽質無水ケイ酸が粉末状に（５）段階で添加される場合には、製造工程中にデュタステリドの類縁物質が発生するので、十分な安定化効果を示さない。

【００２３】

本発明の（１）段階は、デュタステリドを可溶化剤に溶解させて有相溶液を製造するものである。デュタステリドを溶解させる可溶化剤の溶解度を考慮して、デュタステリド１重量部を可溶化剤２０～６０重量部に溶解させるのが良い。

【００２４】

本発明において、（２）段階及び／または（３）段階で、すなわち、可溶化剤混合溶液及び／または精製水に軽質無水ケイ酸を懸濁させるとき、（２）段階ではデュタステリド１重量部当たり軽質無水ケイ酸０．３～１重量部、（３）段階では精製水１００～１０００重量部に軽質無水ケイ酸５～３０重量部を懸濁させるのが良い。（２）段階でデュタステリド１重量部を含む可溶化剤溶液に軽質無水ケイ酸１重量部よりも多くの量で懸濁させるか、或いは（３）段階で精製水に軽質無水ケイ酸３０重量部より多くの量で懸濁させる場合には、以降の乳化段階で乳化液の粘度があまりにも強くなって湿式顆粒法で顆粒を製造することが難しいおそれがある。

【００２５】

また、（３）段階の水相を用いた乳化工程なしで、（２）段階でデュタステリドを溶解させた油相を直接（５）段階の崩壊剤、希釈剤などの固形の賦形剤に加えて顆粒を製造する場合、デュタステリドの吸着が均一に起こらないため、含量の不均一な顆粒が製造される可能性がある。

【００２６】

本発明において、「可溶化剤」は、有機溶剤であって、室温でデュタステリドに対する溶解度が１０ｍｇ／ｇ以上であることが好ましい。デュタステリドに対する溶解度が低い可溶化剤を使用する場合には、十分な可溶化効果を示すための可溶化剤の使用量が多くなり、これにより錠剤の大きさが大きくなるので好ましくない。前記デュタステリドに対する溶解度が１０ｍｇ／ｇ以上である可溶化剤の例としては、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル及びこれらの混合物よりなる群から選択できるが、これに限定されない。

【００２７】

一般に、可溶化剤は油性の液体であるため、デュタステリドに対する溶解度が低い可溶化剤は、デュタステリドの十分な可溶化効果を得るために、相対的に多くの量が使用されなければならない。しかし、このような液相の可溶化剤の添加量が多くなるほど、固形化に必要な吸着剤の量が増加し、さらには、固形化された後でも、可溶化剤が吸着剤から分離される場合が発生することもある。したがって、デュタステリドに対する溶解性に優れる可溶化剤の選定が重要である。

【００２８】

本発明によって提供される固形の薬学的組成物は、薬学的に許容される賦形剤、例えば、崩壊剤以外にも、希釈剤、結合剤、滑沢剤またはコーティング基剤などを含むことができる。

【００２９】

本発明で使用できる崩壊剤は、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロス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など、一般に、錠剤、硬質カプセル剤などの固形の製剤が水との接触時に迅速に崩壊されるようにするための目的で使用される物質、及びその混合物よりなる群から選択できるが、これに限定されない。

【００３０】

本発明で使用できる希釈剤は、微結晶セルロース、粉末セルロース、糊化デンプン、乳糖水和物、マンニトール、ソルビトール、ホルマリン－カゼイン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（Ｌ－ＨＰＣ）、キチン、キトサン、重合された寒天アクリルアミド、キシラン（ｘｙｌａｎ）、スメクタ（ｓｍｅｃｔａ）、キー－ジョ－クレイ（ｋｅｙ－ｊｏ－ｃｌａｙ）、架橋カルボキシグアー及び変性タピオカ澱粉、アルギン酸またはアルギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びその他のセルロース誘導体、ポラクリリンカリウム、クロスカルメロースナトリウム（Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ、ＣＬＤ－２）、デンプン、カルボキシメチルデンプン、ジェランガムなどである。

【００３１】

本発明において、乳化液の固形化をより容易にするために使用できる吸着剤としては、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどがある。

【００３２】

本発明で使用できる結合剤は、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、ビニルピロリドン及びその他のビニル誘導体の共重合体（コポビドン）、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどである。

【００３３】

本発明で使用できる滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、水素化植物油、タルク、石松子、カオリン、ワセリン、ステアリン酸ナトリウム、カカオ脂、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸マグネシウム、ポリエチレングリコール４０００、ポリエチレングリコール６０００、流動パラフィン、水素添加大豆油、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸亜鉛、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化マグネシウム、マクロゴール、合成ケイ酸アルミニウム、無水ケイ酸、高級脂肪酸、高級アルコール、シリコン油、パラフィン油、ポリエチレングリコール脂肪酸エーテル、デンプン、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウムなどである。

【発明の効果】

【００３４】

本発明の製造方法は、市販製品であるアボダート（登録商標）を始めとして、従来開示されたデュタステリド含有製剤において人体に有害であると知られているブチル化ヒドロキシトルエンなどのフェノール系酸化防止剤を含有しないため安全性に優れるデュタステリド含有固形製剤を製造することができるだけでなく、市販製品であるアボダート（登録商標）よりも類縁物質の発生量が少なくて保管安定性に優れるうえ、保管中に性状変化に対する危険性がないという利点を有する。

【００３５】
また、本発明によって製造されるデュタステリド含有固形製剤は、含量均一性を向上させることができるため、製剤の含量偏差を最小化することができる。
【図面の簡単な説明】
【００３６】
【図１】実施例１、２、３、４、５、７、１０、１１及び比較例１、２、３の製剤のデュタステリド類縁物質を評価した結果である。
【図２】実施例６の加速４ヶ月の類縁物質を評価した結果である。
【図３】比較例４の加速４ヶ月の類縁物質を評価した結果である。
【図４】実施例６及び比較例４の加速４ヶ月間保管した後の性状を示す写真である。
【発明を実施するための形態】
【００３７】
以下、実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。これらの実施例は、本発明を具体的に説明するためのもので、本発明の範囲を制限するものではない。
【００３８】
＜実施例１乃至５＞結合剤なしに乳化液を結合液とする本発明に係るデュタステリド錠剤の製造
下記の実施例は、結合剤の使用なしにも、本発明の固形剤製造方法が実現可能であることを示すためのもので、顆粒の製造時に別途の結合剤なしに乳化液のみを結合液として製造した。
【００３９】
可溶化剤としてモノカプリル酸プロピレングリコール及びジエチレングリコールモノエチルエーテルを用いて、下記表１の組成で下記の方法によってデュタステリド錠剤を製造し、それぞれ実施例１～５とした。下記表１は１錠当たりの含量を示すものである。
【００４０】
１）デュタステリドを、可溶化剤であるモノカプリル酸プロピレングリコールとジエチレングリコールモノエチルエーテルとの混合溶液に加え、機械式攪拌機（大韓科学ＨＴ－１２０ＤＸ）を用いて３００～５００ｒｐｍで３０分間攪拌して溶解させた。
【００４１】
２）１）の溶液に軽質無水ケイ酸を加え、機械式攪拌機を用いて８００～１０００ｒｐｍで攪拌して均質に懸濁させた。
【００４２】
３）別途の精製水に軽質無水ケイ酸を加え、機械式攪拌機を用いて８００～１０００ｒｐｍで攪拌して均質に懸濁させた。
【００４３】
４）３）の懸濁液を８００～１０００ｒｐｍで攪拌し、２）の懸濁液を加えて乳化させて均質な乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を製造した。
【００４４】
５）４）の乳化液を、希釈剤である微結晶セルロース及びマンニトールと崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとの粉末混合物に結合液として加え、練合機（Ｈｉｇｈ　Ｓｈｅａｒ　Ｍｉｘｅｒ、Ｄｉｏｓｎａ）を用いて練り合わせた後、箱型乾燥機を用いて６０℃で１２時間乾燥させて顆粒を製造した。
【００４５】
６）５）の顆粒を１８号のふるいに通して整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加えて滑沢した。
【００４６】
７）６）の最終混合物を圧縮成形して錠剤を製造した。
【００４７】
８）７）の錠剤をオパドライイエロー（０３Ｂ６２００１７）でコーティングしてフィルムコーティング錠を製造した。

【００４８】
【表１】

［表１］

	名称	１錠当たりの含量（ｍｇ）				
		実施例１	実施例２	実施例３	実施例４	実施例５
油相	デュタステリド	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	モノカプリル酸プロピレングリコール	24.25	21.825	19.4	16.975	14.55
	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0.75	0.675	0.6	0.525	0.45
	軽質無水ケイ酸	0.25	0.225	0.2	0.175	0.15
油相の総質量		25.75	23.225	20.7	18.175	15.65
水相	軽質無水ケイ酸	12.5	11.25	10	8.75	7.5
	精製水	225	225	225	225	225
水相の総質量		237.5	236.25	235	233.75	232.5
賦形剤	マンニトール	200	200.025	202.6	142.075	114.35
	微結晶セルロース	88	88	88	88	88
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	69.75	50	45	40	22
	ステアリン酸マグネシウム	4	3.75	3.7	3	2.5
コーティング前の裸錠の質量		400	375	370	300	250
コーティング剤	オパドライイエロー０３Ｂ６２００１７	適量	適量	適量	適量	適量
コーティング錠の質量		410	385	380	310	260

【００４９】
＜実施例６乃至７＞結合剤として粉末状のヒドロキシプロピルセルロースを用いた本発明に係るデュタステリド錠剤の製造
モノカプリル酸プロピレングリコール及びジエチレングリコールモノエチルエーテルを可溶化剤として用い、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを一緒に用いて、下記表２の組成で下記の方法によってデュタステリド錠剤を製造した。下記表２は１錠当たりの含量を示すものである。
【００５０】
１）実施例１の１）乃至４）と同様の方法で乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を製造した。
【００５１】
２）前記製造された乳化液を、希釈剤であるマンニトール及び微結晶セルロース、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及び結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースなどの混合物に加えて、練合機を用いて練り合わせた後、箱型乾燥機を用いて６０℃で１２時間乾燥させることにより、湿式顆粒法で顆粒を製造した。
【００５２】
３）以下、実施例１の６）乃至８）と同様の方法で製造してそれぞれ実施例６及び７とした。
【００５３】

【表２】

［表２］

	名称	１錠当たりの含量（ｍｇ）	
		実施例６	実施例７
油相	デュタステリド	0.5	0.5
	モノカプリル酸プロピレングリコール	14.55	14.55
	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0.45	0.45
	軽質無水ケイ酸	0.15	0.15
油相の総質量		15.65	15.65
水相	軽質無水ケイ酸	7.5	7.5
	精製水	117	117
水相の総質量		124.5	124.5
賦形剤	マンニトール	147.85	104.35
	微結晶セルロース	130	90
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	28	20
	ヒドロキシプロピルセルロース	17.5	10
	ステアリン酸マグネシウム	17.5	2.5
コーティング前の裸錠の質量		348.25	250
コーティング剤	オパドライイエロー０３Ｂ６２００１７	適量	－
	オパドライホワイト０３Ｂ２９７９６	－	適量
コーティング錠の質量		360.00	260

【００５４】

＜実施例８＞結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを乳化液の水相に溶解させて用いた本発明に係るデュタステリド錠剤の製造

可溶化剤としてモノカプリル酸プロピレングリコールを用い、結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースを水相に溶解させて添加する方式で用いて、下記表３の組成で下記の方法によってデュタステリド錠剤を製造した。下記表３は１錠当たりの含量を示すものである。

【００５５】

１）デュタステリドを可溶化剤であるモノカプリル酸プロピレングリコールに加え、機械式攪拌機を用いて３００～５００ｒｐｍで３０分間攪拌して溶解させた。

【００５６】

２）１）の溶液に軽質無水ケイ酸を加え、機械式攪拌機を用いて８００～１０００ｒｐｍで攪拌して均質に懸濁させた。

【００５７】

３）別途の精製水に結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースを溶解させた後、安定化剤である軽質無水ケイ酸を加え、機械式攪拌機を用いて８００～１０００ｒｐｍで攪拌して均質に懸濁させた。

【００５８】

４）３）の懸濁液を８００～１０００ｒｐｍで攪拌し、２）の懸濁液を加えて乳化させて均質な乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を製造した。

【００５９】

５）４）の乳化液を、希釈剤である微結晶セルロース及びマンニトールと、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとの粉末混合物に結合液として加え、練合機（Ｈｉｇｈ　Ｓｈｅａｒ　Ｍｉｘｅｒ、Ｄｉｏｓｎａ）を用いて練り合わせた後、箱型乾燥

機を用いて６０℃で１２時間乾燥させることにより顆粒を製造した。

【００６０】

６）以下、実施例１の６）乃至８）と同様の方法で製造して実施例８とした。

【００６１】

【表３】

［表３］

	名称	実施例８ １錠当たりの含量（ｍｇ）
油相	デュタステリド	0.5
	モノカプリル酸プロピレングリコール	30
	軽質無水ケイ酸	0.15
油相の総質量		30.65
水相	軽質無水ケイ酸	3.75
	精製水	100
	ヒドロキシプロピルセルロース	9
水相の総質量		112.75
賦形剤	マンニトール	147.15
	微結晶セルロース	130
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	28
	ステアリン酸マグネシウム	1.75
コーティング前の裸錠の質量		350.3
コーティング剤	オパドライイエロー０３Ｂ６２００１７	適量
コーティング錠の質量		360

【００６２】

＜実施例９＞吸着剤としてケイ酸カルシウムを追加した本発明に係るデュタステリド錠剤の製造

可溶化剤としてモノカプリル酸プロピレングリコール及びジエチレングリコールモノエチルエーテルを用い、吸着剤としてケイ酸カルシウムを追加した表４の組成を用いて、下記の方法でデュタステリド錠剤を製造した。下記表４は１錠当たりの含量を示すものである。

【００６３】

１）実施例１の１）乃至４）の順序による方法と同様の方法で乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を製造した。

【００６４】

２）前記製造された乳化液を、吸着剤であるケイ酸カルシウム、希釈剤であるマンニトール及び微結晶セルロース、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及び結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースなどの混合物に加えて、練合機を用いて練り合わせた後、箱型乾燥機を用いて６０℃で１２時間乾燥させることにより、湿式顆粒法で顆粒を製造した。

【００６５】

３）以下、実施例１の６）乃至８）と同様の方法で製造して実施例９とした。

【００６６】

【表４】

［表４］

	名称	実施例９ １錠当たりの含量（ｍｇ）
油相	デュタステリド	0.5
	モノカプリル酸プロピレングリコール	14.55
	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0.45
	軽質無水ケイ酸	0.15
油相の総質量		15.65
水相	軽質無水ケイ酸	7.5
	精製水	117
水相の総質量		124.5
吸着剤	ケイ酸カルシウム	13.35
賦形剤	マンニトール	114
	微結晶セルロース	115
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	26
	ヒドロキシプロピルセルロース	16.5
	ステアリン酸マグネシウム	2
コーティング前の裸錠の質量		310
コーティング剤	オパドライイエロー０３Ｂ６２００１１	qs
コーティング錠の質量		325

【００６７】

＜実施例１０＞油相にのみ軽質無水ケイ酸を含ませて製造される本発明に係るデュタステリド錠剤の製造

軽質無水ケイ酸の添加方式に従う安定化効果を比較評価するために、油相にのみ軽質無水ケイ酸を含ませ、水相には軽質無水ケイ酸を添加していない下記表５の組成で、デュタステリド錠製を製造した。

【００６８】

１）実施例１の１）及び２）と同様の方法でデュタステリドを懸濁させた油相溶液を製造した。

【００６９】

２）精製水に前記製造された懸濁液を加えて乳化させることにより均質な乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を製造した。

【００７０】

３）前記製造された乳化液を、希釈剤であるマンニトール及び微結晶セルロース、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及び結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースなどの混合物に加えて、練合機を用いて練り合わせた後、箱型乾燥機を用いて６０℃で１２時間乾燥させることにより、湿式顆粒法で顆粒を製造した。

【００７１】

４）以下、実施例１の６）乃至８）と同様の方法で製造してそれぞれ実施例１０とした。

【００７２】

【表５】

［表５］

	名称	実施例１０ １錠当たりの含量（ｍｇ）
油相	デュタステリド	0.5
	モノカプリル酸プロピレングリコール	14.55
	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0.45
	軽質無水ケイ酸	0.15
油相の総質量		15.65
水相	軽質無水ケイ酸	-
	精製水	117
水相の総質量		117
賦形剤	マンニトール	104.35
	微結晶セルロース	90
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20
	ヒドロキシプロピルセルロース	10
	ステアリン酸マグネシウム	2.5
コーティング前の裸錠の質量		242.5
コーティング剤	オパドライイエロー０３Ｂ６２００１１	適量
コーティング錠の質量		250

【００７３】

＜実施例１１＞水相にのみ軽質無水ケイ酸を含ませて製造される本発明に係るデュタステリド錠剤の製造

軽質無水ケイ酸の添加方式による安定化効果を比較評価するために、水相にのみ軽質無水ケイ酸を含ませ、油相には軽質無水ケイ酸を添加していない下記表６の組成で、デュタステリド錠剤を製造した。

【００７４】

１）デュタステリドを、可溶化剤であるモノカプリル酸プロピレングリコールとジエチレングリコールモノエチルエーテルとの混合溶液に加えて、機械式攪拌機を用いて３００～５００ｒｐｍで３０分間攪拌して溶解させた。

【００７５】

２）別途の精製水に軽質無水ケイ酸を加え、機械式攪拌機を用いて８００～１０００ｒｐｍで攪拌して均質に懸濁させた。

【００７６】

３）２）の懸濁液を８００～１０００ｒｐｍで攪拌し、２）の溶液を加えて乳化させて均質な乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を製造した。

【００７７】

４）前記製造された乳化液を、希釈剤であるマンニトール及び微結晶セルロース、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及び結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースなどの混合物に加えて、練合機を用いて練り合わせた後、箱型乾燥機を用いて６０℃で１２時間乾燥させることにより、湿式顆粒法で顆粒を製造した。

【００７８】

５）以下、実施例１の６）乃至８）と同様の方法で製造してそれぞれ実施例１１とした。

【００７９】

【表６】

［表６］

	名称	実施例１１ １錠当たりの含量（ｍｇ）
油相	デュタステリド	0.5
	モノカプリル酸プロピレングリコール	14.55
	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0.45
	軽質無水ケイ酸	-
油相の総質量		15.5
水相	軽質無水ケイ酸	7.5
	精製水	117
水相の総質量		124.5
賦形剤	マンニトール	104.35
	微結晶セルロース	90
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5
	ステアリン酸マグネシウム	249.85
コーティング前の裸錠の質量		
コーティング剤	オパドライイエロー０３Ｂ６２００１１	260
コーティング錠の質量		

【００８０】

＜実施例１２及び１３＞本発明を用いたその他の固形製剤への製造

下記表７の組成で、デュタステリドを含有する硬質カプセル剤と顆粒剤を製造した。

【００８１】

１）デュタステリドを、可溶化剤であるモノカプリル酸プロピレングリコール及びジエチレングリコールモノエチルエーテルに加え、機械式攪拌機を用いて３００～５００ｒｐｍで３０分間攪拌して溶解させた。

【００８２】

２）１）の溶液に軽質無水ケイ酸を加え、機械式攪拌機を用いて８００～１０００ｒｐｍで攪拌して均質に懸濁させた。

【００８３】

３）別途の精製水に軽質無水ケイ酸を加え、機械式攪拌機を用いて８００～１０００ｒｐｍで攪拌して均質に懸濁させた。

【００８４】

４）３）の懸濁液を８００～１０００ｒｐｍで攪拌し、２）の懸濁液を加えて乳化させることにより、均質な乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を製造した。

【００８５】

５）希釈剤であるマンニトール及び微結晶セルロース、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及び結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースで製造した粉末混合物に、４）で製造された乳化液を結合液として加えて練り合わせた後、箱型乾燥機を用いて６０℃で１２時間乾燥させた。

【００８６】

６）５）の顆粒を１８号のふるいに通して整粒して顆粒剤を製造し、これを実施例１２とした。

【００８７】

７）６）の整粒された顆粒にステアリン酸マグネシウムを加えて滑沢した後、３号の硬

質ゼラチンカプセルに充填して硬質カプセル剤を製造し、これを実施例１３とした。

【００８８】

【表７】

［表７］

	名称	１回の服用量当たりの含量（ｍｇ）	
		実施例１２の顆粒剤	実施例１３の硬質カプセル
油相	デュタステリド	0.5	0.5
	モノカプリル酸プロピレングリコール	14.55	14.55
	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0.45	0.45
	軽質無水ケイ酸	0.15	0.15
油相の総質量		15.65	15.65
水相	軽質無水ケイ酸	7.5	7.5
	精製水	117	117
水相の総質量		124.5	124.5
賦形剤	マンニトール	147.85	147.85
	微結晶セルロース	130	130
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	28	28
	ヒドロキシプロピルセルロース	17.5	17.5
	ステアリン酸マグネシウム	-	2.5
１回の服用量の質量		346.5	349
カプセル	硬質カプセル（３号）		１カプセル

【００８９】

＜比較例１＞安定化剤である軽質無水ケイ酸を含有していないデュタステリド錠剤の製造

軽質無水ケイ酸の添加方式による安定化効果を比較評価するために、軽質無水ケイ酸を含んでいない下記表８の組成で、デュタステリド錠剤を製造した。

【００９０】

１）デュタステリドを、可溶化剤であるモノカプリル酸プロピレングリコールとジエチレングリコールモノエチルエーテルとの混合溶液に加え、機械式攪拌機を用いて３００～５００ｒｐｍで３０分間攪拌して溶解させた。

【００９１】

２）前記溶液を８００～１０００ｒｐｍで攪拌し、精製水に加えて乳化させることにより均質な乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を製造した。

【００９２】

３）前記製造された乳化液に、希釈剤であるマンニトール及び微結晶セルロース、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及び結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースを加えて練り合わせた後、箱型乾燥機を用いて６０℃で１２時間乾燥させることにより、湿式顆粒法で顆粒を製造した。

【００９３】

４）以下、実施例１の６）乃至８）と同様の方法で製造して比較例１とした。

【００９４】

【表８】

［表８］

	名称	比較例１ １錠当たりの含量（ｍｇ）
油相	デュタステリド	0.5
	モノカプリル酸プロピレングリコール	14.55
	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0.45
	軽質無水ケイ酸	－
油相の総質量		15.5
水相	軽質無水ケイ酸	－
	精製水	117
水相の総質量		117
賦形剤	マンニトール	104.35
	微結晶セルロース	90
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20
	ヒドロキシプロピルセルロース	10
	ステアリン酸マグネシウム	2.5
コーティング前の裸錠の質量		242.35
コーティング剤	オパドライイエロー０３Ｂ６２００１１	適量
コーティング錠の質量		250

【００９５】

＜比較例２＞可溶化剤溶液をエタノールに希釈して製造したデュタステリド錠剤の製造

可溶化剤としてモノカプリル酸プロピレングリコールを用いてデュタステリドを溶解させた後、これを水相に乳化させずに、有機溶媒を用いて希釈した懸濁液を用いて、崩壊剤、希釈剤などの固形の賦形剤に加えて比較例２の錠剤を製造した。比較例２の組成は下記表９のとおりである。

【００９６】

１）デュタステリドを、可溶化剤であるモノカプリル酸プロピレングリコールとジエチレングリコールモノエチルエーテルとの混合溶液に加え、機械式攪拌機を用いて３００～５００ｒｐｍで３０分間攪拌して溶解させた。

【００９７】

２）１）の溶液を８００～１０００ｒｐｍで攪拌し、軽質無水ケイ酸を加えて懸濁させた。

【００９８】

３）別途に精製水とエタノールとの混合溶液を８００～１０００ｒｐｍで攪拌し、軽質無水ケイ酸を懸濁させた。

【００９９】

４）２）と３）を混合して軽質無水ケイ酸の懸濁された混合溶液を製造した。

【０１００】

５）４）の段階で製造された懸濁液を結合液として、希釈剤であるマンニトール及び微結晶セルロース、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースの粉末混合物に加えて練り合わせ、これを箱型乾燥機を用いて６０℃で１２時間乾燥させることにより、湿式顆粒法で顆粒を製造した。

【０１０１】

６）以下、実施例１の６）乃至８）と同様の方法で製造して比較例２とした。

【０１０２】

【表９】

［表９］

	名称	比較例２ １錠当たりの含量（ｍｇ）
油相	デュタステリド	0.5
	モノカプリル酸プロピレングリコール	14.55
	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0.45
	軽質無水ケイ酸	0.15
油相の総質量		15.5
希釈液	軽質無水ケイ酸	7.5
	精製水	58.5
	無水エタノール	58.5
水相の総質量		117
賦形剤	マンニトール	104.35
	微結晶セルロース	90
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20
	ヒドロキシプロピルセルロース	10
	ステアリン酸マグネシウム	2.5
コーティング前の裸錠の質量		250
コーティング剤	オパドライイエロー０３Ｂ６２００１１	適量
コーティング錠の質量		250

【０１０３】

＜比較例３＞可溶化剤を直接固形の賦形剤に吸着させた錠剤の製造

水との混和性が不良な可溶化剤としてモノカプリル酸プロピレングリコールを用いてデュタステリドを溶解させた後、これを水相に乳化させるか或いは有機溶媒に希釈させず、直接崩壊剤、希釈剤などの固形の賦形剤に加えて比較例３の錠剤を製造した。比較例３の組成は下記表１０のとおりである。

【０１０４】

１）デュタステリドを、可溶化剤であるモノカプリル酸プロピレングリコールとジエチレングリコールモノエチルエーテルとの混合溶液に加え、機械式攪拌機を用いて３００～５００ｒｐｍで３０分間攪拌して溶解させた。

【０１０５】

２）１）の溶液を結合液として、希釈剤であるマンニトール及び微結晶セルロース、吸着剤であるケイ酸カルシウム、安定化剤である軽質無水ケイ酸、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースの粉末混合物に加えて混合した。

【０１０６】

３）２）の混合物に別途に精製水を加えて練り合わせ、これを箱型乾燥機を用いて６０℃で１２時間乾燥させることにより、湿式顆粒法で顆粒を製造した。

【０１０７】

４）以下、実施例１の６）乃至８）と同様の方法で製造して比較例３とした。

【０１０８】

【表１０】

［表１０］

	名称	比較例３ １錠当たりの含量（ｍｇ）
油相	デュタステリド	0.5
	モノカプリル酸プロピレングリコール	14.55
	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0.45
油相の総質量		15.5
賦形剤	軽質無水ケイ酸	7.65
	ケイ酸カルシウム	13.35
	マンニトール	114
	微結晶セルロース	115
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	26
	ヒドロキシプロピルセルロース	16.5
	ステアリン酸マグネシウム	2
結合液	精製水	117
コーティング前の裸錠の質量		310
コーティング剤	オパドライイエロー０３Ｂ６２００１１	適量
コーティング錠の質量		320

【０１０９】

＜比較例４＞市販製品であるアボダート（登録商標）

本発明によって提供される錠剤形態のデュタステリド組成物との加速安定性を比較評価するために、市販製品であるアボダート（ＡＶＯＤＡＲＴ（登録商標）、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ、Ｌｏｔ　Ｎｏ．０６４４８１Ａ）を比較例４とした。

【０１１０】

＜実験例１＞デュタステリドの類縁物質の評価

軽質無水ケイ酸の安定化効果を調べるために、実施例１乃至５、実施例７、実施例１０、実施例１１及び比較例１乃至３を用いて、デュタステリドの類縁物質の含量を評価した。総類縁物質の含量は、すべてのピーク面積の合計のうち、デュタステリドの類縁物質のピーク面積の合計が占める百分率（％）で評価した。このとき、デュタステリド以外の賦形剤に由来するピークは排除した。ＨＰＬＣ分析法による結果は図１に示した。デュタステリドの類縁物質評価のための試験方法は下記ＨＰＬＣ条件を使用した。

【０１１１】

－ＨＰＬＣ分析条件－

カラム：Ｚｏｒｂａｘ　ＳＢ　Ｃ１８（２５０×４．６ｍｍ、５μｍ）

検出器：紫外部吸光光度計（測定波長２１０ｎｍ）

流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ

カラム温度：３０℃

注入量：１０μＬ

分析時間：６０分

移動相Ａ：リン酸二水素カリウム１．３６０９ｇを１０００ｍＬの超純水に溶解し、１０％リン酸溶液を用いてｐＨ３．０に合わせた後、脱気して使用

移動相Ｂ：アセトニトリルと水を９：１の比率で混合した後、脱気して使用

【０１１２】

勾配溶離条件：

【表１１】

時間	移動相Ａ（%）	移動相Ｂ（%）
０	５０	５０
４	５０	５０
３０	１５	８５
４０	１５	８５
５０	５０	５０
６０	５０	５０

【０１１３】
その結果、図１に示すように、油相と水相とを混合して乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を形成する段階を含み、安定化剤である軽質無水ケイ酸を乳化液の少なくとも一つの相に含む本発明に係る実施例１乃至５、実施例７、実施例１０及び実施例１１の場合は、製造工程中に発生するデュタステリド類縁物質の量が０．３１～０．４４％と低かったが、比較例１（軽質無水ケイ酸を安定化剤として含まない錠剤）、比較例２（可溶化剤をエタノールで希釈して製造された錠剤）及び比較例３（安定化剤である軽質無水ケイ酸を粉末形態で用いて製造された錠剤）の場合は、０．８９％、０．７２％及び０．９７％と高い柔軟性物質の含量を示した。
【０１１４】
したがって、本発明は、製造工程中に安定化剤として軽質無水ケイ酸を用いることにより、デュタステリドの類縁物質の発生を抑制することができることが分かる。つまり、市販製品であるアボダート（登録商標）の類縁物質の基準が類縁物質０．５％以下に管理されていることを参照すると、図１に示された結果は非常に優れた効果を示していることが分かる。これに加えて、デュタステリドを溶解させた可溶化剤溶液を水相に乳化させ、乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）に安定化剤である軽質無水ケイ酸を懸濁して製造される結合液を用いて湿式顆粒を製造することが、製造工程中のデュタステリド類縁物質の発生抑制に優れた効果を示すことが分かる。
【０１１５】
＜実験例２＞製剤均一性の評価
市販製品であるアボダート（登録商標）は、デュタステリドを含有する軟質カプセル剤であって、デュタステリドと安定化剤であるブチル化ヒドロキシトルエンをカプリン酸／カプリル酸のモノ・ジグリセリドに溶解した後、軟質カプセルに充填することにより製造される。このような製法によって提供される製品の場合、個々のカプセル別含量の不均一現象が発生する可能性は非常に低い。
【０１１６】
しかし、デュタステリドを含有する錠剤を製造するためには、少量の可溶化剤（油相）にデュタステリドを溶解させ、これを多量の粉末状の賦形剤もしくは吸着剤に均質に吸着させるための工程段階が必ず必要である。
【０１１７】
このため、本発明で製造されたデュタステリド錠剤の含量均一性の程度を実験例１のＨＰＬＣ分析条件で評価した。本発明の実施例１乃至７と比較例１乃至３の含量均一性を評価した結果を下記表１１に示した。単位は%を示すものである。
【０１１８】

【表１２】

［表１１］

検体番号	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例1	比較例	比較例3
1	99.0	99.1	100.9	98.5	99.2	98.3	99.4	97.4	101.4	101.3
2	101.4	98.5	98.4	99.4	98.8	99.2	101.3	99.3	100.7	95.0
3	99.6	98.3	102.1	98.8	99.8	98.7	102.7	98.1	102.3	84.9
4	98.9	98.6	99.6	98.6	99.5	101.2	98.4	97.9	103.1	95.3
5	98.8	98.1	98.4	99.3	99.7	99.7	99.0	99.5	102.7	96.9
6	98.7	99.2	99.7	99.3	99.9	99.1	98.9	98.8	101.9	87.8
7	98.9	99.0	98.2	99.9	99.8	97.3	100.3	97.9	102.0	99.4
8	98.6	99.4	98.6	99.5	98.4	98.7	99.4	98.2	103.4	97.1
9	99.6	99.7	98.1	98.8	99.8	99.0	98.1	98.4	101.1	88.8
１０	98.2	97.0	101.7	99.2	99.2	100.7	99.7	99.0	102.9	99.8
平均	99.2	98.7	99.6	99.1	99.4	99.2	99.7	98.5	102.2	94.6
標準偏差	0.9	0.8	1.5	0.4	0.5	1.1	1.4	0.7	0.9	5.6
含量均一性の判定値	2.1	1.9	3.6	1.1	1.2	2.7	3.3	1.6	2.8	17.3
結果	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	不適合

【０１１９】

実施例１乃至７及び比較例１は、デュタステリドを可溶化剤に溶解させた油相を水相に均一に分散させて得られた乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を固形の賦形剤に加えて製造された錠剤であり、比較例２は、乳化液（ｅｍｕｌｓｉｏｎ）を形成させずに、約５～１０倍の５０％エタノールでデュタステリドを溶解させた油相を希釈し、これを固形の賦形剤に加えて製造された錠剤である。

【０１２０】

表１１に示すように、実施例１乃至７、比較例１及び比較例２は、含量均一性の判定値が５以内と非常に均一である錠剤が製造されたことが分かるが、比較例３のようにデュタステリドを可溶化剤に溶解させた油相をすぐ固形の賦形剤に吸着させて製造された錠剤の場合、デュタステリドを含有した油相が固形の賦形剤に均一に分散しないため、含量均一性の判定値が１５以上であって、個々の錠剤別デュタステリドの含量偏差が大きいことが分かる。

【０１２１】

＜実験例３＞加速安定性の評価

本発明によって製造された実施例６と比較例４の市販品アボダート（登録商標）の安定性を比較評価した。実施例６は、一般な医薬品包装用ＨＤＰＥボトルに吸湿剤であるシリカゲルを入れて包装した。アボダート（登録商標）はＰＶＣ－アルミ箔ＰＴＰ包装された市販品をそのまま加速条件（４０℃７５％ＲＨ）で４ヶ月間保管し、デュタステリドの類縁物質の変化有無を評価して図２乃至４に示した。

【０１２２】

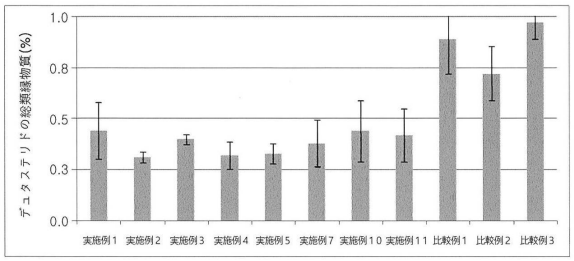
市販製品であるアボダート（登録商標）は、安定化剤であって、１カプセル当たりブチル化ヒドロキシトルエン０．０３５ｍｇを含有しており、これに反し、本発明によって提供される実施例６は、いかなる抗酸化剤も含有していないものであるにも拘わらず、比較例４の市販品であるアボダート（登録商標）と同等の類縁物質安定性を示した。

【０１２３】

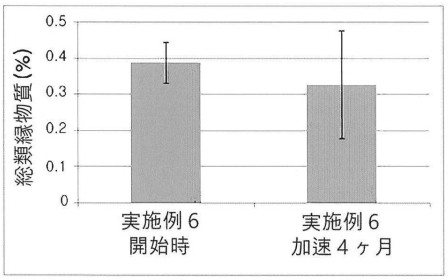
これに加えて、図４に示すように、比較例４は、軟質カプセルであって、加速安定性の評価条件で軟質皮膜の軟化及び変性が起こってカプセルが互いにくっ付いたり包装材にカ

プセルが付着したりする現象が現れた。これに対し、本発明に係る実施例６の場合は、いかなる性状変化も現れていないので、優れた安定性を示すことが分かる。

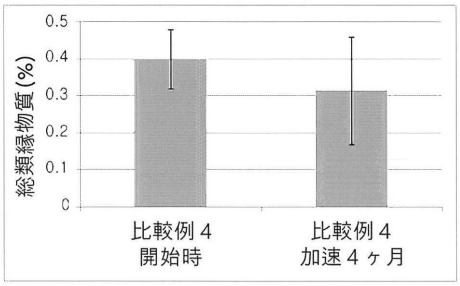
【図１】



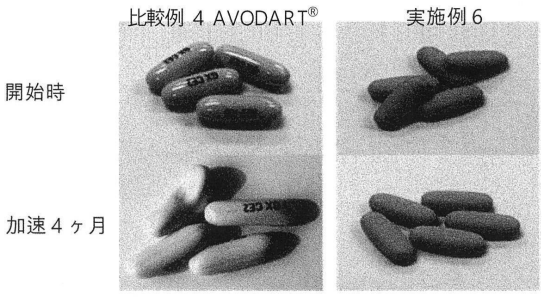
【図２】



【図３】



【図４】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61K 47/10	***(2006.01)***	A61K	47/10	
A61K 47/14	***(2006.01)***	A61K	47/14	
A61K 47/32	***(2006.01)***	A61K	47/32	
A61K 47/38	***(2006.01)***	A61K	47/38	
A61P 5/28	***(2006.01)***	A61P	5/28	
A61P 13/08	***(2006.01)***	A61P	13/08	
A61P 17/14	***(2006.01)***	A61P	17/14	
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	１１１

(72)発明者　キム・ビョンムン
大韓民国１３５－９６８ソウル．カンナム－グ．トコク－ロ７８ギル２２．１１４－１４０３（テチドン．テチ・サムスン・アパートメント）
(72)発明者　ソン・ミウォン
大韓民国４４８－９１２ギョンギード．ヨンイン－シ．スジ－グ．ドンチョン－ロ１１３ボン－ギル１０．１２０１－１４０２（ドンチョンドン．ハンビッマウル・レミアン・イースト・パレス）
(72)発明者　ジャン・ソンウ
大韓民国１４０－７６４ソウル．ヨンサン－グ．ヒョチャンウォン－ロ１７．１０７－１６０１（サンチョンドン．サムスン・リバーヒル・アパートメント）
(72)発明者　イ・サンチン
大韓民国４４６－９０５ギョンギード．ヨンイン－シ．キフン－グ．クムファ－ロ１０５ボン－ギル３１．４０１（サンガルトン）
(72)発明者　キム・チョンス
大韓民国４４６－９０５ギョンギード．ヨンイン－シ．キフン－グ．サンガル－ロ３３－１．３０２（サンガルトン）
(72)発明者　ミン・ドンフン
大韓民国４４６－９０５ギョンギード．ヨンイン－シ．キフン－グ．クムファ－ロ９３．４０３（サンガルトン）
(72)発明者　キム・ヨンミン
大韓民国４４６－５８７ギョンギード．ヨンイン－シ．キフン－グ．セチョンニョン－ロ４０．４０２－１５０１（シンガルトン．セチョンニョン・グリーン・ヴィル・アパートメント）
(72)発明者　ウォン・ドンハン
大韓民国４４９－７１８ギョンギード．ヨンイン－シ．チョイン－グ．ジュンブ－デロ１１４２－１．１０５－１８０４（サムガドン．ジヌ・アパートメント）
(72)発明者　キム・チョンオ
大韓民国７０６－９４６テグ．スソン－グ．ポモチョン－ロ２００．２０７－１０１（ポモドン．ワールド・メリディアン・ウェスタン・アパートメント）
(72)発明者　チョ・ヒョクジュン
大韓民国４４０－８２５ギョンギード．スウォン－シ．チャンアン－グ．ファサン－ロ２０３ボン－ギル９－９．３０１（ユルチョンドン．ニュリエソル）

審査官　小堀　麻子

(56)参考文献　国際公開第２０１２／０７６５１６（WO，A１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／５６
Ａ６１Ｋ　９／１４

A61K 9/20
A61K 47/02
A61K 47/04
A61K 47/10
A61K 47/14
A61K 47/32
A61K 47/38
A61P 5/28
A61P 13/08
A61P 17/14
A61P 43/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/REGISTRY
/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)