

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第4890657号  
(P4890657)

(45) 発行日 平成24年3月7日(2012.3.7)

(24) 登録日 平成23年12月22日(2011.12.22)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/5575 (2006.01)

A 6 1 K 31/5575

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/20

請求項の数 13 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2011-125304 (P2011-125304)

(22) 出願日 平成23年6月3日(2011.6.3)

審査請求日 平成23年7月21日(2011.7.21)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(74) 代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74) 代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74) 代理人 100087871

弁理士 福本 積

(74) 代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74) 代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74) 代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リマプロストと $\beta$ -シクロデキストリンを含有する錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(1) リマプロスト アルファデクスと、(2) 錠剤全体を100質量%として30乃至99質量%の - シクロデキストリンとの混合物を含有する錠剤。

【請求項2】

錠剤全体を100質量%として、50乃至95質量%の - シクロデキストリンを含有する請求項1記載の錠剤。

【請求項3】

さらにグルカン類を0.0165乃至2.5質量%含有していてもよい請求項1乃至2のいずれか1項記載の錠剤。

【請求項4】

少なくとも(1) リマプロスト アルファデクスを含有する凍結乾燥体と(2) - シクロデキストリンとの混合物を含有する請求項1乃至3のいずれか1項記載の錠剤。

【請求項5】

溶媒非存在下で(2)の - シクロデキストリンを混合添加する工程を含んで製造される請求項4記載の錠剤。

【請求項6】

凍結乾燥体中にさらに - シクロデキストリンを含有する請求項5記載の錠剤。

【請求項7】

錠剤全体を100質量%として、凍結乾燥体中の - シクロデキストリンが0.1乃至

1 質量%である請求項 6 記載の錠剤。

【請求項 8】

凍結乾燥体中にさらにグルカン類を含有する請求項 4 乃至 7 のいずれか 1 項記載の錠剤。

【請求項 9】

リマプロスト アルファデクスとグルカン類が 1 : 0 . 1 乃至 1 5 の比率で含有される請求項 8 記載の錠剤。

【請求項 10】

リマプロスト アルファデクスとグルカン類が 1 : 0 . 1 乃至 6 の比率で含有される請求項 8 記載の錠剤。

【請求項 11】

リマプロスト アルファデクス、 $\beta$ -シクロデキストリンおよびグルカン類を含有し、錠剤全体を 100 質量%として、 $\beta$ -シクロデキストリンを 30 乃至 99 質量%、グルカン類を 0 . 0165 乃至 2 . 5 質量%含有する錠剤。

【請求項 12】

(1) リマプロスト アルファデクスおよび、 $\beta$ -シクロデキストリンおよびグルカン類を含有する凍結乾燥体と (2)  $\beta$ -シクロデキストリンとの混合物を含有し、錠剤全体を 100 質量%として、 $\beta$ -シクロデキストリンを 30 乃至 99 質量%、グルカン類を 0 . 0165 乃至 1 . 0 質量%含有する錠剤。

【請求項 13】

温度 30℃、相対湿度 75% の条件下における 1 ヶ月間の保存後において、錠剤中に 17S, 20-ジメチル-トランス- $\beta$ -PGA<sub>1</sub> が実質的に含まれないか、または錠剤全体を 100% として、17S, 20-ジメチル-トランス- $\beta$ -PGA<sub>1</sub> が 5% 未満である請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、リマプロストと  $\beta$ -シクロデキストリンを含有する錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】

リマプロストは末梢循環障害の予防および/または治療剤として有用であり、特に慢性疾患である閉塞性血栓性血管炎や腰部脊柱管狭窄症等の症状改善に大変有用な薬剤である。

【0003】

リマプロストは吸湿性を有しており、水分を吸収して分解しやすい。そこで、市販されているリマプロスト アルファデクス錠は PTP 包装のうえアルミ袋に装填することで、湿度の影響を回避している。

【0004】

リマプロストを含有する安定な錠剤としては、例えば、(1) リマプロスト アルファデクス (リマプロストの  $\beta$ -シクロデキストリン包接体) およびグルカン類を含有する凍結乾燥品、ならびに (2) 賦形剤を含有し、さらにグルカン類を含有してもよく、医薬組成物を 100 質量% としてグルカン類の含有率が 1 乃至 15 質量% であり、水分活性値が 25℃ において 0 . 2 以下である、安定であり、かつ付着性を軽減された経口投与用医薬組成物が報告されている (特許文献 1 参照)。

【0005】

一方、一般的にシクロデキストリンは、化合物の可溶化、苦味のマスキングまたは安定化等の目的で用いられる。例えば、シクロデキストリンを主薬とともに水溶液に溶解し、主薬を包接することで主薬を安定化することが知られている。しかしながら、シクロデキストリンによる包接によって必ずしも安定化効果が得られるわけではない。例えば、リマプロスト アルファデクスはリマプロストを  $\beta$ -シクロデキストリンで包接した化合物だが、リマプロスト結晶を CD と包接してもリマプロストの分解は大きく抑制されない。

10

20

30

40

50

また、一般に、シクロデキストリンで主薬を包接するには、乳化法（例えば、シクロデキストリンの20～50%懸濁液に一定量の主薬を添加し、ホモジナイザーで乳化させる。）、飽和水溶液法（例えば、シクロデキストリンの飽和水溶液に、主薬を30分～数日攪拌混合し、沈殿した包接物について、水を蒸発させるか、温度を下げて沈殿物を取り出した後、乾燥する。）、混練法（例えば、シクロデキストリンに水を少量加えてペースト状にして、主薬を添加して混練機でよく練り、得られたペーストを定法に基づき乾燥する。）、混合粉碎法（例えば、シクロデキストリンと主薬を振動ミルに入れ、粉碎して得る。）の4つの方法が知られている（非特許文献1）が、シクロデキストリンを主薬とともに溶解せず、溶媒の非存在下で単純混合しただけでは、主薬の包接が見込めないため、主薬の包接により安定性を向上させることができない。

10

#### 【0006】

例えば、シクロデキストリンをプラバスタチンに配合することで安定性の向上を図ることが報告されている（特許文献2）。この特許文献ではシクロデキストリンがプラバスタチンを包接するよう、シクロデキストリンとプラバスタチンを混合粉碎によって物理的な力を加え、その後、溶液と練り混ぜる工程を含んでいる。

#### 【0007】

また、崩壊性を向上させることを目的として、シクロデキストリンを添加剤として口腔内崩壊錠の製造に用いることが知られている。シクロデキストリンを添加剤として用いた錠剤については、例えば、錠剤中の70質量%以上がシクロデキストリンであることを特徴とする、口腔内速崩錠が報告されている（特許文献3参照）。この特許文献におけるシクロデキストリンにはシクロデキストリンも含まれている。しかしながら、主薬の安定性を改善させるために、シクロデキストリンを添加剤として用いることは記載も示唆もされていない。

20

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0008】

【特許文献1】特許第3646310号公報

【特許文献2】特表2003-517432号公報

【特許文献3】WO2005/004923パンフレット

#### 【非特許文献】

30

#### 【0009】

【非特許文献1】Foods & Food Ingredients Journal of Japan (FFIジャーナル) 食品・食品添加物研究誌 寺尾、小西他 Vol.210, No.3, 222-243, 2005

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

医療現場では、誤飲、誤用防止等患者の利便性を高めるため、種々の製剤を一回の服用分ごとにポリエチレンラミネートグラシン紙等で一包化等を行うことが多く、PTP包装から取り出した無包装状態でも、少なくとも数日から30日間程度安定な製剤が望まれている。そこで、リマプロスト含有錠のさらなる安定性の向上が求められている。

40

すなわち、本発明の目的は、湿度に対して非常に安定なリマプロスト含有錠を提供することにある。具体的には、温度30℃、相対湿度75%の加湿条件下において、30日間の保存後、分解生成物の生成率が5%以下のリマプロスト含有錠を提供する。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0011】

本発明者らは、既存のリマプロスト含有錠よりも、さらに安定なリマプロスト含有錠を見出すべく鋭意検討を行ったところ、数ある添加剤の中でも、特にシクロデキストリンを配合すれば、リマプロストの安定性が向上することを見出した。また、リマプロストをシクロデキストリンとともに溶媒に溶解することなく、添加剤としてシクロデキストリンを添加するのみで、リマプロストの湿度に対する安定性が著しく向上すること

50

を見出した。このことは驚くべきことであり、従来の知見からすれば、理論的に拘束されるわけではないが、溶媒非存在下でリマプロストと  $\alpha$ -シクロデキストリンを単純混合しただけでは、 $\alpha$ -シクロデキストリンによるリマプロストの包接は生じないものと考えられるからである。また、リマプロストはすでに  $\alpha$ -シクロデキストリンで包接されたリマプロスト  $\alpha$ -アルファデクスとして用いられる場合もあるが、すでにシクロデキストリンで包接された化合物に対して、さらにシクロデキストリンを添加して安定化が向上するという知見は、リマプロストの安定化がシクロデキストリンなどによる包接に起因していたであろうとする従来の知見を鑑みると、当業者でも容易に思いつくものではない。さらに、リマプロストと  $\alpha$ -シクロデキストリンを含有する錠剤は、既存のリマプロスト含有錠と比較して、湿度に対する安定性が著しく向上することを見出し、本発明を完成した。

10

## 【0012】

すなわち、本発明は

## 【0013】

1. リマプロストおよび  $\alpha$ -シクロデキストリンを含有する錠剤であって、錠剤全体を100質量%として、30乃至99質量%の  $\alpha$ -シクロデキストリンを含有する錠剤、
2. 錠剤全体を100質量%として、50乃至95質量%の  $\alpha$ -シクロデキストリンを含有する前記1記載の錠剤、
3. さらにグルカン類を0.0165乃至2.5質量%含有していてもよい前記1乃至2のいずれか1項記載の錠剤、
4. リマプロストが、リマプロスト  $\alpha$ -アルファデクスとして前記錠剤に含有され、ここで当該錠剤は、少なくとも(1)リマプロスト  $\alpha$ -アルファデクスを含有する凍結乾燥体と(2)  $\alpha$ -シクロデキストリンとの混合物を含有する前記1乃至3のいずれか1項記載の錠剤、
5. 溶媒非存在下で(2)の  $\alpha$ -シクロデキストリンを混合添加する工程を含んで製造される前記4記載の錠剤、
6. 凍結乾燥体中にさらに  $\alpha$ -シクロデキストリンを含有する前記5記載の錠剤、
7. 錠剤全体を100質量%として、凍結乾燥体中の  $\alpha$ -シクロデキストリンが0.1乃至1質量%である前記6記載の錠剤、
8. 凍結乾燥体中にさらにグルカン類を含有する前記4乃至7のいずれか1項記載の錠剤、
9. リマプロスト  $\alpha$ -アルファデクスとグルカン類が1:0.1乃至15の比率で含有される前記8記載の錠剤、
10. リマプロスト  $\alpha$ -アルファデクスとグルカン類が1:0.1乃至6の比率で含有される前記8記載の錠剤、
11. リマプロスト  $\alpha$ -アルファデクス、 $\alpha$ -シクロデキストリンおよびグルカン類を含有し、錠剤全体を100質量%として、 $\alpha$ -シクロデキストリンを30乃至99質量%、グルカン類を0.0165乃至2.5質量%含有する錠剤、
12. (1)リマプロスト  $\alpha$ -アルファデクスおよび、 $\alpha$ -シクロデキストリンおよびグルカン類を含有する凍結乾燥体と(2)  $\alpha$ -シクロデキストリンとの混合物を含有し、錠剤全体を100質量%として、 $\alpha$ -シクロデキストリンを30乃至99質量%、グルカン類を0.0165乃至1.0質量%含有する錠剤、
13. 温度30℃、相対湿度75%の条件下における1ヶ月間の保存後において、錠剤中に17S, 20-ジメチル-トランス-<sup>2</sup>-PGA<sub>1</sub>が実質的に含まれないか、または錠剤全体を100%として、17S, 20-ジメチル-トランス-<sup>2</sup>-PGA<sub>1</sub>が5%未満である前記1乃至12いずれか1項記載の錠剤に関する。

20

30

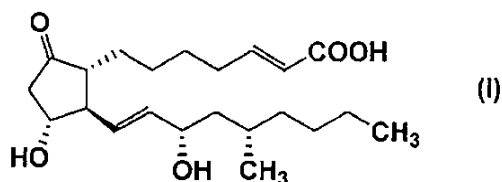
40

## 【0014】

リマプロスト

本明細書において、リマプロストとは、下記式(I)

## 【化 1】



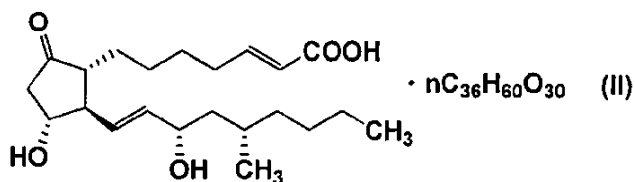
10

で示される化合物であり、化学名は (E) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [ ( 3 S , 5 S ) - ( E ) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - ノネニル ] - 5 - オキシシクロペンチル ] - 2 - ヘプテン酸 ( R e g i s t r y N o . 7 4 3 9 7 - 1 2 - 9 ) である。

## 【 0 0 1 5 】

また、本明細書中、リマプロストは - シクロデキストリンで包接された形で含有されていてもよい。リマプロストの - シクロデキストリン包接化合物は、下記式 ( I I )

## 【化 2】



20

( 式中、 n は整数を表す ) で示される化合物である。一般名は ( E ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [ ( 3 S , 5 S ) - ( E ) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - ノネニル ] - 5 - オキシシクロペンチル ] - 2 - ヘプテン酸 - シクロデキストリン包接化合物 ( R e g i s t r y N o . 1 0 0 4 5 9 - 0 1 - 6 ( リマプロスト : - シクロデキストリン = 1 : 1 ) 、 8 8 8 5 2 - 1 2 - 4 ( リマプロスト : - シクロデキストリン = 1 : n ) ) であり、一般に、リマプロスト アルファデクスとして知られている。これは第十六改正日本薬局方に収載されている「リマプロスト アルファデクス」と同義である。

30

## 【 0 0 1 6 】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

## 【化 3】



40

は紙面の向こう側 ( すなわち - 配置 ) に結合していることを表わし、

## 【化 4】



は紙面の手前側 ( すなわち - 配置 ) に結合していることを表わす。

50

## 【 0 0 1 7 】

本発明においては、リマプロストを、上記式（ⅠⅠ）で表わされるリマプロストの - シクロデキストリン包接化合物、すなわちリマプロスト アルファデクスとして含有されるのが好ましい。

## 【 0 0 1 8 】

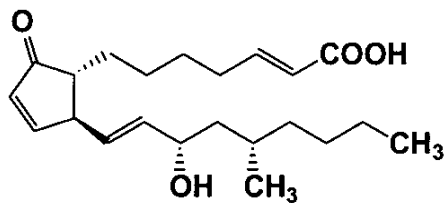
好適な態様において、本発明の錠剤中には、リマプロストを 1 錠中に約 5 乃至 1 0  $\mu$  g 含有する。また、リマプロストをリマプロスト アルファデクスとして含有する場合も、リマプロストに換算して 1 錠中に約 5 乃至 1 0  $\mu$  g 含有するのが好ましい。

## 【 0 0 1 9 】

リマプロストおよびリマプロスト アルファデクスは公知であり、公知の方法、例えば 10 特開昭 5 5 - 1 0 0 3 6 0 に記載された方法等によって製造することができる。

## 【 0 0 2 0 】

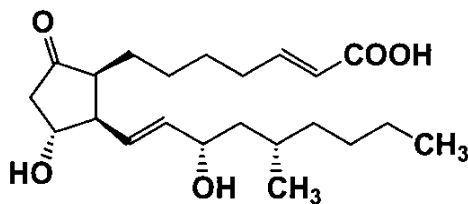
リマプロストが分解すると、分解生成物として、下記式  
【化 5】



20

で示される、17S, 20 - ジメチル - トランス - <sup>2</sup> - P G A<sub>1</sub> (以下、11 - デオキシ体と略す。)、または、下記式

## 【化 6】



30

で示される、17S, 20 - ジメチル - トランス - <sup>2</sup> - 8 - イソ - P G E<sub>1</sub> (以下、8 - イソ体と略す。)等が生成される。分解生成物として生成するのは主に 11 - デオキシ体であることが知られている。これらの分解生成物の生成量が増えると、薬効が減弱する虞がある。本発明のリマプロスト含有錠は大変安定であるため、医療現場で長期間保存していても、11 - デオキシ体の生成量を検出限界以上約 1 0 % 以下、好ましくは検出限界以上約 8 % 以下、さらに好ましくは、検出限界以上約 5 % 以下に抑えることができる。また、医療現場での保存安定性を予測するために行われる加湿および加熱条件下での保存試験においても、11 - デオキシ体の生成量を低く抑えることができる。具体的には、例えば温度 3 0 、相対湿度 7 5 の加湿試験において、3 0 日間保存後の 11 - デオキシ体の生成量を検出限界以上約 5 % 以下、好ましくは検出限界以上約 3 . 5 % 以下に抑えることができる。また、温度 6 0 の加熱試験においては、3 0 日間の保存後の 11 - デオキシ体の生成量を検出限界以上約 5 % 以下、好ましくは検出限界以上約 3 . 5 % 以下に抑えることができる。

40

## 【 0 0 2 1 】

11 - デオキシ体の生成率は、例えば、組成物中の 11 - デオキシ体の量をリマプロストと 11 - デオキシ体、8 - イソ体の総量に対する割合 (質量比) で示すことができる。

11 - デオキシ体の生成率は、リマプロスト並びにリマプロストの分解生成物 (8 - イ

50

ソ体、11-デオキシ体)の定量を行い、リマプロストと分解生成物の和を100として算出することができる。

リマプロストおよび11-デオキシ体、8-イソ体の量は、公知の分析方法(例えば、高速液体クロマトグラフ法、ガスクロマトグラフ法、薄層クロマトグラフ法等)を用いて測定することができるが、特に、高速液体クロマトグラフ法を用いて測定することが好ましい。高速液体クロマトグラフ法を用いることで、リマプロストおよび11-デオキシ体、8-イソ体の量を、同一の条件で、かつ同一のサンプルを用いて高感度で測定することができる。高速液体クロマトグラフ法は、公知の方法によって行われる。

#### 【0022】

具体的には、以下の高速液体クロマトグラフィ(HPLC)の試験条件によって行われる。本法を用いることによって、リマプロストおよび分解生成物の量を測定し、リマプロストおよび分解生成物の比率を算出することが可能である。

#### 【0023】

HPLCの試験条件：

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：215nm)；

カラム：内径約5mm、長さ10から20cmのステンレス管に3から5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する；

移動相：0.02Mリン酸二水素カリウム(pH4.3)/アセトニトリル/イソプロパノール混液(9:5:2)；

流量：リマプロストの保持時間が約12分になるように調整する；

内部標準溶液：テストステロンのアセトニトリル溶液(13 20000)。

#### 【0024】

前記したように、分解生成物の量は、高速液体クロマトグラフ法以外の公知の方法によっても測定することができ、また、高速液体クロマトグラフ法であっても、別の測定条件、別の算出法(例えば、外部標準法等)を用いて評価することができる。上記の高速液体クロマトグラフ法以外の方法を用いて、例えば温度30℃、相対湿度75%の加湿試験において、30日間保存後の11-デオキシ体の生成量が5%を超える量であっても、上記の方法を用いて、11-デオキシ体の生成量が検出限界以上約5%以下であれば、それは本発明に包含される。さらに、11-デオキシ体を実質測定できないものも本発明に包含される。

#### 【0025】

本発明において、リマプロストと組み合わせるシクロデキストリンとしては、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、γ-シクロデキストリンおよびヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン等のシクロデキストリンの中でも、特にβ-シクロデキストリンを用いる。

β-シクロデキストリンの配合方法は、リマプロスト又はα-シクロデキストリンによるリマプロストの包接化合物(リマプロストα-アルファデクス)とβ-シクロデキストリンを公知の方法で混合してもよい。本発明においては、β-シクロデキストリンを混合する際、溶媒などは添加せず、溶媒非存在下でβ-シクロデキストリンを混合添加すればよい。

また、α-シクロデキストリンの配合方法は、リマプロスト又はリマプロストα-アルファデクスおよびβ-シクロデキストリンを含有する凍結乾燥体とした後で粉碎して用いてもよい。リマプロスト又はリマプロストα-アルファデクスおよびβ-シクロデキストリンを含有する凍結乾燥体は、例えばリマプロスト又はリマプロストα-アルファデクスとβ-シクロデキストリンを溶媒(例えば水、有機溶媒(例えば、エタノール、アセトン等)等に溶解し、常法に従って製造することができる。また、β-シクロデキストリンの配合方法は、リマプロスト又はリマプロストα-アルファデクスおよびβ-シクロデキストリンを含有する凍結乾燥体に、さらにβ-シクロデキストリンを混合添加してもよく、例えば、上記の方法で製造した凍結乾燥体を粉碎した後、さらにβ-シクロデキストリンを混合すればよい。

本発明における - シクロデキストリンの配合方法としては、 - シクロデキストリンを混合する際、水や有機溶媒などは添加せず、溶媒非存在下で - シクロデキストリンを混合添加する工程を含むことが好ましく、特に、リマプロスト又はリマプロスト アルファデクスおよび - シクロデキストリンを含有する凍結乾燥体を粉碎し、さらに - シクロデキストリンを混合するのが好ましい。

【 0 0 2 6 】

錠剤全体の質量を 1 0 0 %とした場合、 - シクロデキストリンの配合含有率は、好ましくは約 3 0 質量%乃至 9 9 質量%、より好ましくは約 5 0 質量%乃至 9 5 質量%、さらに好ましくは、約 5 0 質量%乃至 8 5 質量%である。ここで、 - シクロデキストリンの配合量とは、凍結乾燥体製造時に添加する - シクロデキストリンと、混合添加する - シクロデキストリンの合計量、すなわち、錠剤全体に含有される - シクロデキストリンの総量をいう。

【 0 0 2 7 】

リマプロストおよび - シクロデキストリンを含有する凍結乾燥体を粉碎し、さらに - シクロデキストリンを混合する場合、リマプロストおよび - シクロデキストリンを含有する凍結乾燥体を製造するのに用いられる - シクロデキストリンは微量でよく、錠剤全体の質量を 1 0 0 質量%として、約 0 . 1 乃至 1 質量%、好ましくは約 0 . 1 乃至 0 . 5 質量%が好ましい。一方、混合添加する - シクロデキストリンは、錠剤全体の質量を 1 0 0 質量%として、約 3 0 乃至 9 9 質量%、好ましくは約 5 0 乃至 9 5 質量%、さらに好ましくは約 5 0 乃至 8 5 質量%が好ましい。

【 0 0 2 8 】

リマプロストおよび - シクロデキストリンを含有する錠剤は、湿度に対して非常に高い安定性を示すが、さらにグルカン類（デキストラン等）を配合してもよい。グルカン類を配合することで、熱に対しても安定性が向上する。本明細書中、グルカン類とは、グルカンまたはグルカンを化学的、あるいは酵素的方法で処理したものをいう。グルカンとは、D - グルコースから構成される多糖の総称であり、 - グルカン、 - グルカンに分かれる。 - グルカンとしては、 1 4 グルコシド結合を有するもの（例えばデンプン、グリコーゲン等）、 1 6 グルコシド結合を有するもの（デキストラン等）、または 1 4 と 1 6 グルコシド結合を有するもの（例えば、プルラン等）等が挙げられる。

- グルカンとして代表的なものとしては、例えば、 1 4 グルコシド結合のセルロース等が挙げられる。グルカンを化学的、あるいは酵素的方法で処理したものとしては、例えば、デンプンを化学的、あるいは酵素的方法で処理したものであり、例えばデキストリンまたはアルファー化デンプン等が挙げられる。本発明において、好ましいグルカン類としては、デキストラン（例えば、デキストラン、デキストラン 4 0、デキストラン 7 0 等）、デキストリン、プルラン、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、アルファー化デンプン等が挙げられ、特にデキストランが好ましい。グルカン類の配合方法としては、単純に混合してもよいし、例えば、リマプロスト、 - シクロデキストリンおよびグルカン類を溶媒（例えば水、有機溶媒（例えば、エタノール、アセトン等）等）に溶解し、常法に従って凍結乾燥体を製造することで配合することもできる。グルカン類を配合した場合、熱に対する安定性は向上する一方で、湿度に対する安定性は悪くなる傾向にあるため、配合されるグルカン類の量は微量でよく、錠剤全体を 1 0 0 質量%として、約 0 . 0 1 6 5 乃至 2 . 5 質量%、好ましくは約 0 . 0 1 6 5 乃至 1 . 0 質量%、さらに好ましくは約 0 . 0 8 乃至 1 . 0 質量%が好ましい。また、錠剤中にグルカン類を配合する場合、リマプロスト アルファデクスとデキストランの配合比率は、好ましくはリマプロスト アルファデクス：デキストラン = 1 : 0 . 1 乃至 1 5、より好ましくはリマプロスト アルファデクス：デキストラン = 1 : 0 . 1 乃至 6、またさらに好ましくはリマプロスト アルファデクス：デキストラン = 1 : 0 . 5 乃至 6 である。さらに、グルカン類を配合することによって、凍結乾燥体の硬度が増し、錠剤の成形性も向上する。

【 0 0 2 9 】

本発明の錠剤（例えば、素錠、有核錠、コーティング錠、三層錠等）は、上記の添加剤の他、さらに添加剤を含有していてもよい。添加剤としては、錠剤を製造する際に一般的に使用されるものであればよく、例えば、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、流動化剤、結合剤、矯味剤、矯臭剤、界面活性剤、香料、着色剤、抗酸化剤、隠蔽剤、静電気防止剤、湿潤剤等を１種または２種以上適宜配合して用いることができる。

#### 【００３０】

賦形剤としては、例えば、ブドウ糖、果糖、麦芽糖、乳糖（乳糖水和物、噴霧乾燥乳糖、流動層造粒乳糖、異性化乳糖、還元乳糖等）、ショ糖、Ｄ－マンニトール、エリスリトール、マルチトール、キシリトール、パラチノース、トレハロース、ソルビトール、結晶セルロース、タルク、無水ケイ酸、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム等が挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルスターチ、トウモロコシデンプン等が挙げられる。流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、タルク、含水二酸化ケイ素等が挙げられる。結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム末、ゼラチン等が挙げられ、これらの１種あるいは２種以上適宜配合して用いてもよい。矯味剤としては、例えば白糖、Ｄ－ソルビトール、キシリトール、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ソーマチン、サッカリンナトリウム、グリチルリチンナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、５’－イノシン酸ナトリウム、５’－グアニル酸ナトリウム等が挙げられる。矯臭剤としては、例えばトレハロース、リンゴ酸、マルトース、グルコン酸カリウム、アニス精油、バニラ精油、カルダモン精油等が挙げられる。界面活性剤としては、例えばポリソルベート（ポリソルベート８０など）、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体、ラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。香料としては、例えばレモン油、オレンジ油、メントール、はっか油等が挙げられる。着色剤としては、例えば酸化チタン、食用黄色５号、食用青色２号、三酸化鉄、黄色三酸化鉄等が挙げられる。抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸ナトリウム、Ｌ－システイン、亜硫酸ナトリウム、ビタミンＥ等が挙げられる。隠蔽剤としては、例えば酸化チタン等が挙げられる。静電気防止剤としては、例えばタルク、酸化チタン等が挙げられる。湿潤剤としては、例えばポリソルベート８０、ラウリル硫酸ナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）等が挙げられる。

#### 【００３１】

本発明の錠剤は公知の方法で製造することができる。例えば、リマプロスト、リマプロストアルファデクスもしくはリマプロストを含有する凍結乾燥体を粉碎したものを、転動造粒機、撈拌造粒機、流動造粒機、遠心転動造粒機、乾式造粒機等を用いて、造粒することにより得られた顆粒に、必要に応じて添加剤を均等に混合し、回転式打錠機等によって圧縮成型して素錠を得、該素錠をそのまま錠剤にして使用してもよく、必要に応じてさらにコーティング基剤を用いて被覆してもかまわない。また、造粒を行わずにリマプロスト、リマプロストアルファデクス、もしくはリマプロストを含有する凍結乾燥体を粉碎したものおよび添加剤を含有する混合末を調製し、それを回転式打錠機等によって錠剤化することもできる。本発明の錠剤は驚くべきことに、錠剤などに崩壊性をもたらしかねないシクロデキストリンを比較的多量に含有するにもかかわらず、成形性に問題がないといった利点も有する。

#### 【００３２】

また滑沢剤は、内部滑沢法、もしくは外部滑沢法によって混合することもできる。

本発明の錠剤は、打錠前もしくは打錠後に乾燥させてもよい。錠剤を乾燥する方法とし

10

20

30

40

50

て好ましくは熱風乾燥、減圧乾燥または加熱減圧乾燥である。

#### 【0033】

錠剤を乾燥する方法として好ましくは、減圧乾燥または加熱減圧乾燥である。

本発明の錠剤は、末梢循環障害、例えば閉塞性血栓血管炎または腰部脊柱管狭窄症等の治療に有用である。

#### 【発明の効果】

#### 【0034】

本発明の錠剤は、湿度に非常に安定であり、リマプロストの分解物の生成を抑えることが可能であるため、長期間保存することが可能であり、また錠剤への成形性にも問題がない。したがって、本発明の錠剤は、他の薬剤と一包化した状態で臨床に提供することが可能である。

10

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0035】

以下に、実施例として、製剤例および実験例を示すが、これらは本発明の理解を深めるためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0036】

#### 実験例1：各種添加剤における安定性比較

##### (1) 凍結乾燥体の製造

精製水37.5 gに、リマプロスト アルファデクスを1 g溶解し、さらにデキストラン40を7 g溶解した。この液を金属のトレーに移し、常法に従い凍結乾燥した。凍結乾燥後、乳鉢で粉碎し、篩(42号篩)で篩過し、凍結乾燥体粉末を得た。

20

#### 【0037】

##### (2) 混合粉末の調製

上記のリマプロスト アルファデクス/デキストラン40凍結乾燥体(200 mg)と各種添加剤(15 g)を乳鉢で混合後、1 gずつガラスビンに小分けした。減圧乾燥機を用いて、小分けした試料を乾燥後(50℃、12時間以上)、サンプルを開栓のまま、温度30℃、相対湿度75%の安定試験機に設置し、定期的にサンプリングして評価した。

#### 【0038】

##### (3) 純度試験

リマプロストの分解生成物(11-デオキシ体)の生成率を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析した。

30

#### 【0039】

結果を以下に示す。

#### 【表1】

添加剤	開始時	2週間	1か月
乳糖	0.9	6.6	13.9
無水リン酸水素カルシウム	0.5	4	7.6
硬化ナタネ油	1.3	3.8	7.4
ステアリン酸	0.9	4.2	8.2
デキストラン70	0.6	3.8	6.8
アスパラギン酸	1.7	4.3	8.6
$\alpha$ -シクロデキストリン	1.8	4.8	9.9
$\beta$ -シクロデキストリン	—	2.6	4.4

40

- シクロデキストリンを混合添加した場合、2週間後で分解生成物が3%以下、1か月保存後も5%以下であった。一方、 $\alpha$ -シクロデキストリンをはじめとするその他の添加剤をリマプロストと混合した粉末は、経時的に分解生成物が増加し、1か月保存後には

50

5 %を大きく上回った。

したがって、 $\beta$ -シクロデキストリンとリマプロストとの混合粉末において、リマプロストの安定性が向上することが示された。

#### 【0040】

#### 実験例2：錠剤中の $\beta$ -シクロデキストリン含量の影響

##### <製剤例1： $\beta$ -シクロデキストリン含量30%錠>

精製水62.25 gに、リマプロスト $\alpha$ -アルファデクスを1.67 g溶解し、 $\beta$ -シクロデキストリン1.67 g加えて溶解し、さらにデキストラン40を3.32 g溶解した。この液を金属のトレーに移し、常法に従い凍結乾燥した。凍結乾燥後、乳鉢で粉碎し、篩(30号篩)で篩過し、凍結乾燥体粉末を得た。

10

#### 【0041】

上記の凍結乾燥体粉末0.664 gにカルメロースを20 g、 $\beta$ -シクロデキストリンを30 g、乳糖を50 g、軽質無水ケイ酸を0.2 g、ステアリン酸2 gを混合し、ロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)を用いて、打錠圧800~1000kg/cm<sup>2</sup>で打錠(1錠102.9mg、6.5mm)することにより、1錠当たりリマプロストを5  $\mu$ g含有する錠剤1000錠を得た。

#### 【0042】

##### <製剤例2： $\beta$ -シクロデキストリン含量50%錠>

製剤例1と同様の凍結乾燥体粉末0.664 gにカルメロースを20 g、 $\beta$ -シクロデキストリンを50 g、乳糖を30 g、軽質無水ケイ酸を0.2 g混合し、ロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)を用いて、打錠圧800~1000kg/cm<sup>2</sup>で打錠(1錠100.9mg、6.5mm)することにより、1錠当たりリマプロストを5  $\mu$ g含有する錠剤1000錠を得た。ステアリン酸マグネシウムは外部滑沢装置(菊水製作所(株)製)を用い打錠機に噴霧した。

20

#### 【0043】

##### <製剤例3： $\beta$ -シクロデキストリン含量60%錠>

製剤例1と同様の凍結乾燥体粉末0.664 gにカルメロースを20 g、 $\beta$ -シクロデキストリンを60 g、乳糖を20 g、軽質無水ケイ酸を0.2 g混合し、ロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)を用いて、打錠圧800~1000kg/cm<sup>2</sup>で打錠(1錠100.9mg、6.5mm)することにより、1錠当たりリマプロストを5  $\mu$ g含有する錠剤1000錠を得た。ステアリン酸マグネシウムは外部滑沢装置(菊水製作所(株)製)を用い打錠機に噴霧した。

30

#### 【0044】

##### <製剤例4： $\beta$ -シクロデキストリン含量70%錠>

製剤例1と同様の凍結乾燥体粉末0.664 gにカルメロースを20 g、 $\beta$ -シクロデキストリンを70 g、乳糖を10 g、軽質無水ケイ酸を0.2 g混合し、ロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)を用いて、打錠圧800~1000kg/cm<sup>2</sup>で打錠(1錠100.9mg、6.5mm)することにより、1錠当たりリマプロストを5  $\mu$ g含有する錠剤1000錠を得た。ステアリン酸マグネシウムは外部滑沢装置(菊水製作所(株)製)を用い打錠機に噴霧した。

#### 【0045】

##### <製剤例5： $\beta$ -シクロデキストリン含量80%錠>

製剤例1と同様の凍結乾燥体粉末0.664 gにカルメロースを20 g、 $\beta$ -シクロデキストリンを80 g、軽質無水ケイ酸を0.2 g混合し、ロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)を用いて、打錠圧800~1000kg/cm<sup>2</sup>で打錠(1錠100.9mg、6.5mm)することにより、1錠当たりリマプロストを5  $\mu$ g含有する錠剤1000錠を得た。ステアリン酸マグネシウムは外部滑沢装置(菊水製作所(株)製)を用い打錠機に噴霧した。

40

#### 【0046】

##### <製剤例6： $\beta$ -シクロデキストリン含量90%錠>

製剤例1と同様の凍結乾燥体粉末0.664 gにカルメロースを10 g、 $\beta$ -シクロデキストリンを90 g、軽質無水ケイ酸を0.2 g混合し、ロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)を用いて、打錠圧800~1000kg/cm<sup>2</sup>で打錠(1錠100.9mg、6.5mm)することにより、1錠当たりリマプロストを5  $\mu$ g含有する錠剤1000錠を得た。ステアリン酸マグネシウムは外部滑沢装置(菊水製作所(株)製)を用い打錠機に噴霧した。

50

## 【 0 0 4 7 】

## &lt; 比較製剤例 1 &gt;

特許第 3 6 4 6 3 1 0 号の実施例 1 3 と同様の方法にて、比較製剤例 1 を製造した。

## 【 0 0 4 8 】

## &lt; 比較製剤例 2 : - シクロデキストリン含量 0.2 % ( 混合添加量 0 % ) 錠 &gt;

製剤例 1 と同様の凍結乾燥体粉末 0.664 g にカルメロースを 20 g、乳糖を 80 g、軽質無水ケイ酸を 0.2 g 混合し、ロータリー式打錠機 ( 菊水製作所 ( 株 ) 製 ) を用いて、打錠圧 800 ~ 1000 kg / cm<sup>2</sup> で打錠 ( 1 錠 102.9 mg、6.5 mm ) することにより、1 錠当たりリマプロストを 5 μ g 含有する錠剤 1000 錠を得た。

## 【 0 0 4 9 】

上記の製剤例 1 ~ 6、および比較製剤例 1 および 2 の処方を以下の表に示す。

【表 2】

(mg/錠)	比較製剤例 1	比較製剤例 2	製剤例 1	製剤例 2	製剤例 3	製剤例 4	製剤例 5	製剤例 6
リマプロストアルファデクス	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167
β-シクロデキストリン	—	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167
デキストラン	1.162	0.332	0.332	0.332	0.332	0.332	0.332	0.332
凍結乾燥体 小計	1.328	0.664	0.664	0.664	0.664	0.664	0.664	0.664
カルメロース	—	20	20	20	20	20	20	10
β-シクロデキストリン	—	—	30	50	60	70	80	90
軽質無水ケイ酸	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ステアリン酸	—	2	2	—	—	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	—	—	微量	微量	微量	微量	微量
乳糖	85	80	50	30	20	10	—	—
デキストリン	9	—	—	—	—	—	—	—
トウモロコシデンプン	5	—	—	—	—	—	—	—
ステアリン酸	0.5	—	—	—	—	—	—	—
合計	101	102.9	102.9	100.9	100.9	100.9	100.9	100.9
β-シクロデキストリン含量 (%)	0	0.2	30	50	60	70	80	90

各処方、約100錠をガラス瓶に充填し、開栓のまま、温度30℃、相対湿度75%の安定試験機に設置し、定期的にサンプリングして、錠剤を評価した。リマプロストの分解生成物(11-デオキシ体)の生成率を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析した。

## 【0050】

分解物の生成率は、リマプロストと分解物の和を100として算出した。分析結果を以

10

20

30

40

50

下に示す。

【表 3】

	$\beta$ -シクロデキストリン含量 (%)	開始時	1 か月
比較製剤例 1	0	0.3	9.1
比較製剤例 2	0.2	1.1	6.7
製剤例 1	30	0.3	3.9
製剤例 2	50	0.9	3.1
製剤例 3	60	0.8	2.9
製剤例 4	70	0.8	2.7
製剤例 5	80	0.7	2.4
製剤例 6	90	0.7	2.6

10

錠剤中に  $\beta$ -シクロデキストリンを含まない特許文献 1 の実施例 13 記載の錠剤（比較製剤例 1）や、凍結乾燥体中にリマプロストを包接している  $\beta$ -シクロデキストリンと同量の  $\beta$ -シクロデキストリンを含む比較製剤例 2 と比較して、添加剤として  $\beta$ -シクロデキストリンを 30% 以上添加した錠剤（製剤例 1 - 6）は、安定性が著しく向上した。

【0051】

したがって、 $\beta$ -シクロデキストリンを 30% 以上混合添加した錠剤では、保存安定性が向上することが示された。

20

【0052】

#### 実験例 3：グルカン類添加による熱安定性への影響

製剤例 1 と同様の方法を用いて、以下の組成の様々なデキストラン含量の錠剤、製剤例 7 ~ 13 を製造した。

【表 4】

(mg/錠)	製剤例13	製剤例 7	製剤例 8	製剤例 9	製剤例10	製剤例11	製剤例12
リマプロストアルフアデクス	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167
β-シクロデキストリン	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167
デキストラン	0	0.0167	0.0835	0.167	0.332	0.664	0.996
凍結乾燥体 小計	0.334	0.3507	0.4175	0.501	0.666	0.998	1.33
カルメロース	20	20	20	20	20	20	20
β-シクロデキストリン	70	70	70	70	70	70	70
軽質無水ケイ酸	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ステアリン酸マグネシウム	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
乳糖	10	10	10	10	10	10	10
合計	100.53	100.55	100.6	100.7	100.66	101.19	101.19
リマプロストアルフアデクス：デキストラン	1：0	1：0.1	1：0.5	1：1	1：2	1：4	1：6

得られた錠剤をガラスビンに詰め、その詰めたガラスビンをも（１）開栓した状態で温度 30、相対湿度 75%、および（２）密栓で温度 60 の安定性試験装置に保存した。経時的に製剤をサンプリングし、リマプロストの分解生成物の生成率（11-デオキシ体生成率（%））を高速液体クロマトグラフィ（HPLC）で分析した。分解物の生成率は、リマプロストと分解物の和を 100 として算出した。分析結果を以下に示す。

【表 5】

	30℃75%RH		60℃密栓	
	開始時	1 か月	開始時	1 か月
製剤例13	0.4	2.4	0.4	5.5
製剤例7	0.3	2.3	0.3	4.5
製剤例8	0.4	2.2	0.4	3.3
製剤例9	0.4	2.3	0.4	3.2
製剤例10	0.3	2.4	0.3	2.2
製剤例11	0.5	2.7	0.5	1.6
製剤例12	0.5	2.8	0.5	1.6

10

上記の通り、凍結乾燥体中のデキストラン含量に伴って、錠剤の熱に対する安定性は向上した。

【産業上の利用可能性】

【0053】

本発明のリマプロスト含有錠は、湿度に対して非常に安定である。従って、他の製剤と一包化することが可能であり、品質劣化することなく臨床提供できるため医薬として大変有用である。

20

【要約】

【課題】湿度に安定なリマプロスト含有錠を提供する。

【解決手段】リマプロストとβ-シクロデキストリンを含有するリマプロスト含有錠は、既存のリマプロストαルファデクス錠と比較して安定性が著しく向上した錠剤である。さらにグルカン類を配合した錠剤は、成形性が高く、さらに熱に対する安定性をも向上した錠剤である。従って、他の製剤と一包化することが可能であり、品質劣化することなく臨床提供できるため医薬として大変有用である。

【選択図】なし

30

---

フロントページの続き

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 關屋 昇

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

(72)発明者 片山 和格

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

(72)発明者 山本 政信

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 中国特許出願公開第101862337(CN, A)

特開2006-052156(JP, A)

特開2005-139086(JP, A)

特公昭52-031404(JP, B1)

特公昭50-003362(JP, B1)

特公昭61-052146(JP, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

CA/REGISTRY(STN)