

(21) 申請案號：110147498

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 17 日

(51) Int. Cl. :

A61K31/585 (2006.01)

A61K47/02 (2006.01)

A61K47/26 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61P7/10 (2006.01)

A61P13/02 (2006.01)

A61P13/10 (2006.01)

(30) 優先權：2020/12/18 日本

2020-209800

(71) 申請人：日商 A S K A 製藥股份有限公司 (日本) ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72) 發明人：北村早貴子 KITAMURA, SAKIKO (JP)；佐佐木和広 SASAKI, KAZUHIRO (JP)；片岡弘臣 KATAOKA, HIROSHIGE (JP)；小澤明日香 OZAWA, ASUKA (JP)；小林秀男 KOBAYASHI, HIDEO (JP)；新保淳 SHINBO, ATSUSHI (JP)；中野洋一 NAKANO, YOUICHI (JP)；伊藤裕太 ITO, YUTA (JP)；渡辺順一 WATANABE, JUNICHI (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：26 共 77 頁

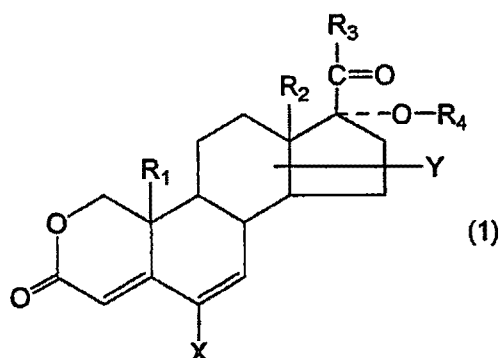
(54) 名稱

固形製劑

(57) 摘要

本發明提供一種固形製劑，其安定性優越，且不論前列腺肥大之程度或有無，於治療或改善(或緩解)排尿障礙均有用。

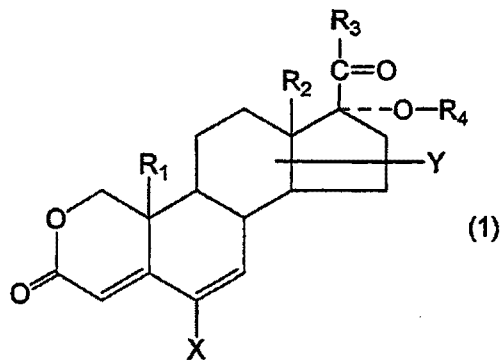
固形製劑含有作為有效成分之下述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物及載體，載體包含不為金屬鹽形態之第 1 載體及/或為無機酸之多價金屬鹽形態之第 2 載體。



(式中，R₁ 至 R₃ 表示甲基等烷基，R₄ 表示乙醯基等烷基羰基，X 表示氯原子等鹵素原子，Y 表示結合於類固醇骨架 11 位、15 位或 16 位之羥基或側氧基)

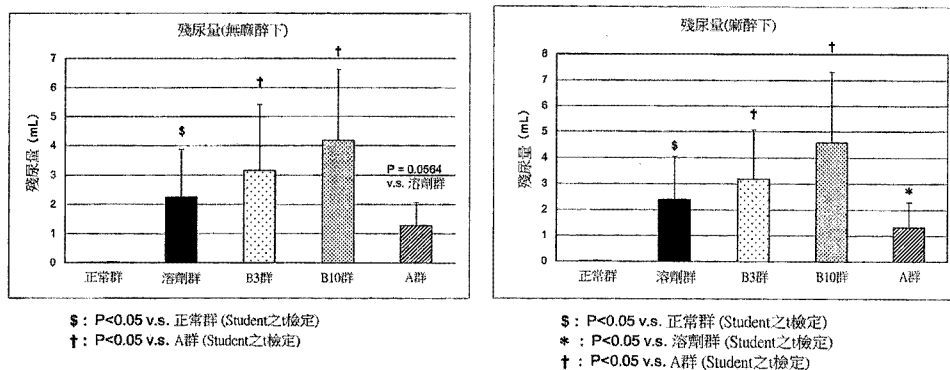
Provided is a solid preparation which is useful in treatment or improvement (or relief) of dysuria regardless the degree of or with/without prostate hypertrophy and has excellent stability.

The solid preparation comprises a 2-oxapregnane compound represented by the following formula (1) as an active ingredient and a carrier, wherein the carrier comprises a first carrier which is not in a metal salt state and/or a second carrier which is in a multivalent metal salt state.



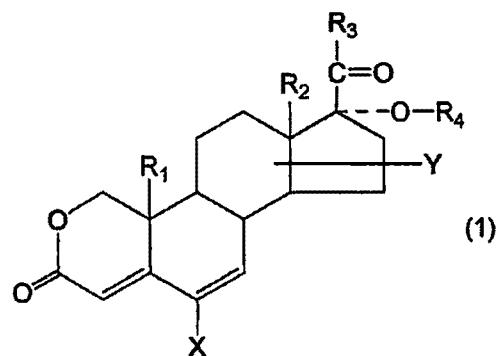
In this formula, R_1 - R_3 represent alkyl such as methyl, R_4 represents acetyl such as alkylcarbonyl, X represents halogen atom such as chlorine atom, Y represents hydroxyl or oxo bound at positions 11, 15 or 16 of the steroid skeleton.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

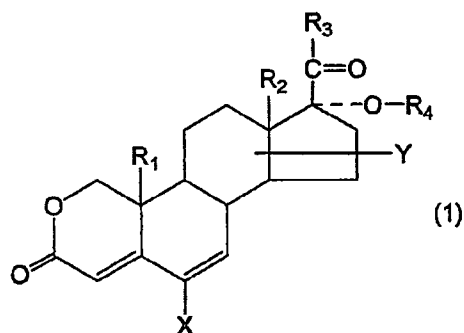
【中文發明名稱】 固形製劑

【英文發明名稱】 SOLID PREPARATION

【中文】

本發明提供一種固形製劑，其安定性優越，且不論前列腺肥大之程度或有無，於治療或改善(或緩解)排尿障礙均有用。

固形製劑含有作為有效成分之下述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物及載體，載體包含不為金屬鹽形態之第 1 載體及/或為無機酸之多價金屬鹽形態之第 2 載體。

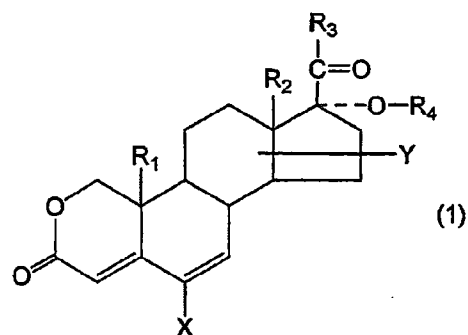


(式中， R_1 至 R_3 表示甲基等烷基， R_4 表示乙醯基等烷基羰基， X 表示氮原子等鹵素原子， Y 表示結合於類固醇骨架 11 位、15 位或 16 位之羥基或側氧基)

【英文】

Provided is a solid preparation which is useful in treatment or improvement (or relief) of dysuria regardless the degree of or with/without prostate hypertrophy and has excellent stability.

The solid preparation comprises a 2-oxapregnane compound represented by the following formula (1) as an active ingredient and a carrier, wherein the carrier comprises a first carrier which is not in a metal salt state and/or a second carrier which is in a multivalent metal salt state.

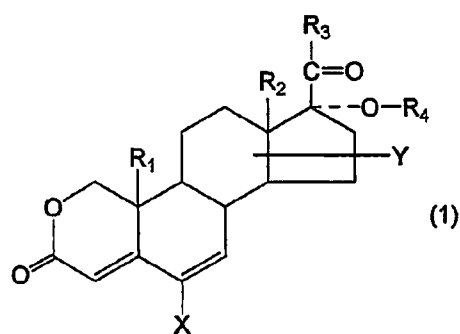


In this formula, R_1 - R_3 represent alkyl such as methyl, R_4 represents acetyl such as alkylcarbonyl, X represents halogen atom such as chlorine atom, Y represents hydroxyl or oxo bound at positions 11, 15 or 16 of the steroid skeleton.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 固形製劑

【英文發明名稱】 SOLID PREPARATION

【技術領域】

【0001】 本發明係有關含有孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽作為有效成分，於改善殘尿感等排尿障礙有用之固形製劑(或排尿障礙改善劑)。

【先前技術】

【0002】 隨著高齡化社會之進行，改善或緩解高齡者之排尿障礙，例如排尿困難、殘尿感、頻尿、尿失禁等疾病或症狀變重要。作為改善此等排尿障礙之改善劑，於日本特開平 5-155773 號公報(專利文獻 1)記載有於治療預防頻尿或尿失禁等排尿障礙有效之黃嘌呤衍生物，於日本特開平 8-3045 號公報(專利文獻 2)記載有將 N-取代吲哚衍生物作為有效成分之排尿障礙改善藥。於 WO2012/020749(專利文獻 3)記載有三嗪衍生物及含有此之具有鎮痛作用或排尿障礙改善作用之醫藥組成物。

【0003】 又，作為排尿障礙改善藥，市售有 $\alpha 1$ 阻斷藥、 5α -還原酶抑制劑等， 5α -還原酶抑制劑抑制從睪固酮生成二氫睪固酮，使肥大之前列腺縮小，改善排尿障礙。

【0004】 於日本特開昭 61-204198 號公報(專利文獻 4)及 Endocrine Journal 1994, 41(4), 445-452(非專利文獻 1)作為抗男性荷爾蒙劑記載有 TZP-4238(17α -

乙醯氧基-6-氯-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮)，亦記載有 TZP-4238 於治療前列腺肥大及前列腺癌等疾病為有用。

【0005】 又，於專利第 2591640 號公報(專利文獻 5)作為具有抗男性荷爾蒙活性之化合物記載有 17 α -乙醯氧基-6-氯-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮等 2-氧雜孕甾烷化合物。於此文獻記載有前述化合物作為雄激素依賴性疾病，例如前列腺肥大症、前列腺癌、脫毛症等之治療劑為有用。

【0006】 又，關於植物製劑，於日本特開 2011-20972 號公報(專利文獻 6)記載有含有鋸棕櫚果實萃取液，將油酸、肉豆蔻酸以 1:0 至 2:3 含有之排尿障礙改善劑。於此專利文獻 6 記載有隨著高齡化，於男性，前列腺肥大，於接近尿道部分(尿道周圍腺)增殖，變大(機械性阻塞)之同時，藉由二氫睪固酮蓄積於前列腺，引起前列腺肥大症(benign prostate hyperplasia, BPH)，前列腺肥大症之症狀列舉有排尿困難、頻尿等下泌尿道症狀。

【0007】 惟，前列腺肥大不一定會帶來排尿障礙。例如於 World Journal of Urology, 13, 9-13 (1995)(非專利文獻 2)有前列腺之尺寸與尿道阻塞之間於統計上雖有顯著之關係，惟，排尿障礙之症狀及尿道阻塞之程度與前列腺之大小無相關之報告。

【0008】 於 The Journal of Urology, 150, 351-358 August 1993(非專利文獻 3)有前列腺之大小與殘尿量無相關，殘尿量、前列腺之大小與種種症狀無相關之報告。具體而言為記載於良性前列腺肥大症(benign prostatic hyperplasia, BPH)病患之相關矩陣，儘管於比較大之試樣尺寸，症狀之重症度與殘尿量、前列腺大小或前列腺特異性抗原(PSA)水平之間於統計上無顯著之關係，亦有 BPH 特性之前列腺肥大並不是決定症狀或生理學的下部阻塞中任一個的生成之要因，於某一

病患(個體)即使於尿道周圍增生之程度小,亦有可能引起生理學的障礙,另一方面,於其他病患(個體),有不引起障礙地引起相當之增生之可能性。

【0009】 因此,尋求不論前列腺肥大之程度或有無,可有效地治療或改善排尿障礙。再者,於排尿障礙之治療,對於高齡者等病患由於需長時間投予,於要求高治療效果之同時亦要求高安全性。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0010】

[專利文獻 1]日本特開平 5-155773 號公報(專利申請之範圍)

[專利文獻 2]日本特開平 8-3045 號公報(專利申請之範圍)

[專利文獻 3]WO2012/020749(申請之範圍)

[專利文獻 4]日本特開昭 61-204198 號公報(專利申請之範圍、第 1 頁右欄)

[專利文獻 5]專利第 2591640 號公報(專利申請之範圍、第 11 欄 49 行至第 12 欄 49 行)

[專利文獻 6]日本特開 2011-20972 號公報(專利申請之範圍、[0002])

[非專利文獻]

【0011】

[非專利文獻 1]Endocrine Journal 1994, 41(4), 445-452

[非專利文獻 2]World Journal of Urology, 13, 9-13 (1995) (Summary)

[非專利文獻 3]The Journal of Urology, 150, 351-358 August 1993(第 354 頁右欄 5 行至 10 行、第 355 頁從左欄下 9 行至右欄 6 行、Table 3、Table 5)

【發明內容】**[發明欲解決之課題]**

【0012】 因此，本發明之目的為提供於治療或改善(或緩解)排尿障礙有用之固形製劑(或排尿障礙改善劑)。

【0013】 本發明之其他目的為提供經過長時間不會變色或著色，安定性優越之固形製劑(或排尿障礙改善劑)。

【0014】 本發明之其他目的為提供安全性高，即使長時間投予，仍可以高治療或改善效果，於治療或改善排尿障礙有用之固形製劑(或排尿障礙改善劑)。

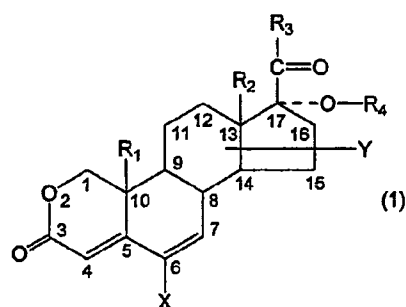
【0015】 本發明之其他目的為提供不論前列腺肥大之程度或有無，於治療或緩解排尿障礙均有用之固形製劑(或排尿障礙改善劑)。

[解決課題之手段]

【0016】 本發明人等為了前述課題，對於於類固醇骨架之 2 位具有側氧基，具有高抗雄激素活性之 2-氧雜孕甾烷化合物與排尿障礙之關係進行深入之研究，結果發現即使為具有高抗雄激素活性之 2-氧雜孕甾烷化合物，根據類固醇骨架規定之部位的羥基或側氧基的有無，於排尿障礙之改善看到很大之差異。亦即，於類固醇骨架規定之部位未以羥基取代之化合物儘管具有高抗雄激素活性，於未確認前列腺肥大之被驗體，對於排尿障礙完全未顯示治療效果，相對的，若使用於類固醇骨架規定之部位以羥基或側氧基取代之化合物，則不論有無前列腺肥大，對於排尿障礙顯示高治療或改善效果。再者，發現於含有前述 2-氧雜孕甾烷化合物之固形製劑，有機酸金屬鹽形態之載體造成固形製劑變色或著色。以此等見解為基礎完成本發明。

【0017】亦即，本發明之固形製劑(或排尿障礙改善劑)為至少含有(a)有效成分及(b)載體之固形製劑，前述(a)有效成分含有下述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽，前述(b)載體含有不為金屬鹽形態之第 1 載體及/或為無機酸之多價金屬鹽形態之第 2 載體。又，於下述式(1)之類固醇骨架附有位置編號。

【0018】



【0019】(式中， R_1 至 R_3 為相同或不同且表示烷基， R_4 表示氫原子或烷基羰基， X 表示鹵素原子， Y 表示結合於類固醇骨架 11 位、15 位或 16 位之羥基或側氧基)

【0020】 R_1 至 R_3 為相同或不同且可為 C_{1-4} 烷基(例如甲基)， R_4 可為低級烷醯基或醯基(C_{1-4} 烷基-羰基)，例如乙醯基。 X 表示之鹵素原子可為氯原子， Y 可為結合於類固醇骨架 15 位之羥基或側氧基。前述式(1)表示之代表性之 2-氧雜孕甾烷化合物可為 17 α -乙醯氧基-6-氯-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮。

【0021】前述(b)載體可為選自(b-1)賦形劑、(b-2)結合劑及(b-3)崩解劑之至少一種。

【0022】前述(b-1)賦形劑可為選自糖類或糖醇類、澱粉、多糖類及無機酸之鹼土金屬鹽之至少一種。又，前述(b-1)賦形劑可為選自乳糖、玉米澱粉、結晶纖維素及磷酸鈣鹽之至少一種。

【0023】 前述(b-3)崩解劑可為選自 α 化澱粉、交聯聚維酮及低取代度羥丙基纖維素之至少一種。

【0024】 本發明之固形製劑可再含有潤滑劑。

【0025】 又，本發明之固形製劑，前述(b)載體由於含有不為金屬鹽形態之第 1 載體及／或為無機酸之多價金屬鹽形態之第 2 載體，可有效地防止固形製劑的變色或著色。

【0026】 又，本發明之固形製劑，前述(b)載體中的有機酸金屬鹽(具有酸基之有機化合物之金屬鹽)之比例以金屬換算，可為 10 質量%以下(亦即 0 至 10 質量%)。亦即，實質上未含有有機酸金屬鹽形態之載體或可含有有機酸金屬鹽形態之載體，金屬含量以金屬換算若為 10 質量%以下(亦即 0 至 10 質量%)即可有效地防止固形製劑的變色或著色。

【0027】 本發明之固形製劑於預防、治療或改善或緩解排尿障礙或症狀為有用。排尿障礙或症狀可為例如選自殘尿感、尿勢減弱、排尿延遲、腹壓排尿、終末滴漏、排尿後尿滴漏、尿失禁(包含迫切性、腹壓性、混合性、溢流性)、頻尿(包含日間、夜間、心因性)、尿意切迫感、膀胱痛或膀胱痛症候群、排尿時痛、膀胱萎縮、神經源性膀胱、逼尿肌過度活動或膀胱過動症(包含本態性、神經源性、難治性)、慢性膀胱炎、間質性膀胱炎、慢性前列腺炎、骨盤內疼痛症候群、低活動膀胱、逼尿肌反射亢進型收縮功能不全等之至少一種排尿障礙(或疾病)或症狀。又，本發明之固形製劑於改善選自殘尿量、排尿效率、膀胱容量、膀胱濕重量及腎臟濕重量之至少一種排尿障礙或症狀為有用。具體而言，本發明之固形製劑不論前列腺肥大症之有無，對於排尿障礙都顯示高的治療或改善效果。亦即，排尿障礙可為未伴隨前列腺肥大症之排尿障礙或前列腺肥大症伴隨之排尿

障礙中之任一種。因此，具有排尿障礙之對象可為雄及雌(男性及女性)之任一者。又，排尿障礙可為平滑肌收縮障礙伴隨之排尿障礙。再者，排尿障礙可為選自造成神經源性膀胱之疾病、糖尿病及糖尿病伴隨之神經障礙之至少一種疾病伴隨之排尿障礙。固形製劑(或排尿障礙改善劑)可改善或促進排尿。因此，固形製劑(或排尿障礙改善劑)可稱為排尿改善劑或排尿促進劑。

【0028】 本發明亦包含於具有排尿障礙之對象物將前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽作為有效成分投予，治療或改善或緩解排尿障礙之方法(及改善或促進排尿之方法)。再者，本發明亦包含使用作為治療或改善或緩解排尿障礙(及改善或促進排尿)之有效成分之前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽；亦包含用於製造前述排尿障礙改善劑、排尿改善劑或排尿促進劑使用前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽。再者，本發明亦包含於前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽藉由添加含有前述第 1 載體及/或前述第 2 載體之(b)載體，改善 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽或固形製劑之安定性之方法(或防止變色或著色之方法)。於改善前述固形製劑之安定性之方法，(b)載體中有機酸金屬鹽之比例以金屬換算為 10 質量%以下(亦即 0 至 10 質量%)，亦即可係不為金屬鹽形態之載體或金屬含量(有機酸金屬鹽之金屬含量)為規定之少量比例。對於被驗者(或病患)之人類之投予量以式(1)表示之化合物換算，每日可為約 0.01 至 100mg。

【0029】 又，於本說明書及申請之範圍，具有酸基之有機化合物亦有只稱為「有機酸」之情況。又，於本說明書及申請之範圍，金屬之比例(或金屬含量)若為 0%，係指可含有不可避免地混入之金屬量(容許不可避免之金屬)。

【0030】 又，於本說明書及申請之範圍，潤滑劑為未包含於載體之概念，不為載體，作為添加劑處理(或歸類於添加劑)。

【0031】 又，於本說明書及申請之範圍，不為金屬鹽形態之載體(第 1 載體)係指不含有機酸之金屬鹽之載體(第 3 載體)及無機酸之鹼金屬鹽(及鹵化鹼金屬)之載體(第 4 載體)。

【0032】 於本說明書及申請之範圍，固形製劑之變色或著色可藉由以一定溫度及濕度(溫度 40°C 及相對濕度 75%)之條件保存規定期間(4 週，較佳為 6 週)，使用 $L^*a^*b^*$ 測色計(分光測色計)測定色差(ΔE^*)，評估對於原始混合物之色差(ΔE^*)，保存後色差(ΔE^*)之變化。於此評估方法，色差(ΔE^*)若在 3 以上，則可以目視確定變色或著色。

[發明之效果]

【0033】 本發明之固形製劑(或排尿障礙改善劑)由於含有規定之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽，可有效地治療或改善(或緩解)排尿障礙。又，本發明之固形製劑(或排尿障礙改善劑)即使經過長時間保存亦不會變色或著色，安定性優越。因此，前述化合物或其藥學上容許之鹽之安全性高，即使經長時間投予，仍可以高的治療或改善效果改善排尿障礙。再者，由於於類固醇骨架規定之部位具有羥基或側氧基，不論前列腺肥大之程度或有無，都可治療或緩解排尿障礙。

【圖式簡單說明】

【0034】

圖 1 為表示於試驗例 1，於無麻醉下及麻醉下之殘尿量與被驗物質之關係圖。

圖 2 為表示於試驗例 1，於無麻醉下及麻醉下之排尿效率與被驗物質之關係圖。

圖 3 為表示於試驗例 1，膀胱容量與被驗物質之關係圖。

圖 4 為表示於試驗例 1，膀胱濕重量與被驗物質之關係圖。

圖 5 為表示於試驗例 1，腎臟濕重量與被驗物質之關係圖。

圖 6 為表示於試驗例 1，生存率與被驗物質之關係圖。

圖 7 為表示於試驗例 2，殘尿量與被驗物質之關係圖。

圖 8 為表示於試驗例 2，排尿效率與被驗物質之關係圖。

圖 9 為表示於試驗例 3，藉由矩形波透壁電刺激，膀胱收縮張力與被驗物質之關係圖。

圖 10 為表示於試驗例 3，藉由卡巴膽鹼(Carbachol)(蕁鹼受體刺激)及 KCl(去極化依存性 Ca^{2+} 刺激)，膀胱收縮張力與被驗物質之關係圖。

圖 11 為表示於試驗例 4，於覺醒下，於膀胱容積壓力檢查(Cystometry)(CMG)中膀胱容量與被驗物質之關係圖。

圖 12 為表示於試驗例 4，於覺醒下，於膀胱容積壓力檢查(CMG)中殘尿量與被驗物質之關係圖。

圖 13 為表示於試驗例 4，於覺醒下，於膀胱容積壓力檢查(CMG)中排尿效率與被驗物質之關係圖。

圖 14 為表示於試驗例 4，於麻醉下，於膀胱容積壓力檢查(CMG)中膀胱容量與被驗物質之關係圖。

圖 15 為表示於試驗例 4，於麻醉下，於膀胱容積壓力檢查(CMG)中殘尿量與被驗物質之關係圖。

圖 16 為表示於試驗例 4，於麻醉下，於膀胱容積壓力檢查(CMG)中排尿效率與被驗物質之關係圖。

圖 17 為表示於試驗例 4 之列線圖(Nomogram)分析結果圖。

圖 18 為表示於試驗例 5 中子宮重量與被驗物質之關係圖。

圖 19 為表示於試驗例 6，於覺醒下，於膀胱容積壓力檢查(CMG)中殘尿量與被驗物質之關係圖。

圖 20 為表示於試驗例 6，於覺醒下，於膀胱容積壓力檢查(CMG)中排尿效率與被驗物質之關係圖。

圖 21 為表示於試驗例 6 之列線圖分析結果圖。

圖 22 為表示於實施例 1 至 4、參考例 4 至 6 之色差(ΔE^*)之評估結果圖。

圖 23 為表示於實施例 5 至 7 及參考例 1 至 3 之色差(ΔE^*)之評估結果圖。

圖 24 為表示於實施例 9 中之乳糖水合物之色差(ΔE^*)之評估結果圖。

圖 25 為表示於實施例 9 中之結晶纖維素之色差(ΔE^*)之評估結果圖。

圖 26 為表示於實施例 10 中之崩解劑之種類及調配量與色差(ΔE^*)之關係圖。

【實施方式】

【0035】 (a)有效成分[2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽]

前述式(1)表示之化合物記載於前述專利文獻 5 中，為公知。此化合物如前所述，具有高的抗雄激素活性，作為前列腺肥大症之治療劑雖亦有用，惟具有與前列腺之肥大無關係，有效地治療或改善排尿障礙之特色。

【0036】於前述式(1)， R_1 至 R_3 表示之烷基可例示例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等直鏈狀或支鏈狀 C_{1-6} 烷基等。烷基通常為直鏈狀或支鏈狀 C_{1-4} 烷基，較佳為直鏈狀或支鏈狀 C_{1-3} 烷基，更佳為甲基或乙基，以甲基之情況為多。具體而言， R_1 至 R_3 表示之烷基可相同或不同，以任一個都是甲基之情況較多。

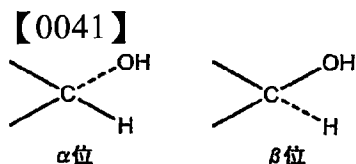
【0037】 R_4 可為氫原子或烷基羰基中之任一種，通常以烷基羰基(烷醯基或醯基)之情況為多。 R_4 表示之烷基羰基(或醯基)可例示例如乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、第三丁醯基、戊醯基(pentanoyl)(戊醯基(valeryl))、己醯基等直鏈狀或支鏈狀 C_{1-10} 烷基-羰基等。烷基羰基通常為直鏈狀或支鏈狀 C_{1-6} 烷基-羰基，較佳為 C_{1-4} 烷基-羰基，再佳為 C_{1-3} 烷基-羰基，以乙醯基之情況為多。又， R_4 表示之烷基羰基可經由水解酵素水解，轉換為氫原子， R_4 表示之氫原子可經由醯化酵素轉換為烷基羰基。

【0038】 X 表示之鹵素原子包含氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。鹵素原子以氟原子、氯原子、溴原子，尤其是氯原子之情況較多。

【0039】 Y 表示之羥基或側氧基之取代位置可為類固醇骨架之 11 位、15 位或 16 位中之任一種，通常以結合於類固醇骨架 15 位之情況較多。

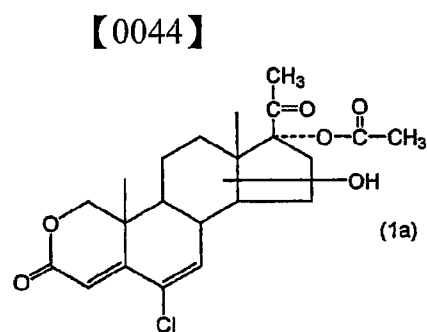
【0040】經由生體內之氧化還原酵素，類固醇骨架之側氧基及羥基可互相變換。因此， Y 可為羥基或側氧基中之任一種。 Y 通常以羥基之情況為多。又，

Y 為羥基時，此羥基可為下述式表示之 α 位或 β 位之立體配置。例如結合於類固醇骨架 15 位之羥基可具有 β 位之立體配置。



【0042】 前述式(1)表示之化合物包含 17α - C_{1-4} 烷基-羰氧基-6-鹵-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮、 17α - C_{1-4} 烷基-羰氧基-6-鹵-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,15,20-三酮。

【0043】 較佳之化合物為於類固醇骨架之 11 位、15 位或 16 位具有 Y 表示之羥基，可以下述式(1a)表示。



【0045】 前述式(1a)表示之代表性化合物或其藥學上容許之鹽可列舉 17α -乙醯氧基-6-氯-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮或此等之藥學上容許之鹽等。

【0046】 前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽可為消旋體，亦可為光學活性體(或光學異構體)。前述(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽亦可為代謝物。

【0047】 又，鹽可列舉無機酸(鹽酸、硫酸等)、有機酸(乙酸等)之鹽，無機鹼(氨、鈉、鉀等鹼金屬，鈣等鹼土金屬等)、有機鹼(三乙胺等胺類等)之鹽等。

【0048】 前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽可以慣用之方法，例如以前述專利文獻 5 中記載之方法為基準調製。

【0049】 前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽亦可具有抗雄激素活性，亦可作為雄激素受體調節物作用之。再者，前述化合物可合併持有抗雄激素作用及抗孕酮作用。

【0050】 本發明之排尿障礙改善劑，作為(a)有效成分只要至少含有前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽即可，必要時亦可含有其他生理活性成分或藥理活性成分(其他之排尿改善藥等)。其他之排尿改善藥(第 2 排尿改善藥)可例示例如 $\alpha 1$ 受體阻斷藥(降壓藥)或前列腺肥大治療藥(多薩坐辛甲磺酸鹽(Doxazosin mesylate)、烏拉地爾(Urapidil)、普拉辛鹽酸鹽(Prazosin HCl)、布那唑嗪鹽酸鹽(Bunazosin HCl)、奧生多龍孕諾酮己酸酯(Oxendolone Gestonorone caproate)、氯地孕酮乙酸酯(Chlormadinone acetate)、坦索羅辛鹽酸鹽(Tamsulosin HCl)、那妥必迪(Naftopidil)、西羅多幸(Silodosin)等)、 5α 還原酶抑制劑(度他雄胺(Dutasteride))等)、抗雄激素藥(甲基睪固酮、睪固酮丙酸酯、睪固酮庚酸酯、比卡魯胺(Bicalutamide)、恩雜魯胺(Enzalutamide)等)、PDE5 抑制劑(他達拉非(Tadalafil)等)、生藥等。此等第 2 排尿改善藥對於前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物 100 質量份可以約 0.1 至 100 質量份(例如 1 至 50 質量份)之比例使用。

【0051】 本發明之排尿障礙改善劑(或製劑)於種種排尿障礙之治療及／或預防有效，改善或緩解排尿障礙。因此，排尿障礙改善劑亦可稱為用於治療及／或預防排尿障礙之治療劑及／或預防劑、緩解排尿障礙之緩解劑。

【0052】 排尿障礙可例示例如排尿困難(排尿困難)、殘尿感、尿勢減弱、排尿延遲、腹壓排尿、終末滴下、排尿後尿滴下、尿失禁(包含迫切性、腹壓性、混合性、溢流性)、頻尿(包含日間、夜間、心因性)、尿意切迫感、膀胱痛或膀胱痛症候群、排尿時痛、膀胱萎縮、神經性膀胱、逼尿肌過度活動或膀胱過動症(包含本態性、神經性、難治性)、慢性膀胱炎、間質性膀胱炎、慢性前列腺炎、骨盤內疼痛症候群、低活動膀胱、逼尿肌反射亢進型收縮功能不全等疾病或症狀。再者，前述症狀可為至少一種選自殘尿量增加、排尿效率降低、膀胱容量增加、膀胱濕重量及腎臟濕重量增加之症狀，可將此等之至少一種症狀作為排尿障礙之指標或基準。排尿障礙亦可為此等之複數疾病或症狀複合性產生之障礙。例如排尿困難可伴隨殘尿感及尿勢減弱。排尿障礙通常以殘尿感、尿勢減弱、尿失禁、頻尿或尿意切迫感等症狀(例如稱為下泌尿道症狀)出現之情況為多。因此，本發明可改善或促進排尿。

【0053】 又，上述排尿障礙可伴隨前列腺肥大，亦可不伴隨前列腺肥大。亦即，排尿障礙可為未伴隨前列腺肥大症之排尿障礙，亦可為伴隨前列腺肥大症之排尿障礙。於本發明，不論前列腺肥大之程度及／或有無，可有效地治療或改善排尿障礙。

【0054】 又，前述排尿障礙可為平滑肌收縮障礙(膀胱平滑肌收縮障礙)伴隨之排尿障礙。前述排尿障礙之類型可列舉例如伴隨產生神經性膀胱之疾病、糖尿病、糖尿病伴隨之神經障礙(排尿反射系之傳入或傳出神經障礙)、高血糖症、高血糖症伴隨之神經障礙等疾病伴隨之排尿障礙。此等排尿障礙可為伴隨前列腺肥大症，亦可為不伴隨前列腺肥大症；以未伴隨前列腺肥大症之排尿障礙之情況為多。產生神經性膀胱之疾病可為例如腦血管障礙(中風)、阿滋海默症、巴金

森症、多發性硬化症、小腦變性症、脊髓髓膜瘤(脊柱裂症)、脊髓牽扯症候群、椎間盤突出症、脊椎管狹窄症、經由直腸癌／子宮癌手術於膀胱之末梢神經障礙等。具體而言，有例如即使未伴隨前列腺肥大症，於如神經性膀胱等經由中樞或末梢神經障礙，抑制平滑肌收縮，產生排尿障礙之情況。又，已知於糖尿病病患及／或高血糖症病患，不論為胰島素依存性或胰島素非依存性，中樞或末梢神經受傷害，藉由為合併症之神經障礙(排尿反射系之知覺(傳入)或傳出神經障礙等)產生排尿障礙。又，糖尿病可為 I 型及／或 II 型糖尿病中之任一種。據此，排尿障礙可為藉由前述神經障礙抑制膀胱平滑肌收縮為起因。又，於臨床學及非臨床學，已知排尿障礙(例如低活動膀胱、糖尿病性排尿障礙)與膀胱平滑肌收縮障礙有關。於本發明，即使為未伴隨此等前列腺肥大症之排尿障礙，亦可有效地治療或改善。因此，具有排尿障礙之對象可為雄及雌(男性及女性)中之任一種，本發明之化合物或其藥學上容許之鹽及排尿障礙改善劑(或製劑)與性別無關，於有效地治療或改善排尿障礙為有效。

【0055】 本發明之固形製劑(或排尿障礙改善劑)含有(a)有效成分之前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽及(b)載體(藥理學或生理學上可容許之載體等)。排尿障礙改善劑(醫藥組成物、生理活性組成物)之載體可對應製劑之形態(亦即劑型)、投予形態、用途等予以選擇。固形製劑可為粉劑、散劑、粒劑(顆粒劑、細粒劑等)、丸劑、藥丸、錠劑、膠囊劑(軟膠囊劑、硬膠囊劑等)、乾糖漿劑、栓劑、膜或片狀製劑等。於較佳之態樣，本發明固形製劑之劑型特別地為粒劑、錠劑或膠囊劑。

【0056】 又，前述粉劑亦包含噴霧劑、氣溶膠劑等。膠囊劑可為軟膠囊、硬膠囊中之任一種，亦可為填充顆粒劑等固形劑之膠囊。又，製劑亦可為凍結乾

燥製劑。再者，本發明之排尿障礙改善劑(或固形製劑)亦可為控制藥劑釋放速度之製劑(徐放性製劑、速放性製劑)。又，排尿障礙改善劑(或固形製劑)之投予途徑無特別限制，可為經口投予製劑(顆粒劑、散劑、錠劑(舌下錠、口腔內崩解錠等)、膠囊劑、膜製劑等)，亦可為非經口投予製劑(吸入劑、經皮投予製劑、經鼻投予製劑、栓劑等)。再者，製劑亦可為局部投予製劑。較佳之固形製劑為例如經口投予固形製劑。

【0057】 (b)載體

前述固形製劑之載體除了例如第十八版日本藥典(局方)之外，可從(1)醫藥品添加物手冊，日本醫藥添加劑協會，(2007)，(2)「醫藥品添加物事典 2016」(藥事日報社，2016年2月發行)，(3)藥劑學，修正第5版，南江堂(股)公司出版(1997)及(4)醫藥品添加物規格 2018(藥事日報社，2018年7月)等中收載之成分(例如賦形劑、結合劑、崩解劑等)，對應投予途徑及製劑用途予以選擇。例如作為固形製劑之載體以使用至少一種選自(b-1)賦形劑及(b-3)崩解劑或至少一種選自(b-1)賦形劑、(b-2)結合劑及(b-3)崩解劑之載體之情況為多。固形製劑之載體，以含有(b-1)賦形劑，以及(b-2)結合劑及(b-3)崩解劑中至少(b-3)崩解劑者較佳。載體可再添加潤滑劑。又，固形製劑亦可以塗覆劑塗覆。固形製劑可含有脂質。

【0058】 金屬鹽可列舉例如硫酸鹽、鹽酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、矽酸鹽等無機酸鹽；羧酸鹽、磺酸鹽等有機酸鹽形態之金屬鹽等。金屬鹽較佳為硫酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、矽酸鹽等無機酸鹽，羧酸鹽形態之金屬鹽(尤其是羧酸鹽形態之金屬鹽)。金屬鹽可列舉例如鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等鹼土金屬鹽(或二價金屬鹽)、三價金屬鹽(例如鋁鹽等)等多價金屬鹽。此等載體可具有羧基、磺酸基等遊離之酸基(尤其是羧基)之載體，亦可為不具有酸基之載體。又，

從鹼金屬鹽比鹼土金屬鹽等多價金屬鹽，對於著色或變色造成影響或抑制固形製劑著色或變色觀點而言，較佳使用鹼土金屬鹽等多價金屬鹽。

【0059】亦即，金屬鹽若為水溶性，則對於固形製劑之著色或變色影響大，按照水膨潤性(形成凝膠或凝膠化)、水不溶性之順序，對於固形製劑之著色或變色之影響變小。又，與無機酸之金屬鹽比較，若為有機酸之金屬鹽，藉由固形製劑之著色或變色帶來影響；再者，比起鹼土金屬等多價金屬鹽，於鹼金屬鹽看到固形製劑之著色或變色。因此，金屬鹽較佳為水不溶性之無機酸之金屬鹽(尤其是鹼土金屬等多價金屬鹽)、水不溶性之有機酸之金屬鹽(尤其是鹼土金屬等多價金屬鹽)、水膨潤性之有機酸之金屬鹽(尤其是鹼土金屬等多價金屬鹽)，其中，以水不溶性之無機酸之金屬鹽(尤其是鹼土金屬等多價金屬鹽)更佳。

【0060】此等載體中，有機酸金屬鹽(或有機化合物之金屬鹽)形態之載體與無機酸之多價金屬鹽不同，會使前述有效成分之安定性降低，固形製劑容易變色或著色。由此，載體以有機酸金屬鹽之比例以金屬換算為少量者較佳。亦即，載體即使含有有機酸金屬鹽，以金屬含量少者較佳，(b)載體以含有不為金屬鹽形態之非金屬鹽形態之載體(第1載體)及／或為無機酸之多價金屬鹽形態之載體(第2載體)(換言之，不含有有機酸金屬鹽形態之載體(第3載體))者更佳，尤其是載體較佳為含有不為金屬鹽形態之非金屬鹽形態之載體(第1載體)。

【0061】又，於本說明書及申請專利範圍，載體之溶解性係指依照第十八版日本藥典 通則 30 進行測定，粉末狀載體 1g 溶解所需之水量未達 30mL 時意指載體為「水溶性」，前述水量為 100mL 以上時意指載體為「水不溶性」。

【0062】又，「水膨潤性」意指藉由添加水膨潤或凝膠化之成分，包含例如有機酸自體具有交聯構造之交聯體之金屬鹽(例如交聯羧甲基纖維素鈉等)、有機酸以多價金屬鹽交聯之交聯體(例如羧甲基纖維素鈣等)等。

【0063】前述(b)載體包含不為金屬鹽形態之載體(第 1 載體)及/或為無機酸之多價金屬鹽形態之載體(第 2 載體)。

【0064】 [第 1 載體]

第 1 載體，亦即不為金屬鹽形態之載體可例示例如乳糖(或乳糖水合物)、葡萄糖(glucose)、蔗糖、麥芽糖(麥芽糖或麥芽糖水合物)、麥芽糖醇、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、異麥芽酮糖醇水合物等糖類或糖醇類；玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等澱粉類； α 化澱粉、部分 α 化澱粉等可溶性澱粉；結晶纖維素(包含微結晶纖維素)、羧甲基纖維素(羧甲基纖維素、CMC)、糊精、阿拉伯膠、果膠、寒天、明膠等多糖類；聚乙烯吡咯啶酮系聚合物(聚乙烯吡咯啶酮(PVP、聚維酮)、乙烯吡咯啶酮-乙酸乙烯酯共聚物等共聚物(共聚維酮)、交聯聚乙烯吡咯啶酮(交聯聚維酮)等)、聚乙烯醇(PVA)、羧基乙烯聚合物、聚(甲基)丙烯酸系聚合物(優特奇(Eudragit)L、S、L30D-55 等甲基丙烯酸共聚物，優特奇 E、RS 等胺基烷基甲基丙烯酸共聚物等)、聚乳酸、聚乙二醇(聚乙二醇 6000 等)等合成高分子；甲基纖維素(MC)、乙基纖維素(EC)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、低取代度羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(HPMC)等纖維素醚類；輕質無水矽酸、二氧化矽、含水二氧化矽等氧化矽類；蜜蠟等蠟類等。此等第 1 載體可單獨或將二種以上組合使用。第 1 載體較佳為含有有機載體。

【0065】 前述第 1 載體之比例為例如(b)載體全體之約 50 質量%以上(例如 55 至 99.5 質量%)，較佳為約 60 質量%以上(例如 65 至 99 質量%)，更佳為約 70

質量%以上(例如 75 至 99 質量%)，尤其可為約 80 質量%以上(例如 85 至 98.5 質量%)。

【0066】 [第 2 載體]

第 2 載體，亦即為無機酸之多價金屬鹽形態之載體可例示例如矽酸鈣、矽酸鎂、矽酸鋁酸鎂等二價矽酸鹽(或矽酸之鹼土金屬鹽)、高嶺土(或矽酸鋁)等三價矽酸鹽等矽酸之多價金屬鹽；磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣、無水磷酸氫鈣等二價磷酸鹽(或磷酸之鹼土金屬鹽)等磷酸之多價金屬鹽(尤其是磷酸鈣鹽)；碳酸鎂等碳酸鹽等。此等第 2 載體可單獨或將二種以上組合使用。

【0067】 前述第 2 載體之比例可與前述第 1 載體之前述比例(亦即，載體全體之 50 質量%以上，較佳為 60 質量%以上，更佳為 70 質量%以上，尤其為 80 質量%以上(例如 85 至 98.5 質量%))相同；例如可為未達(b)載體全體之約 50 質量%(例如 0 至 49.5 質量%)，較佳為未達約 30 質量%(例如 1 至 29 質量%)，更佳為未達約 20 質量%(例如 3 至 19 質量%)。

【0068】 第 1 載體及第 2 載體之比例(質量比)可從前者/後者 = 100/0 至 0/100 適當選擇，例如可為約 100/0 至 50/50，較佳為約 95/5 至 55/45，更佳為約 90/10 至 60/40(例如 85/15 至 65/35)。

【0069】 前述第 1 載體及第 2 載體之合計比例可為例如(b)載體全體之約 50 質量%以上(例如 55 至 100 質量%)，較佳為約 60 質量%以上(例如 65 至 100 質量%)，更佳為約 70 質量%以上(例如 75 至 99.5 質量%)，尤其可為約 80 質量%以上(例如 90 至 99 質量%)。

【0070】 又，(b)載體只要可抑制固形製劑之著色或變色，不會阻礙製劑之安定性之比例，亦可含有有機酸之金屬鹽形態之載體(第 3 載體)。

【0071】 [第 3 載體]

第 3 載體，亦即為有機酸之金屬鹽形態之載體可列舉例如海藻酸鈉等多糖類；羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉等羧甲基纖維素之金屬鹽(或其交聯體)；羧甲基澱粉鈉(乙醇酸澱粉鈉)、低取代度羧甲基澱粉鈉等。此等第 3 載體可單獨或將二種以上組合使用。即使為此等有機酸之金屬鹽(第 3 載體)，只要使用多價金屬鹽或水膨潤性金屬鹽(羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉等)，即可抑制變色或著色。

【0072】 第 3 載體之含有比例對於(b)載體全體 100 質量份可為約 0 至 40 質量份，較佳為約 0.01 至 35 質量份，更佳為約 0.02 至 30 質量份，對應第 3 載體之種類等，亦可為約例如 0 至 30 質量份，較佳為約 1 至 25 質量份，更佳為約 2 至 20 質量份。

【0073】 於本發明，只要是可抑制固形製劑之著色或變色，不會阻礙製劑安定性程度之比例，亦可使用無機酸之鹼金屬鹽形態之載體(第 4 載體)。

【0074】 [第 4 載體]

第 4 載體，亦即為無機酸之鹼金屬鹽形態之載體可列舉硫酸、鹽酸、磷酸、碳酸、矽酸等無機酸之鹼金屬鹽(例如鈉鹽、鉀鹽等)，具體而言可使用例如氯化鈉等鹽酸之鹼金屬鹽；磷酸氫鈉、磷酸二氫鈉等磷酸之鹼金屬鹽；碳酸氫鈉等碳酸之鹼金屬鹽等。此等第 4 載體可單獨或將二種以上組合使用。

【0075】 第 4 載體之含有比例對於(b)載體全體 100 質量份可為約 0 至 30 質量份，較佳為約 0.01 至 25 質量份，更佳為約 0.02 至 20 質量份，對應第 4 載體之種類等，可為例如約 0 至 15 質量份，較佳為約 1 至 10 質量份，更佳為約 1.5 至 5 質量份。

【0076】本發明之(b)載體含有(b-1)賦形劑、(b-2)結合劑及／或(b-3)崩解劑。前述(b-2)結合劑及(b-3)崩解劑中至少使用(b-3)崩解劑。又，由於有程度之差異，同成分有複數機能或角色，有同成分歸類於複數載體成分之情況。

【0077】 [(b-1)賦形劑]

歸類於第 1 載體之(b-1)賦形劑(第 1 賦形劑)可例示以下之賦形劑成分(1-1a)；例如乳糖(或乳糖水合物)、葡萄糖(glucose)、蔗糖、麥芽糖(麥芽糖或麥芽糖水合物)、麥芽糖醇、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、異麥芽酮糖醇水合物等糖類或糖醇類；玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等澱粉類； α 化澱粉、部分 α 化澱粉等可溶性澱粉；結晶纖維素(亦包含微結晶纖維素)、羧甲基纖維素(羧甲基纖維素、CMC)、糊精、阿拉伯膠等多糖類；低取代度羥丙基纖維素；聚乙烯吡咯啉酮系聚合物(聚乙烯吡咯啉酮(PVP、聚維酮)、乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物等共聚物(共聚維酮)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(交聯聚維酮)等)等合成高分子；輕質無水矽酸、二氧化矽、含水二氧化矽等氧化矽類等。

【0078】從可抑制固形製劑之變色或著色，製劑之安定性優越之點而言，較佳之第 1 賦形劑，前述賦形劑成分(1-1a)中可例示以下之賦形劑成分(1-1b)；例如乳糖(或乳糖水合物)等糖類或糖醇類、玉米澱粉等澱粉類、結晶纖維素等多糖類、輕質無水矽酸、二氧化矽、含水二氧化矽等氧化矽類等。

【0079】更佳之第 1 賦形劑，前述賦形劑成分(1-1a)中可例示以下之賦形劑成分(1-1c)；例如乳糖(或乳糖水合物)等糖類或糖醇類、玉米澱粉等澱粉類、結晶纖維素等多糖類等。

【0080】歸類於第 2 載體之(b-1)賦形劑(第 2 賦形劑)可列舉以下之賦形劑成分(2-1a)；例如矽酸鈣、矽酸鎂、矽酸鋁酸鎂等二價矽酸鹽(或矽酸之鹼土金屬

鹽)、高嶺土等三價之矽酸鹽等矽酸之多價金屬鹽；磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣、無水磷酸氫鈣等二價之磷酸鹽(或磷酸之鹼土金屬鹽)等磷酸之多價金屬鹽等。

【0081】從可抑制固形製劑之變色或著色，製劑之安定性優越之點而言，較佳之第 2 賦形劑，前述賦形劑成分(2-1a)中可列舉以下之賦形劑成分(2-1b)；例如磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣、無水磷酸氫鈣等磷酸之多價金屬鹽等。

【0082】更佳之第 2 賦形劑，前述賦形劑成分(2-1a)中可例示以下之賦形劑成分(2-1c)；例如無水磷酸氫鈣等磷酸之多價金屬鹽(尤其是磷酸鈣鹽等)等。

【0083】此等(b-1)賦形劑可單獨或將二種以上組合使用。前述(b-1)賦形劑較佳可使用為第 1 賦形劑之前述賦形劑成分(1-1c)及/或為第 2 賦形劑之前述賦形劑成分(2-1c)。

【0084】第 1 賦形劑及第 2 賦形劑之比例(質量比)可從例如前者/後者=100/0 至 0/100 之範圍選擇，較佳為約 100/0 至 5/95，更佳為約 95/5 至 10/90，最佳為約 90/10 至 20/80(例如 85/15 至 30/70)。

【0085】前述第 1 賦形劑及第 2 賦形劑之合計比例，例如(b)載體中可為約 50 質量%以上(例如 55 至 99.5 質量%)，較佳為約 60 質量%以上(例如 65 至 99 質量%)，更佳為約 70 質量%以上(例如 75 至 90 質量%)。

【0086】於本發明，(b-1)賦形劑只要可抑制固形製劑之變色或著色，不會阻礙製劑安定性之程度之比例，作為(b-1)賦形劑可使用有機酸之金屬鹽形態之賦形劑(第 3 載體)。此等歸類於第 3 載體之(b-1)賦形劑(第 3 賦形劑)可列舉以下之賦形劑成分(3-1a)；例如海藻酸鈉等多糖類；羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉等羧甲基纖維素之金屬鹽(或其交聯體)；羧甲基澱粉鈉(乙醇酸澱粉鈉)、低取代度羧甲基澱粉鈉等。

【0087】較佳之第 3 賦形劑，前述賦形劑成分(3-1a)中可例示以下之賦形劑成分(3-1b)；例如羧甲基纖維素之金屬鹽(或其交聯體)；羧甲基澱粉鈉(乙醇酸澱粉鈉)等。

【0088】更佳之第 3 賦形劑，前述賦形劑成分(3-1a)中可例示以下之賦形劑成分(3-1c)；例如羧甲基纖維素之金屬鹽(或其交聯體)等。

【0089】有機酸之金屬鹽形態之賦形劑(第 3 賦形劑)對於前述(b-1)賦形劑總量可為約 0 至 50 質量%，較佳為約 0.01 至 30 質量%，更佳為約 0.02 至 10 質量%；對應賦形劑之種類等，對於例如前述(b-1)賦形劑總量可含有約 0 至 10 質量%，較佳為約 0.01 至 3 質量%，更佳為約 0.02 至 1 質量%，又以不含有第 3 賦形劑者(或實質上不含有)最佳。

【0090】前述賦形劑(尤其是前述較佳態樣之賦形劑，亦即含有第 1 賦形劑及第 2 賦形劑之合計)之總量，每單位製劑(例如一顆裸錠(素錠)或未塗覆錠劑)可為約 50 至 99.7 質量%(例如 60 至 99.5 質量%)，較佳為約 65 至 99 質量%，更佳為約 70 至 98.5 質量%，再較佳為約 75 至 98 質量%。

【0091】 [(b-2)結合劑]

歸類於第 1 載體之(b-2)結合劑(第 1 結合劑)可例示以下之結合劑成分(1-2a)；例如 α 化澱粉、部分 α 化澱粉等可溶性澱粉；玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等澱粉類；結晶纖維素(包含微結晶纖維素)、羧甲基纖維素(羧甲基纖維素、CMC)、阿拉伯膠、糊精、果膠、寒天、明膠等多糖類；聚乙烯吡咯啶酮系聚合物(聚乙烯吡咯啶酮(PVP、聚維酮)、乙烯吡咯啶酮-乙酸乙烯酯共聚物等共聚物(共聚維酮)等)、聚乙烯醇(PVA)、羧基乙烯聚合物、聚(甲基)丙烯酸系聚合物(優特奇 L、S、L30D-55 等甲基丙烯酸共聚物，優特奇 E、RS 等胺基烷基甲基丙烯酸共聚物等)、

聚乳酸、聚乙二醇(聚乙二醇 6000 等)等合成高分子；甲基纖維素(MC)、乙基纖維素(EC)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)等纖維素醚類；乳糖(或乳糖水合物)、葡萄糖、蔗糖、麥芽糖(麥芽糖或麥芽糖水合物)、麥芽糖醇、甘露醇、山梨糖醇等糖類或糖醇類；蜜蠟等蠟類等。

【0092】 從可抑制固形製劑變色或著色，製劑之安定性優越之點而言，較佳之第 1 結合劑，前述結合劑成分(1-2a)中可例示以下之結合劑成分(1-2b)；例如羧甲基纖維素(羧甲基纖維素、CMC)；聚乙烯吡咯啉酮(PVP、聚維酮)等聚乙烯吡咯啉酮系聚合物、聚(甲基)丙烯酸系聚合物等合成高分子；乙基纖維素(EC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)等纖維素醚類等。

【0093】 更佳之第 1 結合劑，前述結合劑成分(1-2a)中可例示以下之結合劑成分(1-2c)；例如聚乙烯吡咯啉酮(PVP、聚維酮)等聚乙烯吡咯啉酮系聚合物、乙基纖維素(EC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)等纖維素醚類等。

【0094】 對應第 2 載體之(b-2)結合劑(第 2 結合劑)可列舉以下之結合劑成分(2-2a)；例如矽酸鋁等矽酸之多價金屬鹽；碳酸鈣等碳酸之多價金屬鹽；硫酸鋁等硫酸之多價金屬鹽等。

【0095】 從可抑制固形製劑變色或著色，製劑之安定性優越之點而言，較佳之第 2 結合劑，前述結合劑成分(2-2a)中可例舉以下之結合劑成分(2-2b)；例如矽酸鋁等矽酸之多價金屬鹽；碳酸鈣等碳酸之多價金屬鹽等。

【0096】 此等(b-2)結合劑可單獨或將二種以上組合使用。前述(b-2)結合劑較佳使用為第 1 結合劑之前述結合劑成分(1-2c)及／或為第 2 結合劑之前述結合劑成分(2-2b)。

【0097】於本發明，由於對於前述賦形劑之使用比例小，即使使用有機酸之金屬鹽形態之崩解劑(第3載體之(b-2)結合劑及/或第3結合劑)，對於製劑之著色或變色之影響小。因此，(b-2)結合劑只要是可抑制固形製劑變色或著色，不阻礙製劑安定性之程度之比例，可使用對應第3載體之有機酸之金屬鹽形態之結合劑(第3結合劑)。此等第3結合劑可列舉以下之結合劑成分(3-2a)；例如海藻酸鈉等多糖類；羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉等羧甲基纖維素之金屬鹽(或其交聯體)；羧甲基澱粉鈉(乙醇酸澱粉鈉)、低取代度羧甲基澱粉鈉等。

【0098】較佳之第3結合劑，前述結合劑成分(3-2a)中可例示以下之結合劑成分(3-2b)；例如羧甲基纖維素鈉(羧甲基纖維素鈉)等羧甲基纖維素之金屬鹽(或其交聯體)；羧甲基澱粉鈉(乙醇酸澱粉鈉)等。

【0099】更佳之第3結合劑，前述結合劑成分(3-2a)中可例示以下之結合劑成分(3-2c)；例如羧甲基纖維素鈉(羧甲基纖維素鈉)等羧甲基纖維素之鹼金屬鹽(或其交聯體)等。

【0100】有機酸之金屬鹽形態之結合劑(第3結合劑)對於前述(b-2)結合劑總量可為約0至100質量%，較佳為約0.1至75質量%，更佳為約0.2至50質量%(例如0.5至30質量%)；對應結合劑之種類等，對於前述(b-2)結合劑總量可含有例如約0至10質量%，較佳為約0.1至5質量%，更佳為約0.5至3質量%之比例，以不含有第3結合劑(或實質上未含有)者最佳。

【0101】前述(b-2)結合劑(尤其是較佳態樣之結合劑，亦即含有第1結合劑及第2結合劑之合計)之總量對於前述(b-1)賦形劑100質量份可為例如約0.1至100質量份(例如0.1至80質量份)，較佳為約0.1至50質量份，更佳為約0.5至

30 質量份，再較佳為約 1 至 15 質量份(例如 2 至 10 質量份)；對應結合劑之種類等，對於例如前述(b-1)賦形劑 100 質量份可為約 0.5 至 10 質量份，較佳為約 1 至 5 質量份，更佳為約 1.5 至 3 質量份。

【0102】 前述結合劑(尤其是含有較佳態樣之結合劑)之總量對於前述(b)載體 100 質量份，可為例如約 0.01 至 50 質量份，較佳為約 0.05 至 40 質量份，更佳為約 0.1 至 30 質量份，再較佳為約 0.5 至 20 質量份(例如 1 至 15 質量份)；對應結合劑之種類等，對於例如前述(b)載體 100 質量份可為約 0.5 至 10 質量份，較佳為約 1 至 5 質量份，更佳為約 1.5 至 3 質量份。

【0103】 [(b-3)崩解劑]

作為第 1 載體之(b-3)崩解劑(第 1 崩解劑)可例示以下之崩解劑成分(1-3a)；例如 α 化澱粉、部分 α 化澱粉等可溶性澱粉；玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等澱粉類；羧甲基纖維素(羧甲基纖維素、CMC)、低取代度羧甲基纖維素等多糖類；聚乙烯吡咯啉酮系聚合物(交聯聚乙烯吡咯啉酮(交聯聚維酮)等)等合成高分子；低取代度羥丙基纖維素；乳糖(或乳糖水合物)、葡萄糖、蔗糖、麥芽糖(麥芽糖或麥芽糖水合物)、麥芽糖醇、甘露醇、山梨糖醇等糖類或糖醇類等。

【0104】 從可抑制固形製劑變色或著色，製劑之安定性優越之點而言，較佳之第 1 崩解劑，前述崩解劑成分(1-3a)中可例示以下之崩解劑成分(1-3b)，例如 α 化澱粉、部分 α 化澱粉等可溶性澱粉；低取代度羧甲基纖維素等多糖類；交聯聚維酮等聚乙烯吡咯啉酮系聚合物；低取代度羥丙基纖維素等。

【0105】 更佳之第 1 崩解劑，前述崩解劑成分(1-3a)中可例示以下之崩解劑成分(1-3c)；例如 α 化澱粉等可溶性澱粉；低取代度羧甲基纖維素等多糖類；交聯聚維酮等聚乙烯吡咯啉酮系聚合物；低取代度羥丙基纖維素等。

【0106】第 2 載體之(b-3)崩解劑(第 2 崩解劑)可例舉以下之崩解劑成分(2-3a)；例如矽酸鈣、矽酸鎂、矽酸鋁酸鎂等二價之矽酸鹽(或矽酸之鹼土金屬鹽)、高嶺土(或矽酸鋁)等三價之矽酸鹽等矽酸之多價金屬鹽；磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣、無水磷酸氫鈣等二價之磷酸鹽(或磷酸之鹼土金屬鹽)等磷酸之多價金屬鹽；碳酸鎂等碳酸鹽等。

【0107】從可抑制固形製劑變色或著色，製劑之安定性優越之點而言，較佳之第 2 崩解劑，前述崩解劑成分(2-3a)中可列舉以下之崩解劑成分(2-3b)；例如矽酸鋁等矽酸之多價金屬鹽；磷酸二氫鈣等磷酸之多價金屬鹽；碳酸鎂等碳酸之多價金屬鹽等。

【0108】更佳之第 2 崩解劑，前述崩解劑成分(2-3a)中可例示以下之崩解劑成分(2-3c)；例如矽酸鋁等矽酸之多價金屬鹽；磷酸二氫鈣等磷酸之多價金屬鹽等。

【0109】此等(b-3)崩解劑可單獨或將二種以上組合使用。本發明之(b-3)崩解劑較佳可使用為第 1 崩解劑之前述崩解劑成分(1-3c)及／或為第 2 崩解劑之前述崩解劑成分(2-3c)。

【0110】於本發明，由於對於前述賦形劑之崩解劑之使用比例小，即使使用有機酸之金屬鹽形態之崩解劑(歸類於第 3 載體之(b-3)崩解劑或第 3 崩解劑)，對於製劑著色或變色之影響小，(b-3)第 3 崩解劑只要是可抑制固形製劑變色或著色，不阻礙製劑安定性之程度之比例，即可使用。此等第 3 崩解劑(3-3a)可列舉於第 3 賦形劑之項所例示之成分，例如崩解劑成分(3-3a)海藻酸鈉等多糖類；羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉等羧甲基纖維素之金屬鹽(或其交聯體)；羧甲基澱粉鈉(乙醇酸澱粉鈉)、低取代度羧甲基澱粉鈉等。

【0111】較佳之第 3 崩解劑，前述崩解劑成分(3-3a)中可列舉以下之崩解劑成分(3-3b)；可列舉例如羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉等羧甲基纖維素之金屬鹽(或其交聯體)；羧甲基澱粉鈉(乙醇酸澱粉鈉)、低取代度羧甲基澱粉鈉等。

【0112】更佳之第 3 崩解劑，前述崩解劑成分(3-3a)中可例示以下之崩解劑成分(3-3c)；例如羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉等羧甲基纖維素之金屬鹽(或其交聯體)；羧甲基澱粉鈉(乙醇酸澱粉鈉)等。

【0113】有機酸之金屬鹽形態之崩解劑(第 3 崩解劑)對於前述(b-3)崩解劑總量可為約 0 至 100 質量%，較佳為約 0.01 至 30 質量%，更佳為約 0.02 至 10 質量%(例如 0.05 至 8 質量%)；對應(b-3)崩解劑之種類等，對於前述(b-3)崩解劑總量可含有例如約 0 至 10 質量%，較佳為約 0.01 至 3 質量%，更佳為約 0.02 至 1 質量%，以未含有第 3 崩解劑(或實質上未含有)者最佳。

【0114】前述(b-3)崩解劑(尤其是含有較佳態樣之崩解劑)之總量對於前述(b-1)賦形劑 100 質量份可為例如約 0.1 至 100 質量份，較佳為約 0.1 至 50 質量份，更佳為約 0.5 至 30 質量份，再較佳為約 1 至 25 質量份(例如 1.5 至 20 質量份)；對於前述(b-1)賦形劑 100 質量份，可為例如 0.5 至 10 質量份，較佳為 0.75 至 5 質量份，更佳為 0.1 至 4 質量份，尤其是可為 0.5 至 3 質量份。

【0115】前述(b-3)崩解劑(尤其是較佳態樣之崩解劑，亦即含有第 1 崩解劑及第 2 崩解劑之合計)之總量對於前述(b)載體 100 質量份可為例如約 0.01 至 50 質量份，較佳為約 0.05 至 40 質量份，更佳為約 0.1 至 30 質量份，再較佳為約 0.5 至 20 質量份(例如 1 至 15 質量份)；對於前述(b)載體 100 質量份，可為例如

0.5 至 10 質量份，較佳為 0.75 至 7.5 質量份，更佳為 0.1 至 6 質量份，尤其可為 1 至 5 質量份(例如 1 至 3 質量份)。

【0116】 此等(b)載體可單獨或將二種以上組合使用。又，此等載體中，有機酸之金屬鹽形態之載體(第 3 載體)或無機酸之鹼金屬鹽(第 4 載體)若使用超過規定比例，則有製劑著色或變色之情況。惟，於本發明，在不損壞有效成分之安定性下，除非固形製劑有大變色或著色，有機酸之金屬鹽形態之載體(第 3 載體)及/或無機酸之鹼金屬鹽(第 4 載體)可與非金屬鹽形態之載體(第 1 載體)及/或無機酸之多價金屬鹽形態之載體(第 2 載體)併用。

【0117】 [金屬含量]

載體只要是含有不為有機酸之金屬鹽形態之載體，經過長時間可有效地防止變色及/或著色。於本發明，由於(b)載體是不為有機酸之金屬鹽形態之載體(第 1 載體，亦即未含有或實質上未含有有機酸之金屬鹽形態之載體)或為無機酸之多價金屬鹽形態之載體(第 2 載體)，本發明之固形製劑即使經過長時間保存，亦不變色或著色，安定性優越。又，亦可含有有機酸之金屬鹽形態之載體(第 3 載體)或無機酸之鹼金屬鹽形態之載體(第 4 載體)，有機酸之金屬鹽之金屬含量只要是規定之少量比例，可有效地抑制固形製劑變色或著色。

【0118】 隨著(b)載體中有機酸之金屬鹽(第 3 載體)之金屬含量增加，本發明之固形製劑之變色或著色增大。又，由於無機酸之鹼金屬鹽(或鹵素化鹼金屬，第 4 載體)亦為水溶性，隨著金屬含量增加，可預測本發明之固形製劑之變色或著色增大。

【0119】 對於固形製劑變色或著色，(b)載體中有機酸之金屬鹽之金屬含量之影響，金屬含量以使用 9.50 質量%之交聯羧甲基纖維素鈉及 5.74 質量%之羧

甲基纖維素鈣，於溫度 40°C 及相對濕度 75% 之條件保存 4 週及 6 週進行調查。其結果，(b) 載體中有機酸之金屬鹽含量以金屬換算，只要為 10 質量% 以下(例如 0 至 10 質量%)，則保存 4 週及 6 週後，固形製劑之色差(ΔE^*) 小，經過長時間未看到固形製劑變色或著色。因此，(b) 載體以金屬換算，可以 10 質量% 以下(例如 0 至 10 質量%)，尤其是 5 質量% 以下(例如 0 至 3 質量%) 之比例含有有機酸之金屬鹽形態之載體。

【0120】亦即，前述(b)載體即使含有前述第 3 載體及第 4 載體，前述第 3 載體及第 4 載體之比例以金屬換算可為約 10 質量% 以下(0 至 10 質量%，例如 0 至 9 質量%)，較佳為約 8 質量% 以下(例如 0.001 至 7.5 質量%)，更佳為約 7 質量% 以下(例如 0.01 至 6 質量%)，再較佳為約 5 質量% 以下(例如 0.02 至 5 質量%)，尤其是為約 4.5 質量% 以下(例如 0.05 至 3 質量%)；亦可為 4 質量% 以下(例如 0 至 3.5 質量%)，尤其是 3 質量% 以下(例如 0 至 2.5 質量%)。又，於本說明書及申請專利範圍，金屬含量於含有構造可識別之成分之載體，以前述成分之金屬含量與前述成分對於載體全體之比例為基礎算出，對於含有構造不能識別之成分之載體則使用原子吸光分析進行測定。

【0121】前述結合劑及前述崩解劑之使用比例通常由於對於賦形劑為少量，因此前述結合劑及前述崩解劑即使具有金屬鹽形態，對於製劑著色或變色之影響小。前述結合劑(尤其是含有較佳態樣之結合劑)之金屬含量(尤其是有機酸金屬鹽之金屬含量)對於(b)載體全體以金屬換算可為約 5 質量% 以下(例如 0.001 至 5 質量%)，較佳為約 4 質量% 以下(例如 0.01 至 3.5 質量%)，更佳為約 3 質量% 以下(例如 0.05 至 2.5 質量%)。前述崩解劑(尤其是含有較佳態樣之崩解劑)之金屬含量(尤其是有機酸金屬鹽之金屬含量)對於(b)載體全體以金屬換算可為約

10 質量%以下(例如 0.001 至 9 質量%)，較佳為約 8 質量%以下(例如 0.01 至 7.5 質量%)，更佳為約 5 質量%以下(例如 0.05 至 5 質量%)，再較佳為約 4.5 質量%以下(例如 0.1 至 3 質量%)。

【0122】 本發明之固形製劑(或排尿障礙改善劑)可再含有潤滑劑。

【0123】 [潤滑劑]

前述潤滑劑可為例如水溶性之潤滑劑(例如月桂基硫酸鈉；聚乙二醇(聚乙二醇 6000 等)水溶性合成高分子等)，惟，從有效成分之安定性及抑制固形製劑變色或著色之觀點而言，可為非水溶性之潤滑劑(例如硬脂富馬酸鈉等高級不飽和脂肪酸或其金屬鹽；硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣等高級飽和脂肪酸或其金屬鹽(多價金屬鹽)；甘油脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、單硬脂酸甘油、硬化油等高級脂肪酸酯類；巴西棕櫚蠟、蜜蠟、魯娜蠟、木蠟等蠟類；液體石臘等石臘類等合成高分子等)；滑石粉等礦物類。此等潤滑劑可單獨或將二種以上組合使用。較佳之潤滑劑為非水溶性之潤滑劑，尤其是硬脂酸、硬脂酸鎂等高級飽和脂肪酸或其金屬鹽(多價金屬鹽)；滑石粉等礦物類。又，潤滑劑即使使用硬脂酸鎂等金屬鹽，由於為非水溶性，疏水性大，對於有效成分之安定性及固形製劑變色或著色不造成惡影響。

【0124】 前述潤滑劑之使用比例由於對於(b-1)賦形劑為少量，前述潤滑劑即使具有金屬鹽形態，對於製劑著色或變色的影響小。

【0125】 前述潤滑劑之總量對於前述(b-1)賦形劑 100 質量份可為例如約 0.01 至 20 質量份，較佳為約 0.1 至 10 質量份，更佳為約 0.3 至 7 質量份，再較佳為約 0.5 至 5 質量份。

【0126】 前述潤滑劑之總量對於前述(b)載體 100 質量份可為例如約 0.01 至 20 質量份，較佳為約 0.05 至 10 質量份，更佳為約 0.1 至 5 質量份。

【0127】 又，前述塗覆劑可使用例如糖類、乙基纖維素、羥甲基纖維素等纖維素衍生物、聚乙二醇、纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、甲基丙烯酸甲酯-(甲基)丙烯酸共聚物、優特奇(甲基丙烯酸/丙烯酸共聚物)等。塗覆劑可為纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、甲基丙烯酸甲酯-(甲基)丙烯酸共聚物等腸溶性成分，亦可為以含有二烷基胺基烷基(甲基)丙烯酸酯等鹼性成分之聚合物(優特奇等)構成之胃溶性成分。又，製劑可為將此等腸溶性成分或胃溶性成分含於劑皮之膠囊劑。

【0128】 於固形製劑，對應投予路徑或劑型等可適當使用公知之添加劑。此等添加劑可列舉例如崩解輔助劑、抗氧化劑或氧化防止劑、安定劑、防腐劑或保存劑、殺菌劑或抗菌劑、靜電防止劑、矯味劑或掩味劑、著色劑、矯臭劑或香料、清涼化劑、消泡劑等。此等添加劑可單獨或將二種以上組合使用。

【0129】 於與(b)載體(藥理學或生理學上容許之載體等)組合之醫藥組成物或生理活性組成物，為(a)有效成分之前述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽之含量可對應投予對象之種類、年齡、體重及狀態(一般狀態、病狀、有無合併症等)、投予時間、劑型、投予方法等適當選擇，例如每單位製劑(例如 1 顆錠劑)可為約 0.1 至 20 質量%，較佳為約 0.5 至 15 質量，更佳為約 1 至 10 質量%。

【0130】 本發明之排尿障礙改善劑(醫藥組成物或製劑)除了有效成分之外可使用載體成分，必要時之添加劑等以常用之製劑化方法，例如第十八版日本藥典記載之製造方法或以此製造方法為基準之方法調製。

【0131】 前述 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽如上所述，為公知之化合物，可多年使用，安定性、安全性高。

【0132】 本發明之排尿障礙改善劑(醫藥組成物或製劑)對於人類及非人類動物，通常對於哺乳動物(例如人類、小鼠、大鼠、兔子、狗、貓、牛、馬、豬、猴子等)可安全地投予。投予量可對應投予對象之種類、年齡、體重及狀態(一般狀態、病狀、有無合併症等)、投予時間、劑型、投予方法等加以選擇。例如對於人類之投予量(1日用量)以式(1)表示之化合物換算，可為例如約 0.01 至 100mg/日，較佳為約 0.05 至 75mg/日(例如 0.1 至 50mg/日)，尤其可為約 0.1 至 30mg/日(例如 0.5 至 25mg/日，尤其是 1 至 20mg/日)。

【0133】 投予方法可為經口投予，亦可為局部投予或非經口投予(例如直腸投予、陰道投予等)。於較佳態樣，本發明之排尿障礙改善劑(醫藥組成物或製劑)為經口投予。投予次數無特別限制，可為例如 1 日 1 次，必要時可為 1 日複數次(例如 2 至 3 次)。

【0134】 本發明如前所述，包含於具有排尿障礙之對象物將前述 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽作為有效成分投予或是投予前述排尿障礙改善劑(醫藥組成物或製劑)，治療或改善或緩解排尿障礙之方法(及改善或促進排尿之方法)。再者，亦包含作為用於治療或改善或緩解(及改善或促進排尿)排尿障礙之有效成分之前述 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽之使用或是治療或改善或緩解(及改善或促進排尿)排尿障礙之前述排尿障礙改善劑(醫藥組成物或製劑)之使用；為了製造前述排尿障礙改善劑、排尿改善劑或排尿促進劑，前述 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽之使用。

【0135】 (A)本發明之較佳態樣為如下所述。

(A-1)不為金屬鹽形態之載體(第 1 載體)及/或為無機酸之多價金屬鹽形態之載體(第 2 載體)之比例為全(b)載體中之 50 質量%以上(例如 55 至 99.5 質量%)，較佳為 60 質量%以上(例如 65 至 99 質量%)，更佳為 70 質量%以上(例如 75 至 99 質量%)，尤其為 80 質量%以上(例如 85 至 98.5 質量%)。

(A-2)於前述態樣(A-1)，第 1 載體至少含有有機之載體(有機載體)。

(A-3)於前述態樣(A-1)或(A-2)，第 1 載體含有選自乳糖(或乳糖水合物)等糖類或糖醇類、玉米澱粉等澱粉類、 α 化澱粉等可溶性澱粉、結晶纖維素、羧甲基纖維素(羧甲基纖維素、CMC)等多糖類、聚乙烯吡咯啉酮系聚合物(聚乙烯吡咯啉酮(PVP、聚維酮)、乙烯吡咯啉酮-乙酸酯共聚物等共聚物(共聚維酮)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(交聯聚維酮)等)、聚乙烯醇(PVA)、羧基乙烯聚合物、聚(甲基)丙烯酸系聚合物、聚乳酸、聚乙二醇等合成高分子、乙基纖維素(EC)、低取代度羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(HPMC)等纖維素醚類、輕質無水矽酸、二氧化矽、含水二氧化矽等氧化矽類、蜜蠟等蠟類之至少一種。

(A-4)於前述態樣(A-1)或(A-2)，第 1 載體含有選自乳糖(或乳糖水合物)等糖類或糖醇類、玉米澱粉等澱粉類、 α 化澱粉等可溶性澱粉、結晶纖維素等多糖類、聚維酮、交聯聚維酮等聚乙烯吡咯啉酮系聚合物、輕質無水矽酸、二氧化矽、含水二氧化矽等氧化矽類之至少一種。

(A-5)於前述態樣(A-1)或(A-2)，第 1 載體含有選自乳糖(或乳糖水合物)等糖類或糖醇類、玉米澱粉等澱粉類、 α 化澱粉等可溶性澱粉、結晶纖維素等多糖類、聚維酮、交聯聚維酮等聚乙烯吡咯啉酮系聚合物之至少一種。

(A-6)於前述態樣(A-1)至(A-5)之任一種，第 2 載體為含有選自硫酸、磷酸、碳酸及矽酸之至少一種無機酸之鹼土金屬鹽之無機載體。

(A-7)於前述態樣(A-1)至(A-6)之任一種，第 1 載體及第 2 載體之比例(質量比)為前者/後者=100/0 至 0/100 或 100/0 至 50/50，較佳為 95/5 至 50/50，更佳為 90/10 至 55/45，再較佳為 85/15 至 60/40。

(A-8)於前述態樣(A-1)至(A-7)之任一種，(b)載體為第 1 載體。

(A-9)於前述態樣(A-1)至(A-8)之任一種，(b)載體含有賦形劑、結合劑及/或崩解劑，對於前述賦形劑 100 質量份，前述結合劑之比例為 0 至 15 質量份，前述崩解劑之比例為 1 至 25 質量份。

【0136】 (B)本發明之更佳態樣為如以下所述。

(B-1)載體含有賦形劑、結合劑及/或崩解劑，至少賦形劑含有不為金屬鹽形態之賦形劑(對應前述第 1 載體之第 1 賦形劑)及/或無機酸之多價金屬鹽之賦形劑(對應前述第 2 載體之第 2 賦形劑)。

(B-2)於前述態樣(B-1)，不為金屬鹽形態之賦形劑(第 1 賦形劑)含有選自糖類或糖醇類、玉米澱粉等澱粉類、結晶纖維素等多糖類、輕質無水矽酸、二氧化矽、含水二氧化矽等氧化矽類之至少一種。

(B-3)於前述態樣(B-1)，第 1 賦形劑含有選自糖類或糖醇類、玉米澱粉等澱粉類、結晶纖維素等多糖類之至少一種。

(B-4)於前述態樣(B-1)至(B-3)之任一種，無機酸之多價金屬鹽之賦形劑(第 2 賦形劑)含有由選自硫酸、磷酸、碳酸及矽酸之至少一種無機酸之鹼土金屬鹽選擇之至少一種無機賦形劑。

(B-5)於前述態樣(B-1)至(B-4)之任一種，含有賦形劑，以及結合劑及崩解劑中之至少崩解劑，至少賦形劑含有不為金屬鹽形態之賦形劑(對應前述第 1 載體之第 1 賦形劑)(亦即，不含金屬鹽形態之賦形劑)。

(B-6)於前述態樣(B-1)至(B-5)之任一種，結合劑及／或崩解劑不含有機酸之金屬鹽形態之結合劑及／或崩解劑(第 3 結合劑及／或崩解劑)或是含有前述第 3 結合劑及／或第 3 崩解劑。

(B-7)於前述態樣(B-1)至(B-6)之任一種，含有不為有機酸金屬鹽形態之賦形劑(對應前述第 1 載體之第 1 賦形劑)及結合劑及／或崩解劑，結合劑及／或崩解劑為不含有機酸金屬鹽形態之結合劑及／或崩解劑(第 3 結合劑及／或崩解劑)。

【0137】 (C)本發明之更佳態樣為如以下所述。

(C-1)於至少含有(a)有效成分及(b)載體之固形製劑，作為載體之賦形劑含有選自第 1 賦形劑之前述賦形劑成分(1-1c)及第 2 賦形劑之前述賦形劑成分(2-1c)之至少一種。

(C-2)於上述態樣(C-1)，載體含有結合劑及／或崩解劑，結合劑為選自前述第 1 結合劑之前述結合劑成分(1-2c)之至少一種，崩解劑含有選自為前述第 1 崩解劑之前述崩解劑成分(1-3c)、為前述第 2 崩解劑之前述崩解劑成分(2-3c)及為前述第 3 崩解劑之前述崩解劑成分(3-3c)之至少一種。

(C-3)於上述態樣(C-1)，崩解劑含有選自為第 1 崩解劑之前述崩解劑成分(1-3c)及為第 2 崩解劑之前述崩解劑成分(2-3c)之至少一種。

(C-4)於上述態樣(C-1)至(C-3)之任一種，對於前述賦形劑(尤其含有較佳態樣之前述賦形劑成分(1-1b)(2-1b)、尤其是前述賦形劑成分(1-1c)(2-1c))100 質量份，前述結合劑(尤其是含有較佳態樣之前述結合劑成分(1-2c))之比例為 0 至 15 質量份，前述崩解劑(尤其是含有較佳態樣之前述崩解劑成分(1-3c)及／或(3-3c))之比例為 1 至 25 質量份。

【0138】 (D)本發明具體之較佳態樣為如以下所述。

(D-1)於至少含有(a)有效成分及(b)載體之固形製劑，載體含有賦形劑、以及結合劑及／或崩解劑中至少崩解劑，賦形劑為選自乳糖、玉米澱粉、結晶纖維素及磷酸鈣鹽之至少一種，結合劑為選自聚乙烯吡咯啉酮(PVP、聚維酮)及乙基纖維素之至少一種，崩解劑為選自 α 化澱粉、交聯聚維酮及低取代度羥丙基纖維素之至少一種。

(D-2)於上述態樣(D-1)，對於前述賦形劑(尤其含有較佳態樣之賦形劑)100 質量份，前述結合劑(尤其是含有較佳態樣之結合劑)之比例為 0 至 10 質量份，前述崩解劑之比例為 1 至 20 質量份。

【0139】 (E)本發明之最佳態樣為如以下所述。

(E-1)於前述態樣(A)至(D)，載體中金屬鹽之比例以金屬換算為 10 質量%以下(例如 0 至 9 質量%)，較佳為 8 質量%以下(例如 0 至 7 質量%)，再較佳為 5 質量%以下(例如 0 至 4.5 質量%)，更佳為 4 質量%以下(例如 0 至 3.5 質量%)，尤其是為 3 質量%以下(例如 0 至 2.5 質量%)。

(E-2)於前述態樣(E-1)，載體中有機酸之金屬鹽(第 3 載體)之比例以金屬換算為 10 質量%以下(例如 0 至 9 質量%)，較佳為 8 質量%以下(例如 0 至 7 質量%)，再較佳為 5 質量%以下(例如 0 至 4.5 質量%)，更佳為 4 質量%以下(例如 0 至 3.5 質量%)，尤其是為 3 質量%以下(例如 0 至 2.5 質量%)。

(E-3)於前述態樣(E-1)或(E-2)，金屬鹽為鹼金屬鹽及／或鹼土金屬鹽。

(E-4)於前述態樣(E-1)至(E-3)之任一種，金屬鹽為鈉鹽及／或鈣鹽。

(E-5)於前述態樣(E-1)至(E-4)之任一種，載體不含無機酸之鹼金屬鹽及鹵素化鹼金屬(第 4 載體)。

【0140】本發明之固形製劑可將本說明書之記載事項及此等態樣(A)至(E)組合特定之。

[實施例]

【0141】以下，以實施例為基礎將本發明作詳細之說明，惟本發明不限定於此等實施例。

【0142】試驗例 1

使用大鼠之下泌尿道阻塞模型作為試驗系，於此下泌尿道阻塞模型將被驗物質重複經口投予 2 週，檢討對於下泌尿道阻塞模型排尿機能之作用。

【0143】更詳言之為於前述大鼠(雌性，CrI：CD(SD)，8 週齡；日本查爾斯河(股)公司(*Charles River Japan*)製造)實施下泌尿道阻塞手術，將被驗物質以 1 日 1 次之比例重複經口投予 2 週，投予完成後於麻醉下，於膀胱進行導管留置手術，於無麻醉下檢查膀胱容積壓力後於胺基甲酸乙酯麻醉下檢查膀胱容積壓力，於深麻醉下進行安樂死處置，取出組織(膀胱、腎臟)。又，正常群使用未實施下泌尿道阻塞手術之前述大鼠。

【0144】試驗系、被驗物質及投予量為如下所述。

【0145】正常群：0.5v/v%聚山梨醇酯 80 溶液、10mL/kg(n=6)

溶劑群(對照群)：0.5v/v%聚山梨醇酯 80 溶液、10mL/kg(n=15)

A 群：化合物 A、10mg/kg(n=15)

B3 群：化合物 B、3mg/kg(n=7)

B10 群：化合物 B、10mg/kg(n=7)

又，化合物 A 及化合物 B 之化合物名為如下所述。

【0146】 化合物 A：17 α -乙醯氧基-6-氯-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮

化合物 B：TZP-4238(17 α --乙醯氧基-6-氯-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮)

【0147】 殘尿量、排尿效率、膀胱容量以如下之操作進行測定。

【0148】 [殘尿量]

於排尿後從留置於膀胱之導管之另一端吸引殘存之尿，測定容量(mL)。

【0149】 [排尿效率]

於排尿後測定尿的重量，尋求排尿量(g=mL)後以下述之計算式算出排尿效率。

$$\text{排尿效率(\%)} = [(\text{排尿量(mL)}) / (\text{排尿量(mL)} + \text{殘尿量(mL)})] \times 100$$

【0150】 [膀胱容量]

從排尿量及殘尿量以下述之計算式算出膀胱容量。

$$\text{膀胱容量(mL)} = \text{排尿量(mL)} + \text{殘尿量(mL)}$$

【0151】 又，測定取出之膀胱及腎臟之濕重量。

【0152】 圖 1 至圖 6 表示於雌性大鼠下泌尿道阻塞模型之殘尿量、排尿效率、膀胱容量、取出之組織(膀胱、腎臟)之濕重量及生存率之結果。又，圖 1 表示殘尿量與被驗物質之關係，圖 2 表示排尿效率與被驗物質之關係。又，圖 3 表示膀胱容量與被驗物質之關係，圖 4 及圖 5 表示膀胱及腎臟濕重量與被驗物質之關係，圖 6 表示生存率與被驗物質之關係。

【0153】 從圖 1 至圖 3 可清楚的看到對於 B 群(B3 群及 B10 群)，與對照群(溶劑群)比較，殘尿量及膀胱容量顯著地增加，排尿效率降低，而於 A 群，與對照群比較，殘尿量及膀胱容量顯著地降低，排尿效率增加。又，從圖 4 及圖 5 可

清楚的看到於 A 群於顯著地抑制下泌尿道阻塞伴隨之膀胱及腎臟濕重量增加的方向作用，惟，於 B 群反而於使其增加之方向作用。如此，對於 B 群未改善排尿機能或反而於使其惡化之方向作用，於 A 群則顯著地改善下泌尿道阻塞伴隨之低下之排尿機能。再者，於 A 群，由於在無前列腺之雌性大鼠之下泌尿道阻塞模型系顯著地改善排尿機能，明瞭化合物 A 不論有無前列腺肥大，都可改善排尿障礙。

【0154】再者，從圖 6 可清楚的看到 B 群使下泌尿道阻塞大鼠之生存率降低，而於 A 群則未看到生存率降低。由此可確認化合物 A 之安全性高。

【0155】又，儘管為屬於相同之 2-氧雜孕甾烷化合物(孕酮類)之化合物，於雌性大鼠，獲得如上所述之結果之理由並不明確，認為係為如下所述。

【0156】通常，於臨床，藉由妊娠中增加之孕酮，包含膀胱之子宮周邊臟器鬆弛。於大鼠亦有妊娠或孕酮影響膀胱鞏韌受體，將膀胱容量增大的同時抑制膀胱收縮之報告(Pharmacology. 50(3):192-200.1995)。又，膀胱除了藉由孕酮而鬆弛，由於經由妊娠子宮從後方之機械性壓迫，於機能亦呈現低緊張狀態。因此，有可能會引起殘尿或膀胱尿管逆流現象。

【0157】於 B 群具有強的孕酮狀作用，認為藉由上述機轉，抑制膀胱收縮，如前述雌性下泌尿道阻塞模型等，於膀胱機能有強烈障礙之病態模型，於 B 群認為有可能藉由化合物 B，過度抑制膀胱收縮使病態惡化。

【0158】另一方面，化合物 A 具有輕度之抗孕酮作用。雌性大鼠之性周期為約 4 日，於 A 群，化合物 A 拮抗對應性周期而增加之內因性孕酮，認為對於下泌尿道阻塞模型之膀胱機能進一步地抑制，有以保護性地作用的可能性。

【0159】試驗例 2

使用大鼠之下泌尿道阻塞模型作為試驗系，於此下泌尿道阻塞模型將被驗物質重複經口投予 14 日，檢討對於下泌尿道阻塞模型排尿機能之作用。又，上述下泌尿道阻塞模型不是前列腺肥大之前列腺肥大症模型。

【0160】更詳言之為於前述大鼠(雌性，Cr1:CD(SD)，8 週齡；日本查爾斯河(股)公司製造)實施下泌尿道阻塞手術，將被驗物質以 1 日 1 次之比例重複經口投予 14 日，投予完成後於麻醉下，於膀胱進行導管留置手術，於無麻醉下檢查膀胱容積壓力，評估殘尿量、排尿效率。

【0161】於試驗系(下泌尿道阻塞雄性大鼠)被驗物質與投予量為如下所述。

【0162】溶劑群(對照群)：0.5v/v%聚山梨醇酯 80 溶液、10mL/kg(n=8)

A 群：化合物 A、10mg/kg(n=12)

C 群：化合物 C(度他雄胺(Dutasterone))、0.5mg/kg(n=11)

又，度他雄胺為 5α 還原酶抑制劑。

【0163】結果表示於圖 7 及圖 8。

【0164】從圖 7 及圖 8 暗示於雄性大鼠下泌尿道阻塞模型，A 群之排尿機能(殘尿量、排尿效率)改善作用比 C 群(度他雄胺)強。

【0165】試驗例 3

研究於高週齡雄性大鼠(22 週齡；日本查爾斯河(股)公司製造)，膀胱及尿道收縮反應與被驗物質之關係。又，前述大鼠由於為高週齡，預測為前列腺肥大之模型。

【0166】於上述高週齡雄性大鼠將被驗物質以 1 次/日之比例重複經口投予 2 週後取出膀胱標本。使用膀胱標本，以靜止張力約 9.8mN 懸垂於充滿將 95

%O₂-5%CO₂ 氣體通氣之生理性鹽類溶液之恆溫(37°C)馬格努斯管(*magnus tube*)，應用矩形波透壁電刺激(EFS、振幅; 0.3 ms, 頻率; 1、2、5、10、20 Hz，期間 Duration; 5s)、卡巴膽鹼(CCH，100 nmol/L 至 100 μmol/L)及 KCl(40、80 mmol/L)，以等長性進行收縮實驗。

【0167】 試驗系(高週齡雄性大鼠)之被驗物質及投予量為如下所述。

【0168】 溶劑群(對照群)：0.5v/v%聚山梨醇酯 80 溶液、10mL/kg(n=6)

A 群：化合物 A、10mg/kg(n=6)

C 群：化合物 C(度他雄胺)、0.3mg/kg(n=6)

【0169】 結果表示於圖 9 及圖 10。

【0170】 從圖 9 及圖 10，與 C 群比較，於 A 群藉由矩形波透壁電刺激(膀胱傳出神經刺激)、卡巴膽鹼(蕈鹼受體刺激)及 KCl(去極化依存性 Ca²⁺刺激)，膀胱收縮張力為顯著地強或在強的方向性中。

【0171】 試驗例 4

如以下，調製糖尿病伴隨之排尿障礙模型作為排尿障礙模型，對於排尿障礙進行評估。又，此模型未伴隨前列腺肥大症，為於神經障礙及平滑肌收縮障礙伴隨之排尿障礙模型。

【0172】 測定大鼠(雄性，Crl：CD(SD)，5 週齡；日本查爾斯河(股)公司製造)之體重，禁食一晚後從尾靜脈採取血液，測定空腹時血糖，以體重及空腹時血糖值為基礎，根據多變數塊狀分配，分成 2 群。於分組隔日於第 1 群腹腔內投予濃度 0.1mmol/L 之檸檬酸緩衝液(pH4.5)(10mL/kg)，於第 2 群腹腔內投予鏈脲菌素(Streptozotocin)(STZ；Sigma-aldrich 公司製造)(50mg/kg)。又，鏈脲菌素(STZ)作為濃度 5mg/mL 之上述檸檬酸緩衝液投予。

【0173】 從投予鏈脲佐菌素(STZ)約 1 週後測定體重及空腹時血糖，於鏈脲佐菌素(STZ)投予群(第 2 群)採用空腹時血糖值為 300mg/dL 以上之個體作為糖尿病誘發動物。此等糖尿病誘發動物為前列腺無異常(不為前列腺肥大症)模型。將糖尿病誘發動物(模型)以體重及空腹時血糖值為基礎，根據多變數塊狀分配分成 3 群。

【0174】 於分組之糖尿病誘發模型將 0.5v/v%聚山梨醇酯 80 溶液(0.5%P)(10mL/kg)或化合物 A(3 或 10mg/kg)以 1 日 1 次，只在平日以經過 4 週之投予排程經口投予。又，於前述第 1 群亦以與上述相同之投予排程經口投予 0.5v/v%聚山梨醇酯 80 溶液(0.5%P)(10mL/kg)(正常群)。於投予最終日在異氟醚麻醉下於膀胱頂部插入套管固定之，以於清醒及於胺基甲酸乙酯麻醉下之順序進行膀胱容積壓力檢查(Cystometogram, CMG)，測定膀胱內壓、排尿量及殘尿量。測定完成後於異氟醚深麻醉下進行採血後取出前列腺(腹葉、背側葉)、精囊、膀胱及腎臟，測定各個之重量。又，測定採取之血液中之血糖值。

【0175】 試驗系(糖尿病伴隨之排尿障礙大鼠)之被驗物質及投予量如以下所述。

【0176】 正常群：檸檬酸緩衝液 10mL/kg(腹腔內投予)，0.5%P 10mL/kg(經口投予)(n=10)

溶劑群(對照群)：STZ50mg/kg(腹腔內投予)，0.5%P 10mL/kg(經口投予)(n=10)

A3 群：STZ 50mg/kg(腹腔內投予)，化合物 A 3mg/kg(經口投予)(n=10)

A10 群：STZ 50mg/kg(腹腔內投予)，化合物 A 10mg/kg(經口投予)(n=9)

【0177】 排尿參數：

分析獲得之膀胱內壓、排尿量及殘尿量之數值，求出每 1 次排尿之膀胱容量 (mL)、殘尿量(mL)、排尿效率(%)作為排尿參數。對於此等排尿參數尋求 2 次測定值之平均值，作為各個體之測定值。

【0178】 組織重量：

從前列腺腹葉及前列腺背側葉之重量算出前列腺全體之重量。對於前列腺、精囊、膀胱及腎臟之重量換算為每體重 100g 之組織重量。又，對於投予化合物 A 之 A3 群及 A10 群，對於溶劑群之前列腺及精囊重量算出前列腺及精囊重量之抑制率(至小數點第 1 位)。

【0179】 於統計分析，對於最終體重、每體重 100g 之組織重量(前列腺、精囊、膀胱及腎臟)、血糖值、各種排尿參數算出各群之平均值及標準偏差。統計分析使用 SAS 統計分析系統(SAS version 9.4; SAS Institute Japan(股)公司製造)進行顯著差異檢定。又，於正常群與溶劑群之間進行兩側之 Student 之 t 檢定，將顯著率未達 5%判斷於統計上為顯著差異。又，於溶劑群與 A3 群及 A10 群之間進行 Williams 之多重比較檢定，將顯著率未達 2.5%判斷於統計上為顯著差異。

【0180】 又，為 5%顯著($P < 0.05$ (對正常群)(Student 之 t 檢定))者以「*」表示，為 2.5%顯著($P < 0.025$ (對溶劑群)(Williams 之多重比較檢定))者以「#」表示。

【0181】 藉由列線圖分析之膀胱收縮力：

於在麻醉下之膀胱容積壓力檢查(CMG)求出最大尿流率(mL/秒)及最大尿流時膀胱內壓(cmH₂O)，評估各群排尿時之膀胱收縮力。亦即，對於各群，求出最大尿流率 Q_{max}(mL/秒)，最大尿流時膀胱內壓 P_{det}Q_{max}(cmH₂O)及膀胱容量

BC(mL)之平均值，對於 X 軸之最大尿流時膀胱內壓／膀胱容量，於 Y 軸點出最大尿流率／膀胱容量，判斷從原點之距離越近，則膀胱收縮力越弱，從原點之距離越遠，則膀胱收縮力越強。

【0182】 結果表示於表 1、圖 11 至圖 13(於清醒下膀胱容積壓力檢查(CMG)值)及圖 14 至圖 16(於麻醉下膀胱容積壓力檢查(CMG)值)及圖 17(列線圖分析結果)。又，於表中之各欄，記載「平均值±標準偏差」。

【0183】 [表 1]

表 1

		正常群	糖尿病誘發模型		
			溶劑群	A 3 群	A 10 群
體重 (g)		405.3±47.1	322.2±43.8*	327.5±51.3	356.4±60.9
前列腺 (mg/100g 體重)	腹葉 (萎縮率)	129.7±28.9	109.1±9.7*	62.2±11.4# (43.0%)	53.1±13.5# (51.3%)
	背側葉 (萎縮率)	70.2±14.9	63.2±13.0	35.3±7.8# (44.2%)	28.8±6.1# (54.5%)
	全體 (萎縮率)	199.8±41.2	172.3±14.3	97.5±17.7# (43.4%)	81.9±19.0# (52.5%)
精囊 (mg/100g 體重) (萎縮率)		85.3±15.7	76.1±11.2	44.3±9.6# (41.8%)	37.9±6.4# (50.2%)
膀胱 (mg/100g 體重)		28.1±4.1	80.2±12.1*	79.3±17.5	72.9±11.6
腎臟 (mg/100g 體重)		662.8±68.5	1180.3±156.5*	1114.9±189.2	1171.0±213.3
血糖值 (mg/dL)		247.4±69.1	898±371.2*	912.8±177.3	846.7±342.5

【0184】 [體重、組織重量及血糖值]

於溶劑群(對照群)，與正常群比較，體重顯著地減少，膀胱及腎臟重量顯著地增加。又，血糖值亦顯著地上昇。對於此，於 A3 群及 A10 群，前列腺及精囊重量顯著地減少，於體重、血糖值及膀胱及腎臟重量無作用。

【0185】 又，對於溶劑群，從 A3 群及 A10 群之血糖值清楚地看到於化合物 A 未看到糖尿病之治療效果。又，於糖尿病誘發模型，前列腺無肥大，發症排尿障礙。

【0186】 [膀胱容積壓力檢查(CMG)：膀胱容量、殘尿量及排尿效率]

於清醒下膀胱容積壓力檢查(CMG)測定值之分析結果表示於圖 11 至圖 13。於溶劑群(對照群)與正常群比較，膀胱容量及殘尿量顯著地增加，排尿效率顯著地降低。對於溶劑群(對照群)，於 A3 群膀胱容量及殘尿量顯著地減少，改善排尿效率。於 A10 群，膀胱容量及殘尿量顯著地減少，排尿效率顯著地改善(P=0.0359、Williams 之多重比較檢定)。

【0187】 於麻醉下膀胱容積壓力檢查(CMG)測定值之分析結果表示於圖 14 至圖 16。於溶劑群(對照群)與正常群比較，膀胱容量及殘尿量顯著地增加，排尿效率顯著地降低。對於溶劑群(對照群)，於 A3 群，殘尿量顯著地減少。於 A10 群，殘尿量亦顯著地減少，膀胱容量亦減少(P=0.0336、Williams 之多重比較檢定)。又，於 A3 群及 A10 群，排尿效率經改善。

【0188】 再者，A3 群及 A10 群於列線圖分析(圖 17)，與溶劑群(對照群)比較，由於從原點之距離遠，判斷排尿時之膀胱收縮力強。

【0189】 如此，於化合物 A 未看到糖尿病之治療效果(A3 群及 A10 群)，而且於前列腺無肥大之糖尿病誘發模型亦顯著地改善排尿障礙。

【0190】 試驗例 5

對於化合物 A 及化合物 D(美服培酮(mifepristone))測定抗孕酮活性。亦即於作為試驗系之卵巢摘除大鼠，將被驗物質與性荷爾蒙一起重複投予，將大鼠蛻膜瘤形成伴隨之子宮重量變動(抑制對於重量增加之作用)作為指標，檢討抗孕酮作用(抗孕酮活性)。

【0191】 更詳言之，於大鼠(雌性，CrI：CD(SD)，5 週齡：日本查爾斯河(股公司製造)實施卵巢摘出手術，從手術一週後將高用量之雌酮 5 μg /隻以 1 次/

日皮下投予 3 日。停藥 1 日後從隔日以 1 日 1 次皮下投予低用量之雌酮(1 μ g/匹) 8 日，將孕酮(6mg/kg)肌肉內投予，將被驗物質經口投予。途中，於投予開始第 4 日於右側子宮實施蛻膜化反應之刺激處置，於最終投予之隔日測定子宮重量(右側體部)(n=6)。又，於 E 群進行卵巢摘除及蛻膜化反應之刺激處置，惟未進行荷爾蒙處置。

【0192】 試驗系(卵巢摘除大鼠)之被驗物質及投予量為如下所述。

【0193】 E 群：卵巢摘除荷爾蒙非處置大鼠

0.5v/v%聚山梨醇酯 80 溶液、10mL/kg(n=6)

溶劑群(對照群)：0.5v/v%聚山梨醇酯 80 溶液、10mL/kg(n=6)

A3 群：化合物 A、3mg/kg(n=6)

A10 群：化合物 A、10mg/kg(n=6)

A30 群：化合物 A、30mg/kg(n=6)

D 群：化合物 D(美服培酮)、3mg/kg(n=6)

【0194】 結果表示於圖 18。

【0195】 如圖 18 所示，對於溶劑群，於 D 群看到顯著的抑制作用(抑制率 89.5%)。又，對於溶劑群，雖然於 A3 群未看到顯著的抑制作用(抑制率 15.0%)，但於 A10 群及 A30 群看到顯著的抑制作用(抑制率分別為 63.0%及 83.3%)，明瞭化合物 A 具有抗孕酮活性。

【0196】 試驗例 6

如以下所述，以試驗例 4 為基準製作於鏈脲佐菌素誘發糖尿病伴隨之排尿障礙模型作為排尿障礙模型，對於前述化合物 A 及化合物 C 對於排尿障礙造成

之影響進行評估。又，此模型未伴隨前列腺肥大症，為於神經障礙及平滑肌收縮障礙伴隨之排尿障礙模型。

【0197】 測定大鼠(雄性，Cri：CD(SD)，5 週齡；日本查爾斯河(股)公司製造)之體重，以體重為基礎分組成 2 群。於分組隔日，於第 1 群腹腔內投予濃度 0.1mmol/L 之檸檬酸緩衝液(pH4.5)(10mL/kg)，於第 2 群腹腔內投予鏈脲佐菌素(STZ；Sigma-aldrich 公司製造)(50mg/kg)。又，鏈脲佐菌素(STZ)作為濃度 5mg/mL 之上述檸檬酸緩衝液溶液投予。

【0198】 從投予鏈脲佐菌素(STZ)約 1 週後測定體重及空腹時血糖，於鏈脲佐菌素(STZ)投予群(第 2 群)，採用空腹時血糖值為 300mg/dL 以上之個體作為糖尿病誘發動物。此等糖尿病誘發動物為前列腺無異常(不是前列腺肥大症)模型。將糖尿病誘發動物(模型)以體重及空腹時血糖值作為基礎，根據多變數塊狀分配，分成 3 群。

【0199】 於分組之糖尿病誘發模型將 0.5v/v%聚山梨醇酯 80 溶液(0.5%P)(10mL/kg)、化合物 A(3mg/kg)或化合物 C(度他雄胺)(0.3mg/kg)，以 1 日 1 次，只在平日以經過 4 週投予進度經口投予。又，於前述第 1 群將 0.5v/v%聚山梨醇酯 80 溶液(0.5%P)(10mL/kg)以與上述相同之投予進度經口投予(正常群)。於投予最終日在異氟醚麻醉下於膀胱頂部插入套管固定之，以於清醒及於胺基甲酸乙酯麻醉下之順序進行膀胱容積壓力檢查(Cystometogram，CMG)，測定膀胱內壓、排尿量及殘尿量。測定完成後於異氟醚深麻醉下進行採血後取出前列腺(腹葉、背側葉)，測定各別之重量。又，測定採取之血液中之血糖值。

【0200】 試驗系(糖尿病伴隨之排尿障礙大鼠)之被驗物質及投予量為如下所述。

【0201】 正常群：檸檬酸緩衝液 10mL/kg(腹腔內投予)，0.5%P 10mL/kg(經口投予)(n=10)

溶劑群(對照群)：STZ50mg/kg(腹腔內投予)，0.5%P 10mL/kg(經口投予)(n=10)

A3 群：STZ 50mg/kg(腹腔內投予)，化合物 A 3mg/kg(經口投予)(n=10)

C0.3 群：STZ 50mg/kg(腹腔內投予)，化合物 C(度他雄胺) 0.3mg/kg(經口投予)(n=10)

【0202】 排尿參數：進行與試驗例 4 相同之操作，求出於每 1 次排尿之殘尿量(mL)、排尿效率(%)作為排尿參數，將 2 次測定值之平均值作為各個體之測定值。

【0203】 前列腺重量：進行與試驗例 4 相同之操作，從前列腺(腹葉、背側葉及全體)之重量換算為每體重 100g 之組織重量。又，對於投予化合物 A 之 A3 群及投予化合物 C 之 C0.3 群，對於溶劑群之前列腺重量算出前列腺重量之抑制率(至小數點第 1 位)。

【0204】 於統計分析，進行與試驗例 4 相同之操作，進行顯著差異檢定。又，於正常群與溶劑群之間進行兩側之 Student 之 t 檢定，將顯著率未達 5%者判斷於統計上為顯著差異，為 5%有意義以「*」表示。又，於溶劑群與 A3 群及 C0.3 群間進行 Dunnett 之多重比較檢定，將顯著率未達 5%者判斷為於統計上為顯著差異，為 5%顯著以「#」表示。

【0205】 根據列線圖分析之膀胱收縮力：進行與試驗例 4 相同之操作，評估各群排尿時之膀胱收縮力。又，對於 X 軸之最大尿流時膀胱內壓/膀胱容量，

於 Y 軸點出最大尿流率／膀胱容量，判斷從原點之距離越近，則膀胱收縮力越弱，從原點之距離越遠，則膀胱收縮力越強。

【0206】結果表示於表 2、圖 19 及 20(於清醒下之膀胱容積壓力檢查(CMG)值)及圖 21(列線圖分析結果)。

【0207】 [表 2]

表 2

		正常群	糖尿病誘發模型		
			溶劑群	A 3 群	C 0. 3 群
前列腺 (mg/100g 體重)	腹葉 (萎縮率)	112.4±32.9	101.9±30.3	61.2±12.4 [#] (40.0%)	58.4±8.4 [#] (42.7%)
	背側葉 (萎縮率)	64.3±12.4	64.8±16.8	38.8±4.2 [#] (40.2%)	40.5±6.3 [#] (37.5%)
	全體 (萎縮率)	176.7±40.2	166.7±45.8	99.9±15.5 [#] (40.1%)	98.9±12.2 [#] (40.7%)
血糖值(mg/dL)		261.6±43.3	925.3±225.2*	972.4±312.3	984.2±282.0

【0208】 [前列腺重量及血糖值]

A3 群及 C0.3 群對於溶劑群，前列腺腹葉、前列腺背側葉及前列腺全體重量以相同程度顯著萎縮($P < 0.05$)。又，於正常群與溶劑群之對比，由於於前列腺重量無顯著差異，前述糖尿病誘發模型為前列腺無肥大之模型。於此等糖尿病模型，A3 群及 C0.3 群與前述試驗例 4 相同，對於溶劑群之血糖值於統計上無影響，確認於化合物 A 及化合物 C 未看到糖尿病之治療效果。

【0209】 [膀胱容積壓力檢查(CMG)：殘尿量及排尿效率]

從於清醒下之膀胱容積壓力檢查(CMG)測定值之分析結果，如圖 19 及圖 20 所示，溶劑群伴隨 STZ 處理(糖尿病誘發)，對於正常群殘尿量顯著地增加，排尿效率顯著地降低($P < 0.05$)。由此，於前述糖尿病誘發模型，發症排尿障礙。對於此，A3 群對於溶劑群，殘尿量顯著地減少($P < 0.05$)，惟於 C0.3 群，對於溶劑群

之殘尿量在統計上無影響。又，於 A3 群，對於溶劑群，排尿效率顯著地改善($P < 0.05$)，惟 C0.3 群，對於溶劑群之排尿效率在統計上無影響。又，關於排尿效率，看到 A3 群與 C0.3 群之間有統計上差異之傾向($P = 0.0757$ ，Student 之 t 檢定)。

【0210】又，於列線圖分析(圖 21)，正常群之點位於離原點最遠的位置，C0.3 群與溶劑群幾乎在相同之位置。對於此，A3 群之點位於比溶劑群更離原點之位置。由此判斷 A3 群於排尿時膀胱收縮力比溶劑群及 C0.3 群強。

【0211】如此，於化合物 A(A3 群)看不到糖尿病之治療效果且即使為前列腺無肥大之糖尿病誘發模型，亦可有意義地改善排尿障礙。

【0212】實施例 1 至 7 及參考例 1 至 6

[變色試驗]

對於下述有效成分 1 質量份添加以下之載體 99 質量份，於研鉢混合，將獲得之混合物(試料)100mg 放入圓柱形之螺旋管瓶(直徑 1cm)，於恆溫室，於溫度 40°C 及相對濕度 75% 之條件下保存，對於原始混合物之色差(ΔE^*)評估保存期間 2 週、4 週及 6 週(再者對於一部分之載體為 8 週)之色差(ΔE^*)。

【0213】色差(ΔE^*)之測定為使用 $L^*a^*b^*$ 測色計(柯尼卡美能達(Konica Minolta)(股)公司製造之「分光測色計」)，從填充試料 100mg 之圓柱形螺旋管瓶(直徑 1cm)底面照射光，測定色差(ΔE^*)。對於著色或變色，保存期間 4 週之色差(ΔE^*)若在 3 以上，則可以目視確認著色，色差(ΔE^*)若未達 3，則評估為未看到著色或變色。

【0214】又，對於載體，有賦形劑及／或崩解劑歸類於結合劑，賦形劑歸類於崩解劑之情況，於本實施例，為了方便起見，將載體如下所述，歸類成賦形劑、崩解劑及潤滑劑，附上符號。

【0215】[有效成分]：17 α -乙醯氧基-6-氯-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮

【0216】[賦形劑]

A-1：乳糖水合物：弗氏工業(Freund)(股)公司製造「迪拉特 S(Dilactos S)」

A-2：結晶纖維素：旭化成(股)公司製造「協歐拉斯 UF711(CEOLUS UF711)」

A-3：玉米澱粉：日本食品化工(股)公司製造「日食局方玉米澱粉」

A-4：無水磷酸氫鈣：富士化學工業(股)公司製造「福吉卡林(Fujicalin)」

【0217】[崩解劑]

B-1： α 化澱粉：旭化成(股)公司製造「Swelstar PD-1」

B-2：交聯聚維酮：BASF 公司製造「可利棟(Kollidon) CL」

B-3：低取代度羥丙基纖維素：信越化學工業(股)公司製造「L-HPC」

B-4：羧甲基纖維素鈣：五德藥品(股)公司製造「E·C·G-505」

B-5：交聯羧甲基纖維素鈉：旭化成(股)公司製造「KICCOLATE」

B-6：乙醇酸澱粉鈉：JRS PHARMA(股)公司製造「EXPLOTAB」

【0218】[潤滑劑]

C-1：硬脂酸鎂：太平化學產業(股)公司製造「硬脂酸鎂」(硬脂酸鎂中鎂含量：4.11 質量%)

C-2：滑石：木原化成(股)公司製造「利司布朗(Lisbran)」

C-3：硬脂酸：BASF 日本(股)公司製造「可利蠟 S 精細(Coliwax S Fine)」

色差(ΔE^*)之評估結果表示於表 3 及圖 22 至圖 23。

【0219】 [表 3]

表 3 (色差： ΔE^*)

	載體	40°C, 75%RH			
		2週	4週	6週	8週
實施例 1	A-1: 乳糖水合物	0.26	0.90	0.45	—
實施例 2	A-2: 結晶纖維素	0.26	0.26	0.19	—
實施例 3	A-3: 玉米澱粉	0.78	1.34	1.12	—
實施例 4	A-4: 無水磷酸氫鈣	2.18	2.06	2.10	—
實施例 5	B-1: α -化澱粉	0.35	0.21	0.25	0.20
實施例 6	B-2: 交聯聚維酮	0.86	0.93	1.10	1.21
實施例 7	B-3: 低取代度羥丙基纖維素	0.31	1.28	1.55	1.76
參考例 1	B-4: 羧甲基纖維素鈣	2.71	3.80	4.14	4.51
參考例 2	B-5: 交聯羧甲基纖維素鈉	5.66	6.28	7.44	7.69
參考例 3	B-6: 乙醇酸澱粉鈉	1.61	4.68	4.38	5.26
參考例 4	C-1: 硬脂酸鎂	0.26	1.05	0.87	—
參考例 5	C-2: 滑石	0.22	0.15	0.46	—
參考例 6	C-3: 硬脂酸	1.26	1.31	2.01	—

【0220】 從前述表 3、圖 22 及圖 23 清楚地看到於實施例 1 至 7，由於為實質上不含有機酸金屬鹽形態之載體或是含有無機酸之多價金屬鹽形態之載體，因此色差 ΔE^* 為 3 以下，可有效地防止固形製劑之變色或著色。於實施例 4 之 A-4：無水磷酸氫鈣(無機酸之多價金屬鹽)之色差 ΔE^* 稍大，於參考例 1 至 3，崩解劑中 B-4：羧甲基纖維素鈣 B-5：交聯羧甲基纖維素鈉及 B-6：乙醇酸澱粉鈉形成有機酸之金屬鹽，色差 ΔE^* 大，會損壞有效成分之安定性。又，B-6：乙醇酸澱粉鈉於保存期間為 4 週及 6 週，色差 ΔE^* 幾乎無差異，認為是起因於實驗上有誤差或保存期間若變長則變色不進行。

【0221】 對於此，作為潤滑劑之 C-1：硬脂酸鎂經由保存期間之延長，色差 ΔE^* 顯示有增大之傾向，雖然形成金屬鹽，惟由於疏水性高，色差 ΔE^* 小，不損壞有效成分之安定性。又，C-2：滑石經過長時間色差 ΔE^* 小，為非水溶性，

為疏水性之高級飽和脂肪酸之 C-3：硬脂酸保存期間若變長，則色差 ΔE^* 顯示有增大之傾向，惟色差 ΔE^* 小，抑制著色，不損壞有效成分之安定性。

【0222】又，即使將未形成金屬鹽之載體(賦形劑、崩解劑)與有效成分組合，由於色差 ΔE^* 小，不會損壞有效成分之安定性。尤其是 A-2：結晶纖維素及 B-1： α 化澱粉即使將保存期間延長至 4 週，色差 ΔE^* 小，色差 ΔE^* 未顯示有增大之傾向。

【0223】實施例 8

對於實施例 1 至 7 及參考例 1 至 4 之試料(A-1 至 A-4、B-1 至 B-6、C-1)，於恆溫室，在溫度 40°C 及相對濕度 75% 之條件下保存 32 週，評估對於原始混合物之色差(ΔE^*)，色差(ΔE^*)之變化。其結果對於為未形成金屬鹽之載體(賦形劑、崩解劑)之 A-1：乳糖水合物、A-2：結晶纖維素、A-3：玉米澱粉、B-1： α 化澱粉、B-2：交聯聚維酮、B-3：低取代度羥丙基纖維，即使保存 32 週後色差 ΔE^* 小，未看到變色。又，即使為 A-4：形成如無水磷酸氫鈣之金屬鹽之載體，由於為無機酸之多價金屬鹽，於固形製劑之著色或變色不會給予那麼多的影響，色差 ΔE^* 小，不會損壞有效成分之安定性。又，C-1：硬脂酸鎂雖然形成金屬鹽，由於為非水溶性，疏水性高，即使保存 32 週後色差 ΔE^* 仍小。

【0224】實施例 9

對於上述有效成分 1 質量份，對於 2 種載體(A-1：乳糖水合物、A-2：結晶纖維素)各別添加不同量，以研鉢混合，將獲得之混合物(試料)100mg 放入圓柱形之螺旋管瓶(直徑 1cm)，於恆溫室，在溫度 40°C 及相對濕度 75% 之條件下保存 8 週，評估對於原始混合物之色差(ΔE^*)，色差(ΔE^*)之變化。結果表示於表 4 及圖 24 至圖 25。

【0225】 [表 4]

表 4

載體	添加量(質量份)	色差 (ΔE^*)
A-1 : 乳糖水合物	0.3	1.52
	3	0.42
	10	0.16
	18	0.14
	30	0.53
	99	0.38
A-2 : 結晶纖維素	0.3	0.64
	3	0.52
	10	0.45
	30	1.22
	99	0.54

【0226】 於表 4 及圖 24 至圖 25 清楚地看到對於有效成分 1 質量份，2 種載體(A-1：乳糖水合物、A-2：結晶纖維素)即使變化為 0.3 至 99 質量份，於溫度 40°C 及相對濕度 75% 之條件下保存 8 週後色差(ΔE^*)小，經過長時間未看到變色。

【0227】 實施例 10

如下述表 5 所示，對於有效成分及賦形劑(乳糖水合物、結晶纖維素)將一種選自羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣及交聯羧甲基纖維素鈉作為崩解劑，變更調配量(0、7、14、35、70、105、140 mg)混合之，於恆溫室，在溫度 40°C 及相對濕度 75% 之條件下保存 1 週，評估對於原始混合物之色差(ΔE^*)，色差(ΔE^*)之變化。結果表示於表 6 及圖 26。

【0228】 [表 5]

表 5

	成分	每 1 錠之份量 (mg)
有效成分	17 α -乙醯氧基-6- α -15 β - β - β - β -2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮	5.0
賦形劑	乳糖水合物	90.5
賦形劑	結晶纖維素	50.0
崩解劑	羧甲基纖維素(或羧甲基纖維素鈣或交聯羧甲基纖維素鈉)	0~140.0
計		145.5~285.5

【0229】 [表 6]

表 6

調配量 (mg)	崩解劑		
	羧甲基纖維素	羧甲基纖維素鈣	交聯羧甲基纖維素鈉
0	0.15	0.28	0.30
7	0.35	0.85	0.58
14	0.52	0.79	1.87
35	0.46	0.63	1.50
70	1.25	1.17	2.24
105	0.58	1.21	2.81
140	0.64	1.34	2.50

【0230】 從圖 26 清楚地看到對於為有機酸之金屬鹽之崩解劑(羧甲基纖維素鈣及交聯羧甲基纖維素鈉), 看到隨著金屬含量增加, 色差(ΔE^*)有變大之傾向。

惟，對於羧甲基纖維素鈣及交聯羧甲基纖維素鈉，即使金屬含量為最多調配量 140mg，色差(ΔE^*)各別為 1.34 及 2.50，為未達 3，即使以目視亦未看到變色。

【0231】又，將不為金屬鹽形態之崩解劑(羧甲基纖維素)與為有機酸之金屬鹽之崩解劑(羧甲基纖維素鈣及交聯羧甲基纖維素鈉)比較，不為金屬鹽形態之羧甲基纖維素之色差(ΔE^*)小，經過長時間，未看到變色。

【0232】 [製劑例]

製劑例 1

以上述結果為基礎，將有效成分 100g 與賦形劑(乳糖水合物 1810g、結晶纖維素 1000g、玉米澱粉 300g)、崩解劑(α 化澱粉 60g)及潤滑劑(硬脂酸鎂 30g)混合，將生成之混合物打錠，製造每 1 錠含有下述表 7 所示之成分之錠劑(5mg 錠)。

【0233】 [表 7]

表 7

	成分	每 1 錠之份量 (mg)
有效成分	17 α -乙醯氧基-6-氯-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮	5.0
賦形劑	乳糖水合物	90.5
賦形劑	結晶纖維素	50.0
賦形劑	玉米澱粉	15.0
崩解劑	α 化澱粉	3.0
潤滑劑	硬脂酸鎂	1.5
	計	165.0

【0234】製劑例 2

將有效成分 75g 與賦形劑(乳糖水合物 2790g、結晶纖維素 1500g、玉米澱粉 450g)、崩解劑(α 化澱粉 90g)、潤滑劑(硬脂酸鎂 45g)混合，將生成之混合物打錠，製造每 1 錠含有下述表 8 所示之成分之錠劑(2.5mg 錠)。

【0235】[表 8]

表 8

	成分	每 1 錠之份量 (mg)
有效成分	17 α -乙醯氧基-6-氯-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯 -3,20-二酮	2.5
賦形劑	乳糖水合物	93.0
賦形劑	結晶纖維素	50.0
賦形劑	玉米澱粉	15.0
崩解劑	α 化澱粉	3.0
潤滑劑	硬脂酸鎂	1.5
	計	165.0

【0236】製劑例 3

將有效成分 300g 與賦形劑(乳糖水合物 2415g、結晶纖維素 1290g、玉米澱粉 450g)、崩解劑(α 化澱粉 450g)、潤滑劑(硬脂酸鎂 45g)混合，將生成之混合物打錠，製造每 1 錠含有下述表 9 所示之成分之錠劑(10mg 錠)。

【0237】 [表 9]

表 9

	成分	每 1 錠之份量 (mg)
有效成分	17 α -乙醯氧基-6-氯-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮	10.0
賦形劑	乳糖水合物	80.5
賦形劑	結晶纖維素	43.0
賦形劑	玉米澱粉	15.0
崩解劑	α 化澱粉	15.0
潤滑劑	硬脂酸鎂	1.5
	計	165.0

【0238】 將此等錠劑於恆溫室，以溫度 40°C 及相對濕度 75%RH 之條件保存 4 週及 8 週，幾乎未看到錠劑著色。

[產業上之利用可能性]

【0239】 本發明之固形製劑(或排尿障礙改善劑)由於式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物之安定性高，可有效地改善殘尿感、尿勢減弱、尿失禁、頻尿等排尿障礙。因此，可改善並提昇患有排尿障礙之人類(尤其是高齡者)之生活品質。

【符號說明】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種固形製劑，為至少含有(a)有效成分及(b)載體之固形製劑，前述(a)有效成分含有下述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許之鹽，前述(b)載體含有不為金屬鹽形態之第 1 載體及／或為無機酸之多價金屬鹽形態之第 2 載體，

式中， R_1 至 R_3 為相同或不同且表示烷基， R_4 表示氫原子或烷基羰基， X 表示鹵素原子， Y 表示結合於類固醇骨架 11 位、15 位或 16 位之羥基或側氧基。

【請求項2】 如請求項 1 所述之固形製劑，其中，於前述式(1)， R_1 至 R_3 為甲基， R_4 為乙醯基， X 為氯原子， Y 為結合於類固醇骨架 15 位之羥基或側氧基。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其中，前述式(1)表示之化合物為 17 α -乙醯氧基-6-氯-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮。

【請求項4】 如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其中，前述(b)載體為含有選自(b-1)賦形劑、(b-2)結合劑及(b-3)崩解劑之至少一種。

【請求項5】 如請求項 4 所述之固形製劑，其中，前述(b-1)賦形劑為選自糖類或糖醇類、澱粉、多糖類及無機酸之鹼土金屬鹽之至少一種。

【請求項6】 如請求項 4 所述之固形製劑，其中，前述(b-1)賦形劑為選自乳糖、玉米澱粉、結晶纖維素及磷酸鈣鹽之至少一種，前述(b-3)崩解劑為選自 α 化澱粉、交聯聚維酮及低取代度羥丙基纖維素之至少一種。

【請求項7】 如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其再含有潤滑劑。

【請求項8】 如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其為用於改善排尿障礙或症狀之固形製劑。

【請求項9】如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其改善選自殘尿感、尿勢減弱、排尿延遲、腹壓排尿、終末滴下、排尿後尿滴下、尿失禁、頻尿、尿意迫切感、膀胱痛或膀胱痛症候群、排尿時痛、膀胱萎縮、神經源性膀胱、逼尿肌過度活動或膀胱過動症、慢性膀胱炎、間質性膀胱炎、慢性前列腺炎、骨盤內疼痛症候群、低活動膀胱及逼尿肌反射亢進型收縮功能不全之至少一種排尿障礙或症狀。

【請求項10】如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其改善選自殘尿量、排尿效率、膀胱容量、膀胱濕重量及腎臟濕重量之至少一種排尿障礙或症狀。

【請求項11】如請求項 8 所述之固形製劑，其中，排尿障礙為未伴隨前列腺肥大症之排尿障礙。

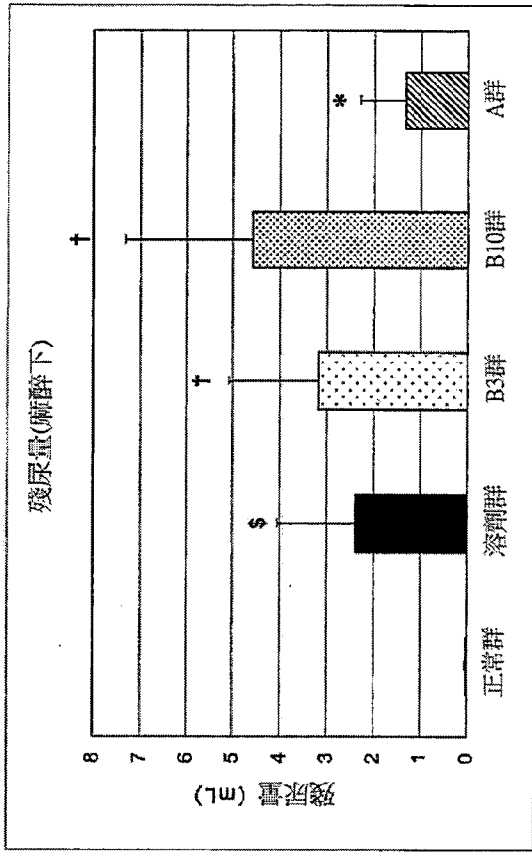
【請求項12】如請求項 8 所述之固形製劑，其中，排尿障礙為平滑肌收縮障礙伴隨之排尿障礙。

【請求項13】如請求項 8 所述之固形製劑，其中，排尿障礙為選自發生神經源性膀胱之疾病、糖尿病及糖尿病伴隨之神經障礙之至少一種疾病伴隨之排尿障礙。

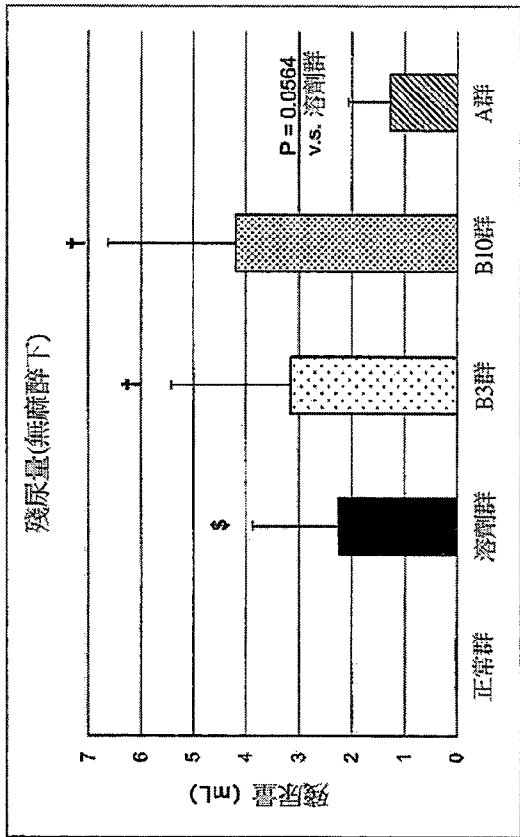
【請求項14】如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其改善或促進排尿。

【請求項15】如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其中，投予量以前述式(1)表示之化合物換算，為每 1 日 0.01 至 100mg。

【發明圖式】

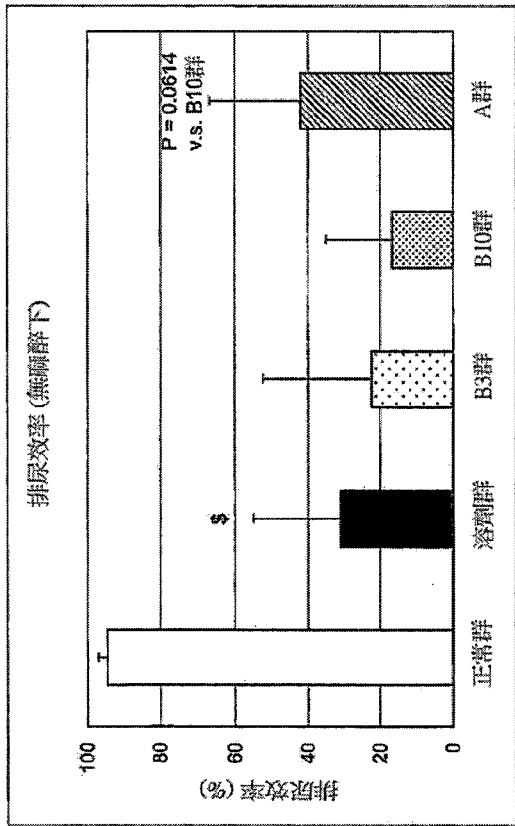
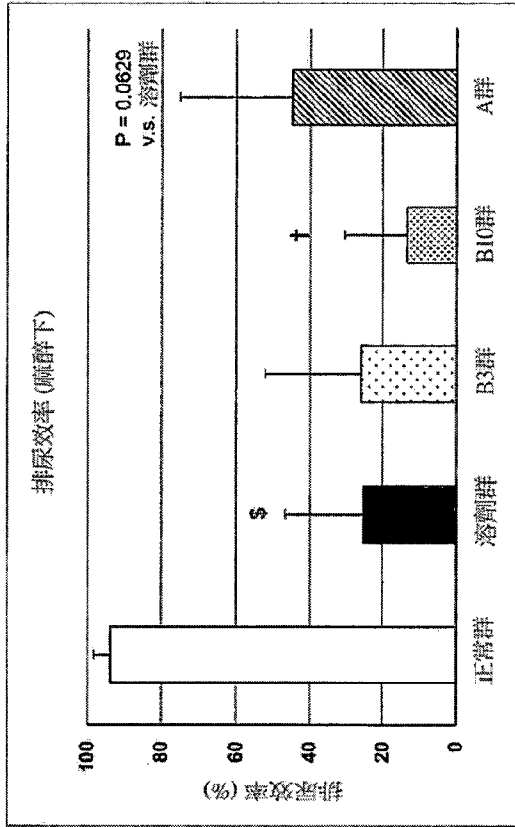


\$: P<0.05 v.s. 正常群 (Student之檢定)
 * : P<0.05 v.s. 溶劑群 (Student之檢定)
 † : P<0.05 v.s. A群 (Student之檢定)

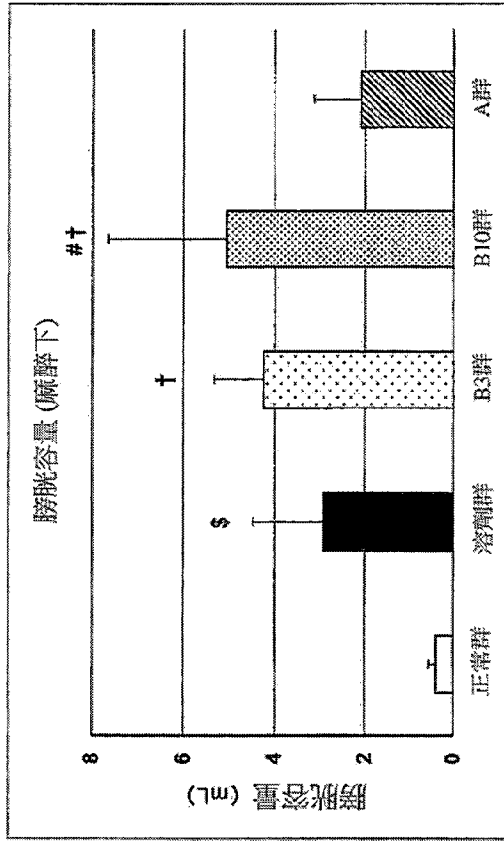


\$: P<0.05 v.s. 正常群 (Student之檢定)
 † : P<0.05 v.s. A群 (Student之檢定)

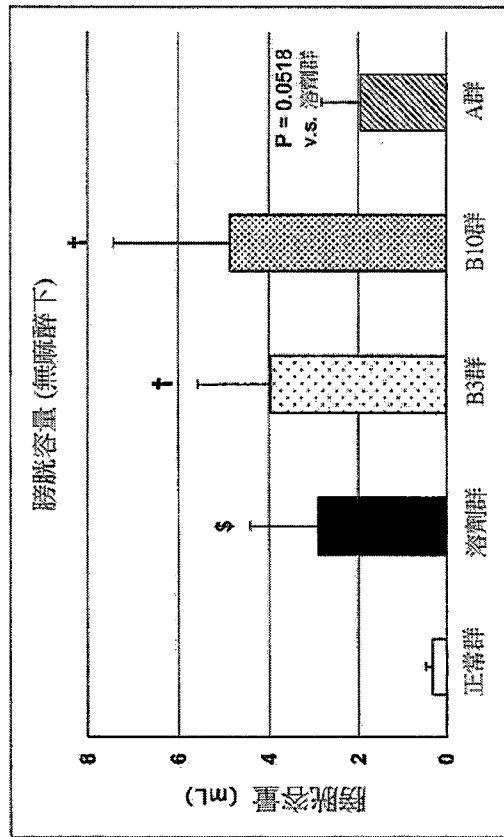
【圖1】



【圖2】

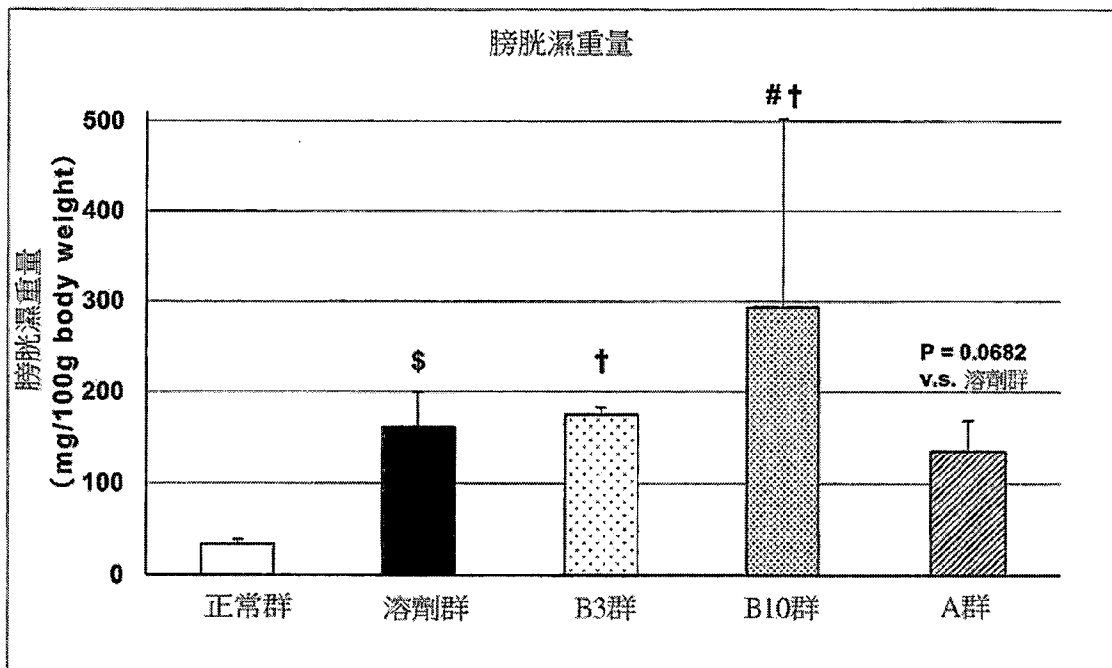


\$: P<0.05 v.s. 正常群 (Student之檢定)
 # : P<0.025 v.s. 溶劑群 (Williams參數檢定)
 † : P<0.05 v.s. A群 (Student之檢定)



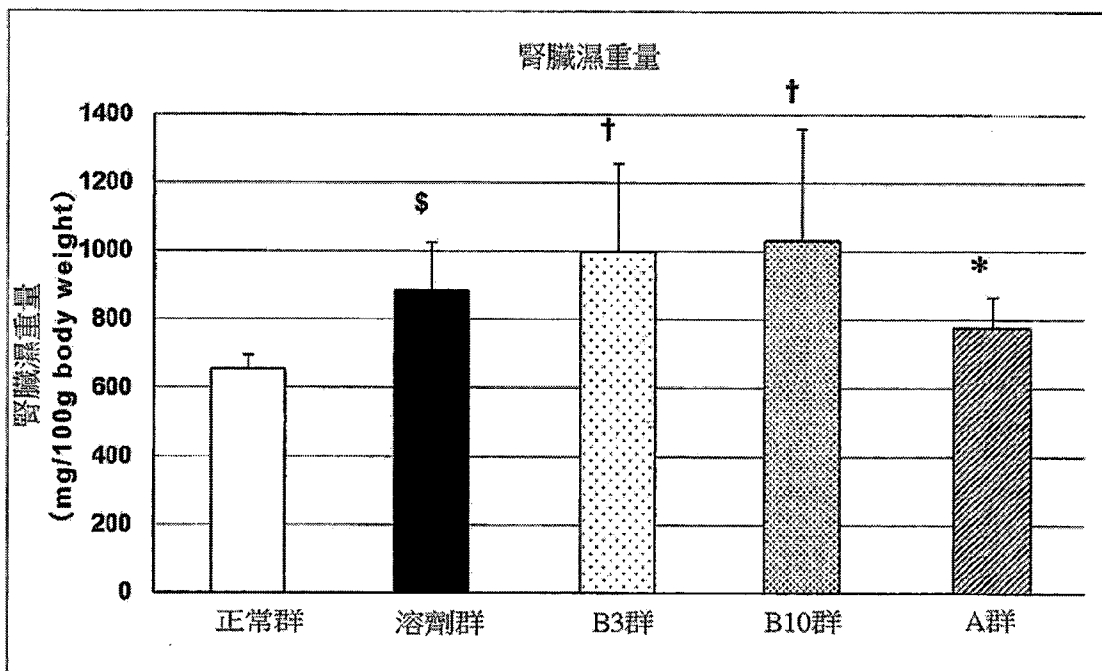
\$: P<0.05 v.s. 正常群 (Student之檢定)
 † : P<0.05 v.s. A群 (Student之檢定)

【圖3】



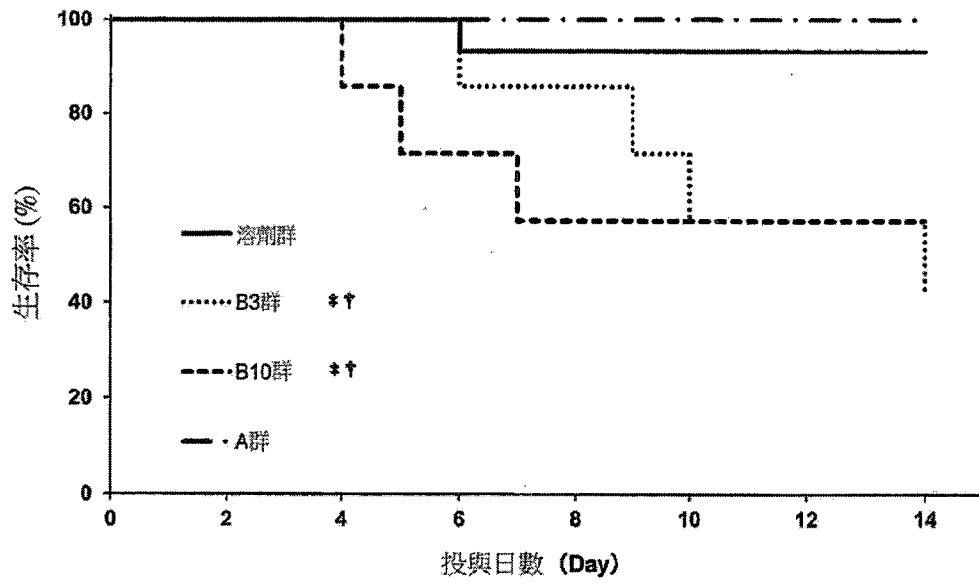
\$: P<0.05 v.s. 正常群 (Student之t檢定)
 # : P<0.025 v.s. 溶劑群 (Williams參數檢定)
 † : P<0.05 v.s. A群 (Student之t檢定)

【圖4】



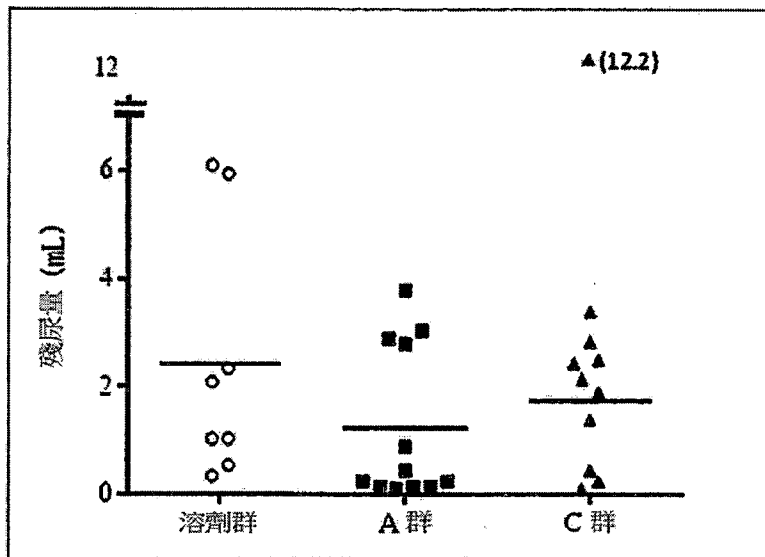
\$: P<0.05 v.s. 正常群 (Student之t檢定)
 * : P<0.05 v.s. 溶劑群 (Student之t檢定)
 † : P<0.05 v.s. A群 (Student之t檢定)

【圖5】

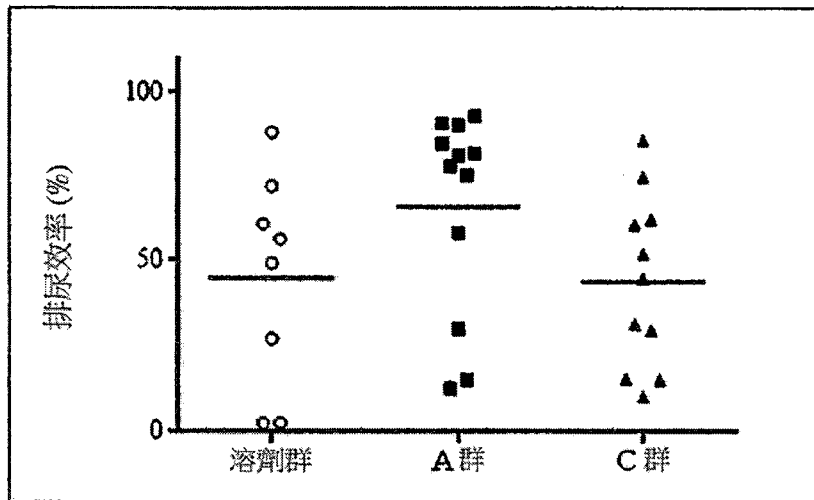


* : $P < 0.05$ vs 溶劑群 (Log-rank檢定)
 † : $P < 0.05$ vs A群 (Student之t檢定)

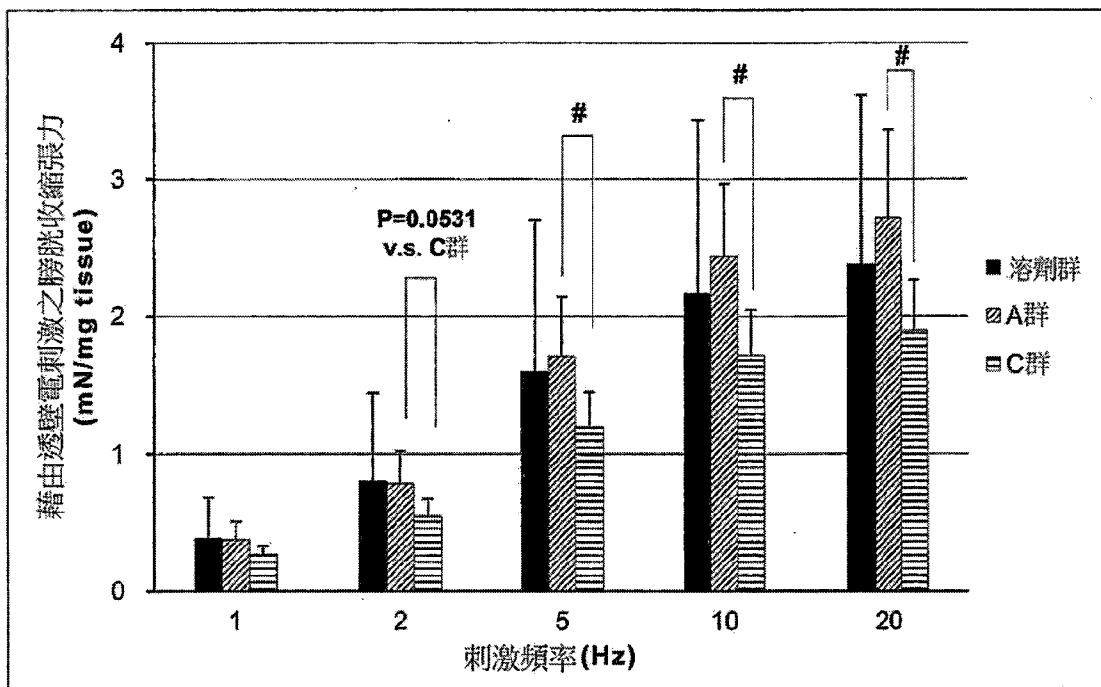
【圖6】



【圖7】

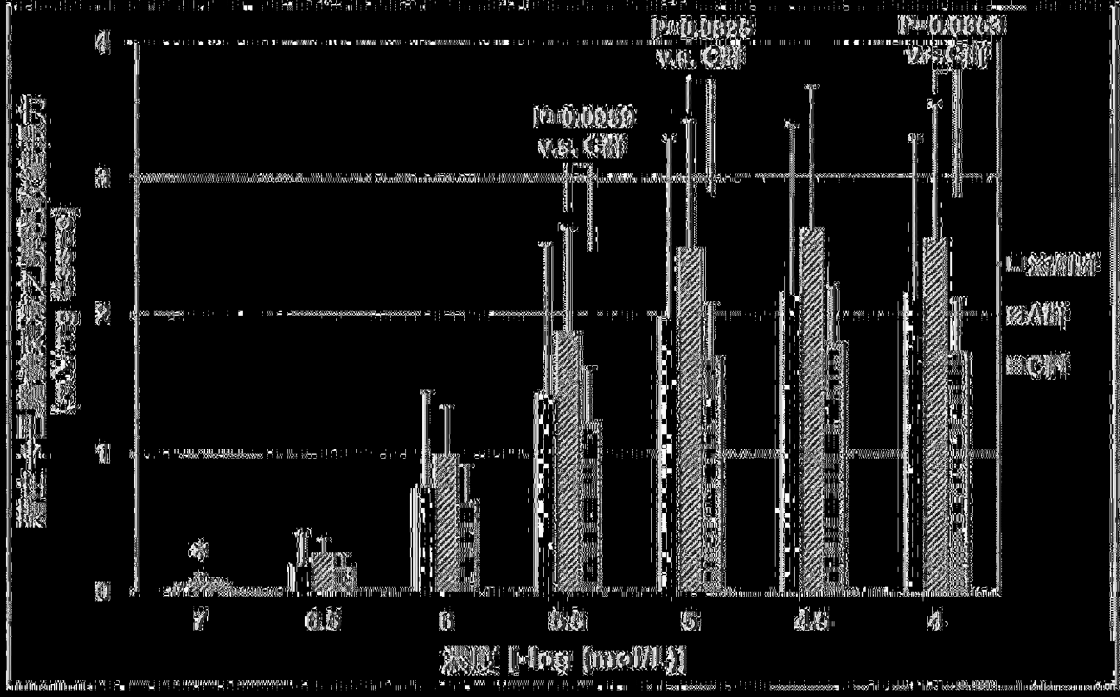


【圖8】

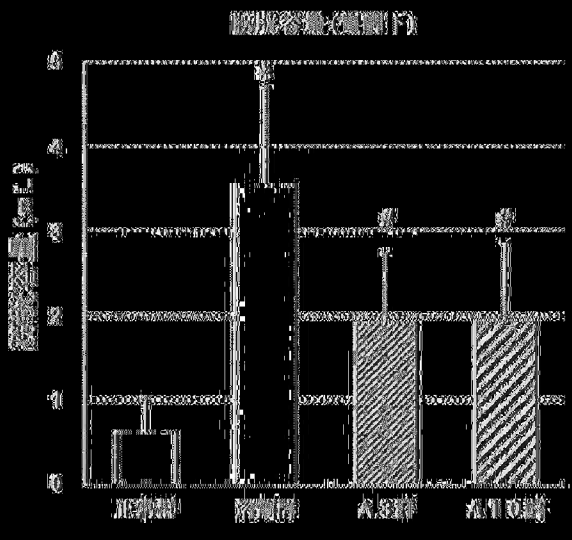


: P<0.05 v.s.C群 (Student之t檢定)

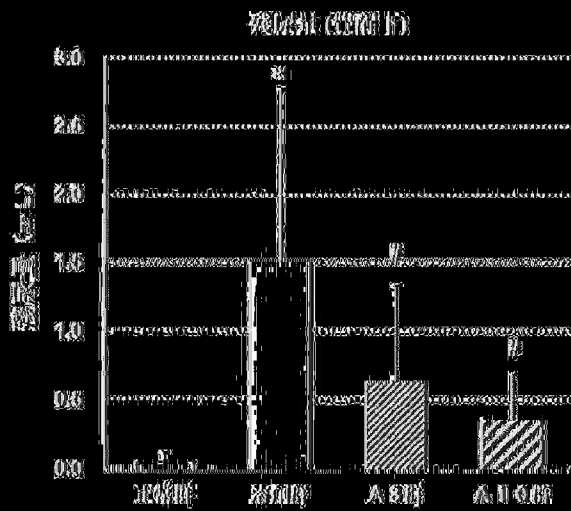
【圖9】



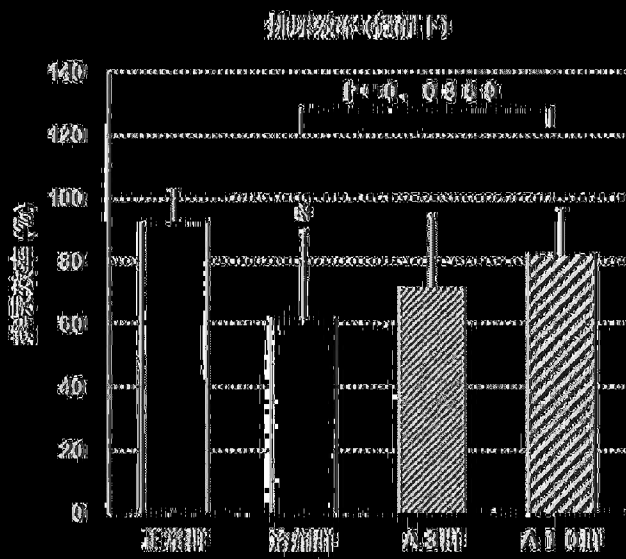
【図10】



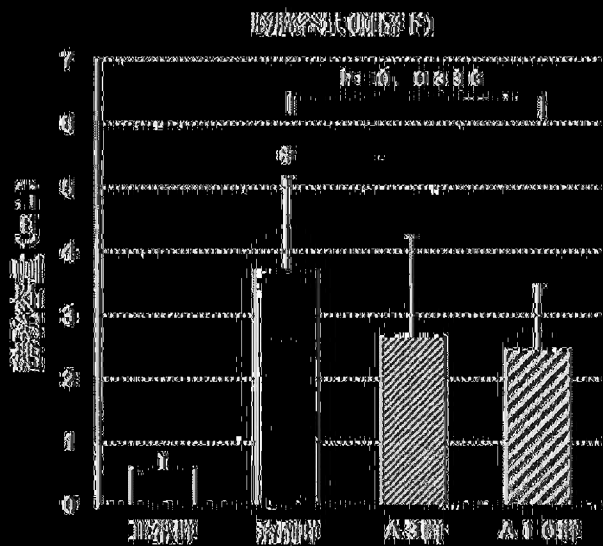
【図11】



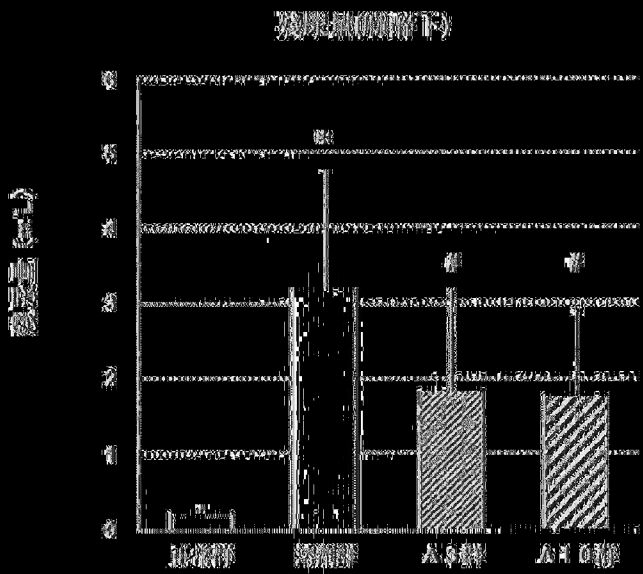
【図12】



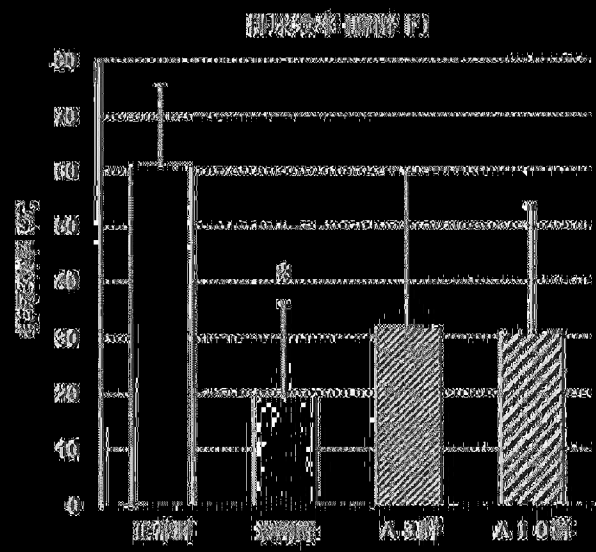
【図13】



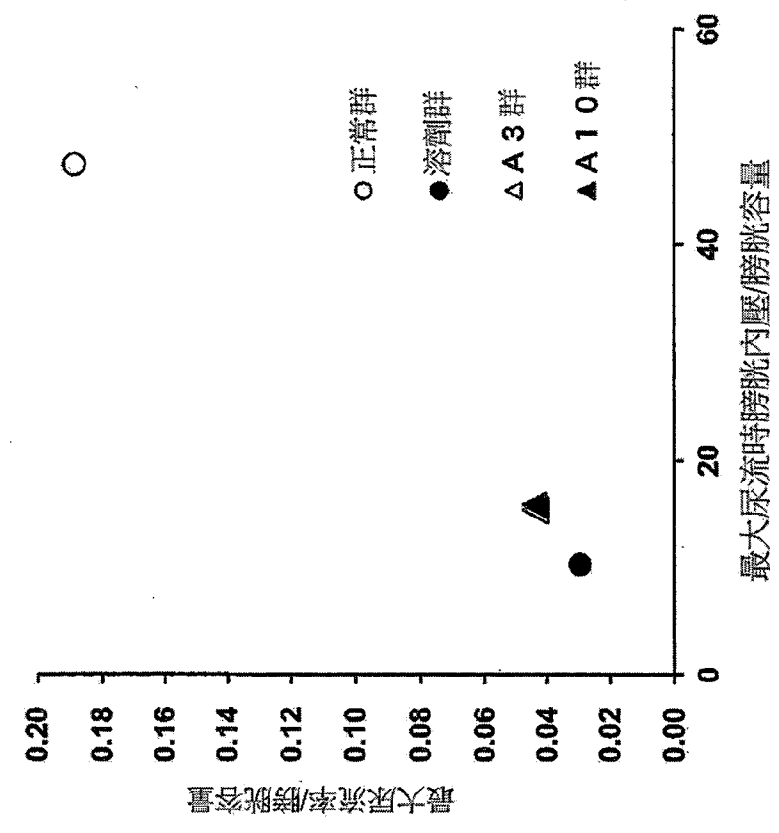
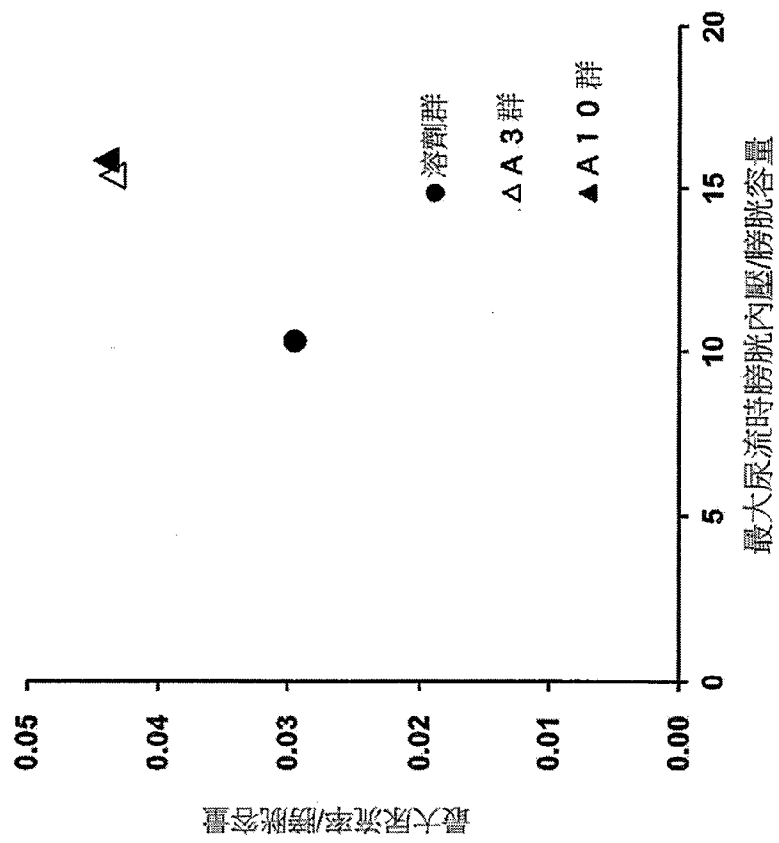
【図14】



【圖15】



【圖16】

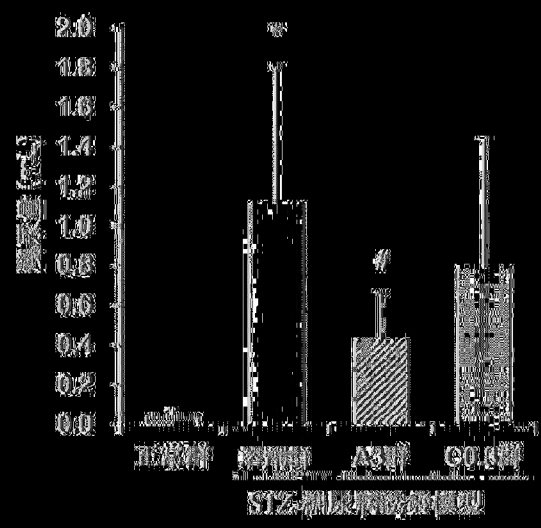


【圖17】

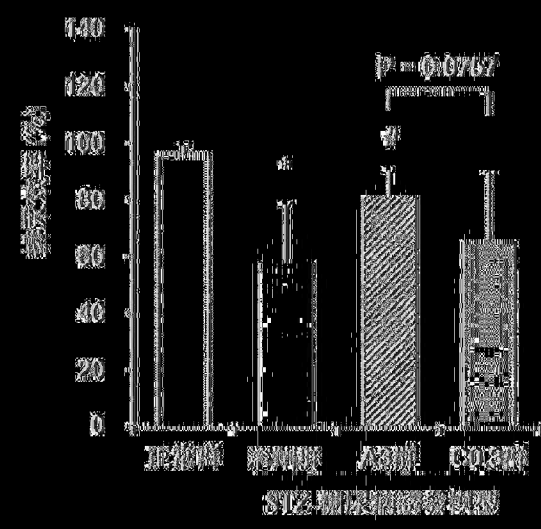


§ : P < 0.05 vs 对照组 (Student之t檢定)
 * : P < 0.025 vs 安慰劑 (Wilcoxon之多重比較檢定)
 # : P < 0.05 vs 高劑量組 (Student之t檢定)

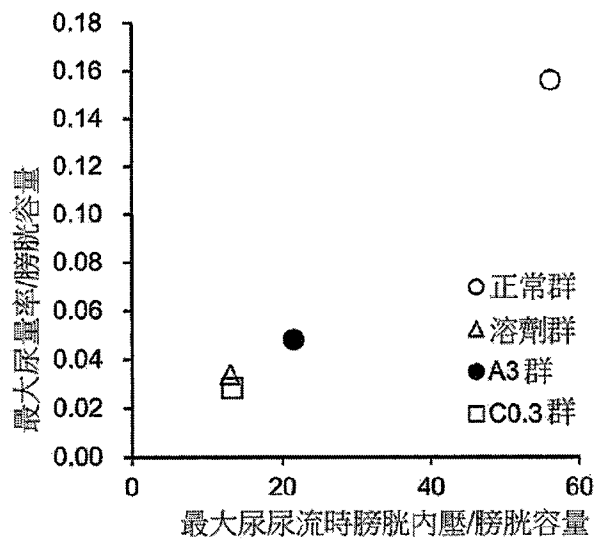
【圖 18】



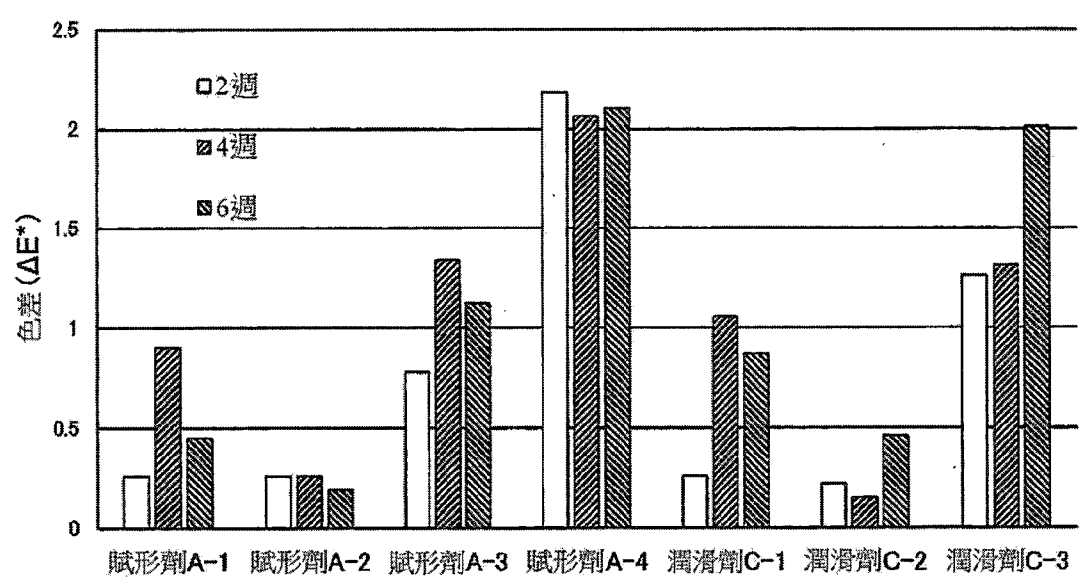
【圖 19】



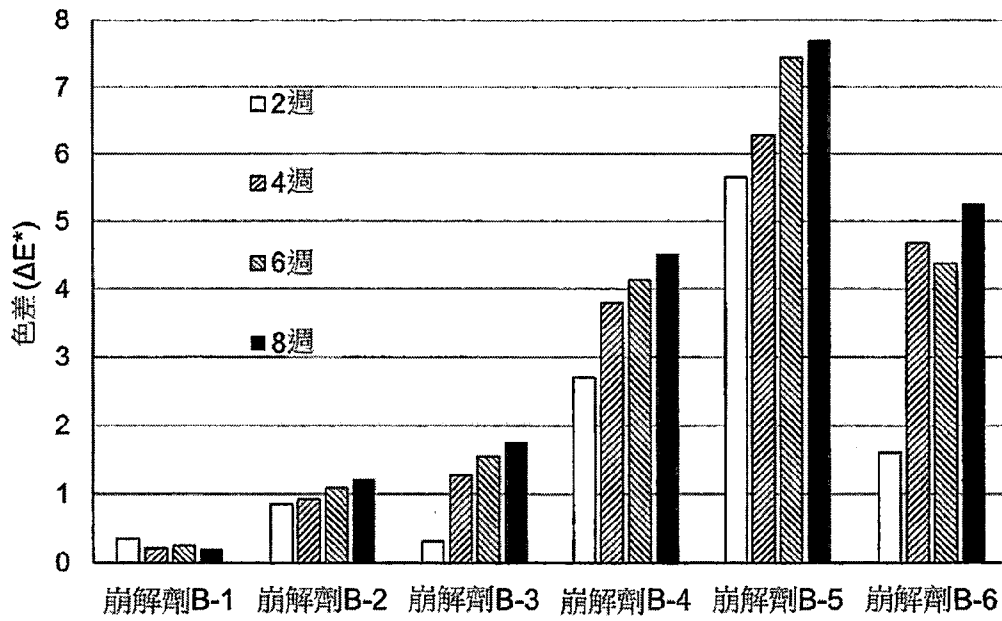
【圖 20】



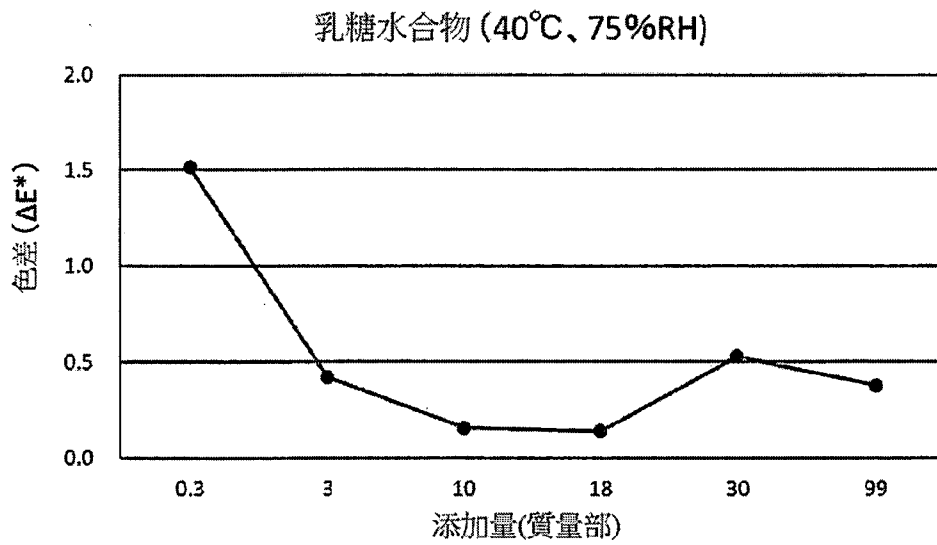
【圖21】



【圖22】

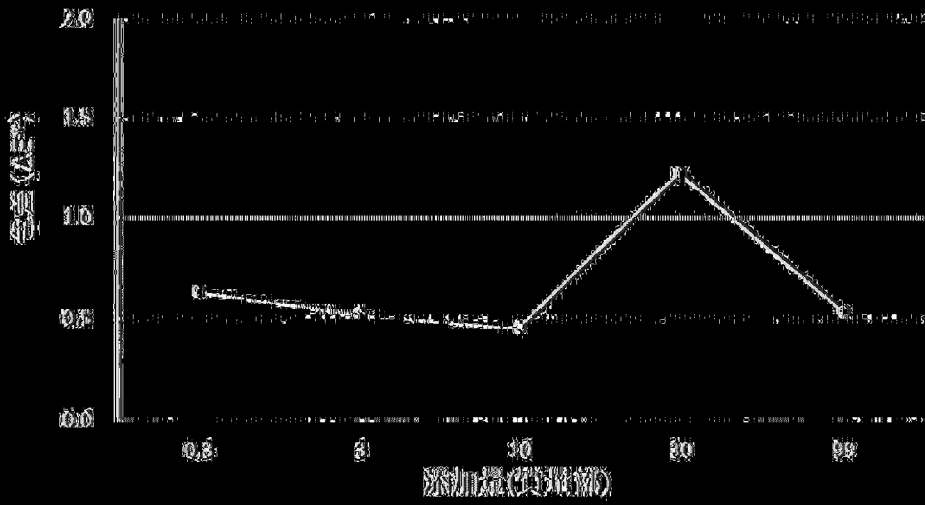


【圖23】



【圖24】

錠劑溶出試驗 (40°C, 75%RH)



錠劑 2.5

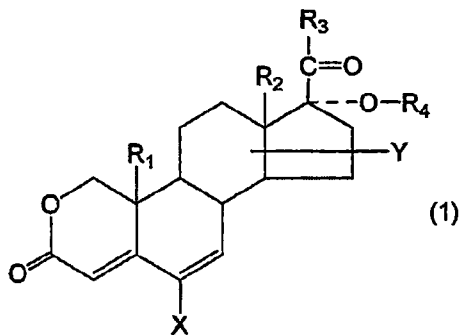


錠劑 10

錠劑 2.6

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種固形製劑，為至少含有(a)有效成分及(b)載體之固形製劑，
前述(a)有效成分含有下述式(1)表示之 2-氧雜孕甾烷化合物或其藥學上容許
之鹽，前述(b)載體含有不為金屬鹽形態之第 1 載體及/或為無機酸之多價金屬
鹽形態之第 2 載體，



式中， R_1 至 R_3 為相同或不同且表示烷基， R_4 表示氫原子或烷基羰基， X 表示鹵素原子， Y 表示結合於類固醇骨架 11 位、15 位或 16 位之羥基或側氧基。

【請求項2】 如請求項 1 所述之固形製劑，其中，於前述式(1)， R_1 至 R_3 為甲基， R_4 為乙醯基， X 為氯原子， Y 為結合於類固醇骨架 15 位之羥基或側氧基。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其中，前述式(1)表示之化合物為 17 α -乙醯氧基-6-氯-15 β -羥基-2-氧雜-4,6-孕二烯-3,20-二酮。

【請求項4】 如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其中，前述(b)載體為含有選自(b-1)賦形劑、(b-2)結合劑及(b-3)崩解劑之至少一種。

【請求項5】 如請求項 4 所述之固形製劑，其中，前述(b-1)賦形劑為選自糖類或糖醇類、澱粉、多糖類及無機酸之鹼土金屬鹽之至少一種。

【請求項6】 如請求項 4 所述之固形製劑，其中，前述(b-1)賦形劑為選自乳糖、玉米澱粉、結晶纖維素及磷酸鈣鹽之至少一種，前述(b-3)崩解劑為選自 α 化澱粉、交聯聚維酮及低取代度羥丙基纖維素之至少一種。

【請求項7】如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其再含有潤滑劑。

【請求項8】如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其為用於改善排尿障礙或症狀之固形製劑。

【請求項9】如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其改善選自殘尿感、尿勢減弱、排尿延遲、腹壓排尿、終末滴下、排尿後尿滴下、尿失禁、頻尿、尿意迫切感、膀胱痛或膀胱痛症候群、排尿時痛、膀胱萎縮、神經源性膀胱、逼尿肌過度活動或膀胱過動症、慢性膀胱炎、間質性膀胱炎、慢性前列腺炎、骨盤內疼痛症候群、低活動膀胱及逼尿肌反射亢進型收縮功能不全之至少一種排尿障礙或症狀。

【請求項10】如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其改善選自殘尿量、排尿效率、膀胱容量、膀胱濕重量及腎臟濕重量之至少一種排尿障礙或症狀。

【請求項11】如請求項 8 所述之固形製劑，其中，排尿障礙為未伴隨前列腺肥大症之排尿障礙。

【請求項12】如請求項 8 所述之固形製劑，其中，排尿障礙為平滑肌收縮障礙伴隨之排尿障礙。

【請求項13】如請求項 8 所述之固形製劑，其中，排尿障礙為選自發生神經源性膀胱之疾病、糖尿病及糖尿病伴隨之神經障礙之至少一種疾病伴隨之排尿障礙。

【請求項14】如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其改善或促進排尿。

【請求項15】如請求項 1 或 2 所述之固形製劑，其中，投予量以前述式(1)表示之化合物換算，為每 1 日 0.01 至 100mg。