明　細　書

発明の名称 ：

リマプロストとβーシクロデキストリンを含有する錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、リマプロストとβー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知られており、特に慢性疾患である閉塞性血栓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αー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αーシクロデキストリンで包接した化合物であるが、リマプロスト結晶をαーシクロデキストリン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。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。）、および混合粉砕法（例えば、シクロデキストリンと主薬を振動ミルに入れ、粉砕して得る。）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。

[0006] 例えば、β－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β－シクロデキストリンがプラバスタチンを包接するよう、β－シクロデキストリンとプラバスタチンを混合粉砕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速崩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β－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。

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

[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日又は1か月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。

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％の条件下において、３０日又は1か月間の保存後、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ことにある。

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β－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β－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β－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β－シクロデキストリンを単純混合しただけでは、β－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α－シクロデキストリンで包接されたリマプロスト　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β－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。

[0012]　すなわち、本発明は

[0013] １．リマプロストおよびβ－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β－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β－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　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　アルファデクスを含有する凍結乾燥体と（２）β－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β－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β－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β－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　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　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　アルファデクス、β－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、β－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　アルファデクスおよび、β－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）β－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、β－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、

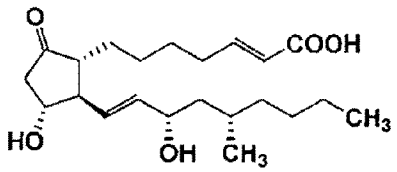
１３．温度３０℃、相対湿度７５％の条件下における１か月間の保存後において、錠剤中に１７Ｓ，２０－ジメチル－トランス－Δ^2－ＰＧＡ$_1$が実質的に含まれないか、または錠剤全体を１００％として、１７Ｓ，２０－ジメチル－トランス－Δ^2－ＰＧＡ$_1$が５％以下である前記１乃至１２いずれか１項記載の錠剤

に関する。

[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]



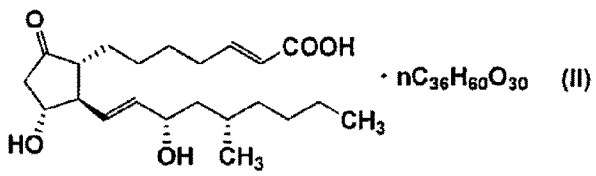
(I)

で示される化合物であり、化学名は（Ｅ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）

－３－ヒドロキシ－２－［（３Ｓ，５Ｓ）－（Ｅ）－３－ヒドロキシ－５－メチル－１－ノネニル］－５－オキソシクロペンチル］－２－ヘプテン酸（Ｒｅｇｉｓｔｒｙ　Ｎｏ．７４３９７－１２－９）である。

[0015] また、本明細書中、リマプロストはα－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α－シクロデキストリン包接化合物は、下記式（ＩＩ）

[化2]



（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－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－［（３Ｓ，５Ｓ）－（Ｅ）－３－ヒドロキシ－５－メチル－１－ノネニル］－５－オキソシクロペンチル］－２－ヘプテン酸　α－シクロデキストリン包接化合物（Ｒｅｇｉｓｔｒｙ　Ｎｏ．１００４５９－０１－６（リマプロスト：α－シクロデキストリン＝１：１）、８８８５２－１２－４（リマプロスト：α－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。

[0016] 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]



は紙面の向こう側（すなわちα－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β－配置）に結合していることを表わす。

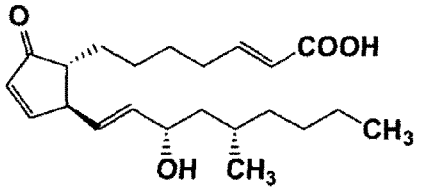
[0017] 本発明においては、リマプロストを、上記式（ＩＩ）で示されるリマプロストのα－シクロデキストリン包接化合物、すなわちリマプロスト　アルファデクスとして含有するのが好ましい。

[0018] 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１０μｇ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１０μｇ含有するのが好ましい。

[0019] 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、例えば特開昭５５－１００３６０に記載された方法等によって製造することができる。

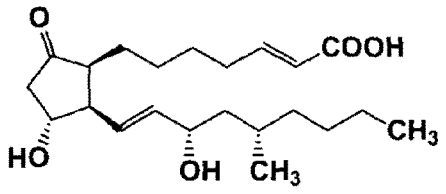
[0020] リマプロストが分解すると、分解生成物として、下記式

[化5]



で示される、１７Ｓ，２０－ジメチルートランス－Δ^2－ＰＧA_1（以下、１１－デオキシ体と略す。）、または、下記式

[化6]



で示される、１７Ｓ，２０－ジメチルートランス－Δ^{2}－８－イソ－ＰＧＥ$_{1}$（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１０％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３０℃、相対湿度７５％において、３０日又は1か月間保存後の１１－デオキシ体の生成量を、好ましくは検出限界以上約５％以下、さらに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６０℃においては、３０日又は1か月間の保存後の１１－デオキシ体の生成量を、好ましくは検出限界以上約５％以下、さらに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。

[0021] 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ー（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→２０００）。

[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％の安定性試験において、３０日又は1か月間保存後の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－デオキシ体が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ーシクロデキストリン、βーシクロデキストリン、γーシクロデキストリンおよびヒドロキシプロピルβー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ーシクロデキストリンを用いる。

βーシクロデキストリンの配合方法は、リマプロスト又はαー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　アルファデクス）とβー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ー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ーシクロデキストリンを混合添加すればよい。

また、βー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　アルファデクスおよびβー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砕して用いてもよい。リマプロスト又はリマプロスト　アルファデクスおよびβー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　アルファデクスとβー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ー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　アルファデクスおよびβーシクロデキストリンを含有する凍結乾燥体に、さらにβー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砕した後、さらにβーシクロデキストリンを混合すればよい。

本発明におけるβーシクロデキストリンの配合方法としては、どのような方法で配合してもよいが、βー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βー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βーシクロデキストリンを含有する凍結乾燥体を粉砕し、さらにβーシクロデキストリンを混合するのが好ましい。

[0026] 錠剤全体の質量を１００％とした場合、βーシクロデキストリンの配合含有率は、好ましくは約３０質量％乃至９９質量％、より好ましくは約５０質

量％乃至９５質量％、さらに好ましくは、約５０質量％乃至８５質量％である。ここで、βー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βーシクロデキストリンと、混合添加するβー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βーシクロデキストリンの総量をいう。

[0027] リマプロストおよびβーシクロデキストリンを含有する凍結乾燥体を粉砕し、さらにβー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βー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βーシクロデキストリンは微量でよく、錠剤全体の質量を１００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βーシクロデキストリンは、錠剤全体の質量を１００質量％として、約３０乃至９９質量％、好ましくは約５０乃至９５質量％、さらに好ましくは約５０乃至８５質量％が好ましい。

[0028] リマプロストおよびβー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ーグルコースから構成される多糖の総称であり、αーグルカン、βーグルカンに分かれる。αーグルカンとしては、α１→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）、α１→６グルコシド結合を有するもの（デキストラン等）、またはα１→４とα１→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。βーグルカンとして代表的なものとしては、例えば、β１→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４０

、デキストラン７０等）、デキストリン、プルラン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、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、βー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１００質量％として、約０．０１６５乃至２．５質量％、好ましくは約０．０１６５乃至１．０質量％、さらに好ましくは約０．０８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１５、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。

[0029] 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、クロスポビドン、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、グリチルリチン二カリウム、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物、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、三二酸化鉄、黄色三二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、ラウリル酸硫酸ナトリウム、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] 本発明の錠剤は以下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砕したものを、転動造粒機、撹拌造粒機、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砕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β－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。

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、乳鉢で粉砕し、篩（４２号篩）で篩過し、凍結乾燥体粉末を得た。

[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。

[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
α－シクロデキストリン	1.8	4.8	9.9
β－シクロデキストリン	－	2.6	4.4

β－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、α－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５％を大きく上回った。

したがって、β－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β－シクロデキストリン含量の影響

＜製剤例１：β－シクロデキストリン含量３０％錠＞

精製水62.25ｇに、リマプロスト　アルファデクスを1.67ｇ溶解し、β－シクロデキストリン1.67ｇ加えて溶解し，さらにデキストラン４０を3.32ｇ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、乳鉢で粉砕し、篩（30号篩）で篩過し、凍結乾燥体粉末を得た。

[0041] 上記の凍結乾燥体粉末0.664ｇにカルメロースを20ｇ、β－シクロデキストリンを30ｇ、乳糖を50ｇ、軽質無水ケイ酸を0.2ｇ、ステアリン酸2ｇ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^{2}で打錠（１錠102.9mg、6.5mmφ）することにより、１錠当りリマプロストを５μｇ含有する錠剤1000錠を得た。

[0042] ＜製剤例２：β－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0.664ｇにカルメロースを20ｇ、β－シクロデキストリンを50ｇ、乳糖を30ｇ、軽質無水ケイ酸を0.2ｇ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^{2}で打錠（１錠100.9mg、6.5mmφ）することにより、１錠当りリマプロストを５μｇ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。

[0043] ＜製剤例３：β－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0.664ｇにカルメロースを20ｇ、β－シクロデキストリンを60ｇ、乳糖を20ｇ、軽質無水ケイ酸を0.2ｇ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^{2}で打錠（１錠100.9mg、6.5mmφ）することにより、１錠当りリマプロストを５μｇ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。

[0044] ＜製剤例４：β－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0.664ｇにカルメロースを20ｇ、β－シクロデキストリンを70ｇ、乳糖を10ｇ、軽質無水ケイ酸を0.2ｇ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^{2}で打錠（１錠100.9mg、6.5mmφ）することにより、１錠当りリマプロストを５μｇ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：β－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0.664ｇにカルメロースを20ｇ、β－シクロデキストリンを80ｇ、軽質無水ケイ酸を0.2ｇ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^{2}で打錠（１錠100.9mg、6.5mmφ）することにより、１錠当りリマプロストを５μｇ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。

[0046] ＜製剤例６：β－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0.664ｇにカルメロースを10ｇ、β－シクロデキストリンを90ｇ、軽質無水ケイ酸を0.2ｇ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^{2}で打錠（１錠100.9mg、6.5mmφ）することにより、１錠当りリマプロストを５μｇ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。

[0047] ＜比較製剤例１＞

特許第３６４６３１０号の実施例１３と同様の方法にて、比較製剤例１を製造した。

[0048] ＜比較製剤例２：β－シクロデキストリン含量0.2%（混合添加量０%）錠＞

製剤例１と同様の凍結乾燥体粉末0.664ｇにカルメロースを20ｇ、乳糖を80ｇ、軽質無水ケイ酸を0.2ｇ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^{2}で打錠（１錠102.9mg、6.5mmφ）することにより，１錠当りリマプロストを５μｇ含有する錠剤1000錠を得た。

[0049] 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。分析結果を以下に示す。

[表3]

	β－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

錠剤中にβ－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α－シクロデキストリンと同量のβ－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β－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、β－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。

[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7	製剤例8	製剤例9	製剤例10	製剤例11	製剤例12	製剤例13
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
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	101.53
ﾘﾏﾌﾟﾛｽﾄｱﾙﾌｧﾃﾞｸｽ：ﾃﾞｷｽﾄﾗﾝ	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（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７	0.4	2.4	0.4	5.5
製剤例８	0.3	2.3	0.3	4.5
製剤例９	0.4	2.2	0.4	3.3
製剤例１０	0.4	2.3	0.4	3.2
製剤例１１	0.3	2.4	0.3	2.2
製剤例１２	0.5	2.7	0.5	1.6
製剤例１３	0.5	2.8	0.5	1.6

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。

請求の範囲

[請求項1] リマプロストおよびβ－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β－シクロデキストリンを含有する錠剤。

[請求項2] 錠剤全体を１００質量％として、５０乃至９５質量％のβ－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] リマプロストが、リマプロスト　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　アルファデクスを含有する凍結乾燥体と（２）β－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β－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β－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β－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１５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、β－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、β－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、βー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）βー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、βー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か月間の保存後において、錠剤中に１７Ｓ，２０－ジメチルートランスーΔ^{2}－ＰＧＡ$_{1}$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－ジメチルートランスーΔ^{2}－ＰＧＡ$_{1}$が５％以下である請求項１乃至１２のいずれか１項記載の錠剤。