明　細　書

発明の名称 ：

２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドを含有する医薬組成物

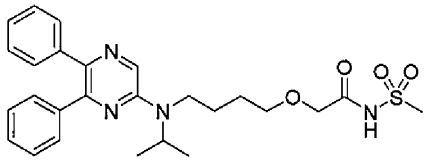
技術分野

[0001] 本発明は、２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミド（以下、「化合物（Ｉ）」と称する。）の安定化された固形製剤に関する。

背景技術

[0002] 次の構造式：

[化1]



（Ｉ）

で示される化合物（Ｉ）は、優れたプロスタグランジンＩ$_2$（ＰＧＩ$_2$ともいう）受容体作動作用を有し、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用、気管支筋拡張作用、脂質沈着抑制作用、白血球活性化抑制作用等、種々の薬効を示すことが知られている（特許文献１）。

[0003] 一般的に、固形製剤の賦形剤としては、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、およびＤ－マンニトールなどの糖アルコール類が有効成分の希釈に用いられる。化合物（Ｉ）を含有する固形製剤の処方を検討する過程において、化合物（Ｉ）自体は温度および湿度に対して安定であるが、Ｄ－

マンニトールの種類によっては、固形製剤中の化合物（Ｉ）の分解が進行し、その含量が低下することがわかった。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第２００２／０８８０８４号

特許文献2：国際公開第２００９／１５７３９６号

特許文献3：国際公開第２００９／１０７７３６号

特許文献4：国際公開第２００９／１５４２４６号

特許文献5：国際公開第２００９／１５７３９７号

特許文献6：国際公開第２００９／１５７３９８号

特許文献7：国際公開第２００９／１５４２４６号

特許文献8：国際公開第２００９／１５７３９７号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ，２００７，Ｖｏｌ．４５，Ｎｏ．１，ｐ１５９－１６９．

非特許文献2：Ｆｏｌｉａ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａ Ｊａｐｏｎｉｃａ，Ｖｏｌ．１１７，Ｎｏ．２，ｐ．１２３－１３０，２００１，Ａｂｓｔｒｕｃｔ．

非特許文献3：Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ａｎｇｉｏｌｏｇｙ，２９，Ｓｕｐｐｌ．１ ｔｏ Ｎｏ．２，ｐ．４９－５４，２０１０．

非特許文献4：Ｊｐｎ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１６（５），４０９－４１４，１９９３．

非特許文献5：Ｊｐｎ．Ｊ．Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈｅｍｏｓｔ．，１：２，ｐ．９４－１０５，１９９０，Ａｂｓｔｒｕｃｔ．

非特許文献6：Ｊ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．，２００９，３６（１０），２２４４－２２４９．

非特許文献7：Ｊａｐａｎ Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，４３，ｐ．８１－９０，１９８７．

非特許文献8：Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ． Ｊ． Ｍｅｄ．， ２０１５， ２４，
２５２２－２５３３．
非特許文献9：ＣＨＥＳＴ ２００３， １２３， １５８３－１５８８．
非特許文献10：Ｂｒ．Ｈｅａｒｔ Ｊ．，５３，ｐ．１７３－１７９，１９８５．
非特許文献11：Ｔｈｅ Ｌａｎｃｅｔ，１，４８８０，ｐｔ １，ｐ．５６９－５７２，１９８１．
非特許文献12：Ｅｕｒ． Ｊ． Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，４４９，ｐ．１６７－１７６，２００２．
非特許文献13：Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ，１１７，ｐ．４６４－４７２，２００７．
非特許文献14：Ａｍ． Ｊ． Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ． Ｐｈｙｓｉｏｌ．，２９６：Ｌ６４８－Ｌ６５６，２００９．

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、化合物（Ｉ）の安定化された固形製剤を提供することを目的とする。ここで「安定化された」とは、固形製剤に含まれる化合物（Ｉ）の分解による含量の低下が抑制されることを意味する。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、化合物（Ｉ）の賦形剤として、比表面積が１．０ｍ^2／ｇ以下のＤ－マンニトールを使用することで、固形製剤中の化合物（Ｉ）の安定性が改善することを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は以下の通りである。

（Ａ）

化合物（Ｉ）と、比表面積が１．０ｍ^2／ｇ以下であるＤ－マンニトールとを含有する固形製剤。

（Ｂ）

化合物（Ｉ）１重量部に対し、Ｄ－マンニトールが５～１００００重量部である、（Ａ）に記載の固形製剤。

（Ｃ）

Ｄ－マンニトールの含有量が、固形製剤総重量の１０～９９重量％である、（Ａ）または（Ｂ）に記載の固形製剤。

（Ｄ）

固形製剤中に含まれる賦形剤総重量の２０重量％以上がＤ－マンニトールである、（Ａ）～（Ｃ）のいずれかに記載の固形製剤。

（Ｅ）

Ｄ－マンニトールの含有量が、

（ａ）化合物（Ｉ）１重量部に対し、Ｄ－マンニトールの重量が５～１００００重量部であり、

（ｂ）固形製剤総重量の１０～９９重量％であり、

（ｃ）固形製剤中に含まれる賦形剤総重量の２０％以上である、（Ａ）に記載の固形製剤。

（Ｆ）

Ｄ－マンニトール以外の賦形剤、および結合剤をさらに含有する（Ａ）～（Ｅ）のいずれかに記載の固形製剤。

（Ｇ）

Ｄ－マンニトール以外の賦形剤が、トウモロコシデンプン、精製白糖、および結晶セルロースからなる群から選択される１種または２種である、（Ｆ）に記載の固形製剤。

（Ｈ）

結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである（Ｆ）に記載の固形製剤。

（Ｉ）

（ａ）トウモロコシデンプン、精製白糖、および結晶セルロースからなる群から選択される１種または２種、および

（ｂ）ヒドロキシプロピルセルロース

をさらに含有する、（Ａ）～（Ｅ）のいずれかに記載の固形製剤。

（Ｊ）

（ａ）化合物（Ｉ）の含有量が固形製剤総重量の０．１～２重量％であり、

（ｂ）Ｄ－マンニトールの含有量が、固形製剤総重量の２０～８０重量％であり、

（ｃ）トウモロコシデンプンの含有量が、固形製剤総重量の１５～４０重量％であり、

（ｄ）ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、固形製剤総重量の１～５重量％である、（Ｉ）に記載の固形製剤。

（Ｋ）

化合物（Ｉ）がＩ型の結晶である、（Ｊ）に記載の固形製剤。

（Ｌ）

固形製剤が錠剤または顆粒剤である、（Ａ）～（Ｋ）に記載の固形製剤。

（Ｍ）

糖尿病性神経障害、糖尿病性壊疽、末梢循環障害、慢性動脈閉塞症、間欠性跛行、強皮症、血栓症、肺高血圧症、心筋梗塞、狭心症、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、慢性腎不全、気管支喘息、間質性肺炎（肺線維症）、慢性閉塞性肺疾患、尿細管間質性腎炎、炎症性腸疾患、又は脊柱管狭窄症に伴う症状の治療用である、（Ａ）～（Ｌ）に記載の固形製剤。

（Ｎ）

肺高血圧症の治療用である、（Ｍ）に記載の固形製剤。

（Ｏ）

末梢循環障害の治療用である、（Ｍ）に記載の固形製剤。

（Ｐ）

慢性動脈閉塞症の治療用である、（Ｍ）に記載の固形製剤。

（Ｑ）

間欠性跛行の治療用である、（Ｍ）に記載の固形製剤。

（Ｒ）

脊柱管狭窄症に伴う症状の治療用である、（Ｍ）に記載の固形製剤。

（Ｓ）

肺線維症の治療用である、（Ｍ）に記載の固形製剤。

（Ｔ）

強皮症の治療用である、（Ｍ）に記載の固形製剤。

（Ｕ）

慢性腎不全の治療用である、（Ｍ）に記載の固形製剤。

（Ｖ）

尿細管間質性腎炎の治療用である、（Ｍ）に記載の固形製剤。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]化合物（Ｉ）のＩ型結晶の粉末Ｘ線回折スペクトルチャートを表す。縦軸はピーク強度（ｃｐｓ）を、横軸は回折角（２θ［°］）を示す。

[図2]化合物（Ｉ）のＩＩ型結晶の粉末Ｘ線回折スペクトルチャートを表す。縦軸はピーク強度（ｃｐｓ）を、横軸は回折角（２θ［°］）を示す。

[図3]化合物（Ｉ）のＩＩＩ型結晶の粉末Ｘ線回折スペクトルチャートを表す。縦軸はピーク強度（ｃｐｓ）を、横軸は回折角（２θ［°］）を示す。

発明を実施するための形態

[0009] （化合物（Ｉ））

化合物（Ｉ）は、例えば、特許文献１、または２に記載の方法に従って製造することができ、以下の３つの形態の結晶が知られている。

（１）粉末Ｘ線回折図がＣｕ　Ｋα放射線（λ＝１．５４Å）を用いて得られるものであって、化合物（Ｉ）の粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、次の回折角２θ：９．４度、９．８度、１７．２度及び１９．４度で回折ピークを示す、化合物（Ｉ）のＩ型結晶。

（２）粉末Ｘ線回折図がＣｕ　Ｋα放射線（λ＝１．５４Å）を用いて得られるものであって、化合物（Ｉ）の粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、次の回折角２θ：９．０度、１２．９度、２０．７度及び２２．６度で回折ピークを示す、化合物（Ｉ）のＩＩ型結晶。

（３）粉末Ｘ線回折図がＣｕ　Ｋα放射線（λ＝１．５４Å）を用いて得られるものであって、化合物（Ｉ）の粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、次の回折角２θ：９．３度、９．７度、１６．８度、２０．６度及び２３．５度で回折ピークを示す、化合物（Ｉ）のＩＩＩ型結晶。

[0010] 本発明の固形製剤に使用しうる化合物（Ｉ）は、上記いずれの結晶であってもよく、またそれら結晶の混合物であっても、または非晶系であってもよい。なかでもＩ型結晶が好ましい。

参考までに上記３つの形態の結晶の粉末Ｘ線回折スペクトルチャートを図１～３に示す。

これらの粉末Ｘ線回折スペクトルは、ＲＩＮＴ－ＵＩｔｉｍａＩＩＩ（(株)リガク製）（ターゲット：Ｃｕ，電圧：４０ｋＶ，電流：４０ｍＡ，スキャンスピード：４度／分）で測定した。

[0011] 本発明の固形製剤に含まれる化合物（Ｉ）は、固形製剤総重量の０．１～１２重量％が好ましく、０．１～２重量％がより好ましい。

[0012]（Ｄ－マンニトール）

本発明の固形製剤の賦形剤は比表面積が１．０m^2／ｇ以下のＤ－マンニトールを使用する。比表面積は０．７m^2／ｇ以下であることがより好ましく、０．２m^2／ｇより大きく０．７m^2／ｇより小さいことが更に好ましい。

[0013] 本発明において、比表面積は、ＢＥＴ法にて測定された値であり、例えば、比表面積測定装置Ｍａｃｓｏｒｂ　ＨＭ－ｍｏｄｅｌ　１２２０（マウンテック社）を使用して測定することができる。

[0014] 本発明に用いられるＤ－マンニトールの例としては、例えば、マンニットＣ（三菱商事フードテック株式会社、平均粒径：２０μｍ）、マンニットＰ（三菱商事フードテック株式会社、５０μｍ）、マンニットＳ（三菱商事フードテック株式会社、平均粒径：１５０μｍ）、ペアリトール２５Ｃ（ＲＯＱＵＥＴＴＥ社、平均粒径：２５μｍ）、ペアリトール５０Ｃ（ＲＯＱＵＥＴＴＥ社、平均粒径：５０μｍ）、ペアリトール１６０Ｃ（ＲＯＱＵＥＴＴＥ社,、平均粒径：１６０μｍ）、ノンパレル１０８（１００）（フロイント

産業株式会社、平均粒径：１００μｍ）、ノンパレル１０８（２００）（フロイント産業株式会社,、平均粒径：２００μｍ）を挙げることができる。中でもマンニットＰ、マンニットＳ、ペアリトール５０Ｃ、ペアリトール１６０Ｃが好ましい。

[0015] 本発明の固形製剤の賦形剤は、比表面積が１．０ｍ^2／ｇ以下のＤ－マンニトールを使用する。当該Ｄ－マンニトールは、本発明の固形製剤中に含まれる賦形剤総重量の２０重量％以上であればよく、５０重量％以上がより好ましい。賦形剤は２種類以上の混合物であってもよい。当該Ｄ－マンニトール以外に使用しうる賦形剤としては、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、精製白糖、エリスリトール、イソマルト等を挙げることができ、好ましくはトウモロコシデンプン、精製白糖、結晶セルロースである。より好ましくはトウモロコシデンプンである。

トウモロコシデンプンの含有量は、好ましくは固形製剤総重量の０．５～４５％であり、より好ましくは１５～４０％である。

[0016]（固形製剤）

本発明の固形製剤は化合物（Ｉ）、およびＤ－マンニトールを含有する固形製剤であって、Ｄ－マンニトールは、化合物（Ｉ）１重量部に対して５～１００００重量部であり、好ましくは１０～９５００重量部であることを特徴とする。

[0017] 本発明の固形製剤におけるＤ－マンニトールの含有量は、固形製剤総重量の１０～９９重量％が通常である。１５～９５重量％が好ましく、２０～８０重量％がより好ましい。

[0018] 本発明において、「固形製剤」とは、特に言及しない限り、経口投与に供される一定形状の固形製剤を意味し、普通錠、口腔内崩壊錠、チュアブル錠、トローチ剤、舌下錠、発泡錠、分散錠、溶解錠、散剤、顆粒剤、およびカプセル剤が含まれる。本発明の固形製剤には、単層構造とする単層錠、および二層以上の複数の層構造を有する多層錠が含まれる。このようにして得られる固形製剤の形状は特に制限されるものではなく、円形、楕円形、カプレ

ット型、ドーナツ型等の各種形状であり得る。本発明の固形製剤は、化合物（Ｉ）の溶出特性を制御するために、公知の方法により徐放性や腸溶性を付与されていてもよい。さらに本発明の固形製剤は光安定性の向上、外観の向上、識別性の確保、または放出制御等の目的のため、各種コーティング剤、または糖衣剤により、公知の方法でコーティングされていてもよい。さらに本発明の固形製剤は、光安定性の向上、識別性の確保等の目的のため、色素を配合されてもよく、また、風味の改善等の目的のため、矯味剤および香料を配合されていてもよい。

[0019] 本発明の固形製剤は上記成分の他、本発明の効果を阻害しない限り、薬学的に許容される担体（添加剤）を配合することが出来る。これらは、例えば、結合剤、崩壊剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、放出制御剤、可塑剤、着色剤、矯味剤、および香料として適宜・適量配合され得る。これらの添加剤は、単独で用いても、二種以上組み合わせても使用できる。

[0020] 結合剤としては、例えば、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、アラビアゴム、デキストラン、ポリビニルアルコール、アルファー化デンプン、ヒプロメロースを挙げることができ、好ましくはヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒプロメロースであり、さらに好ましくはヒドロキシプロピルセルロースである。

結合剤は、固形製剤総重量の０．１～１０重量％が好ましく、１～８重量％がより好ましく、１～５％がさらに好ましい。

ヒドロキシプロピルセルロースは、固形製剤総重量の０．１～１０重量％が好ましく、１～８重量％がより好ましく、１～５重量％がさらに好ましい。

[0021] 崩壊剤としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、陽イオン交換樹脂、部分アルファー化デンプン、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを挙げることができ、

好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。

崩壊剤は、固形製剤総重量の０．１～１０重量％が好ましく、１～８重量％がより好ましい。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、固形製剤総重量の０．１～１０重量％が好ましく、１～８重量％がより好ましく、３～７重量％がさらに好ましい。

[0022] 流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムを挙げることができる。

[0023] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ワックス類、ＤＬ－ロイシン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、マクロゴール、軽質無水ケイ酸を挙げることができ、好ましくはステアリン酸マグネシウムである。

滑沢剤は、固形製剤総重量の０．１～１０重量％が好ましく、０．２～５重量％がより好ましい。

[0024] ステアリン酸マグネシウムは、固形製剤総重量の０．１～１０重量％が好ましく、０．２～５重量％がより好ましく、０．５～３重量％がさらに好ましい。

[0025] コーティング剤としては、エチルセルロース、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸コポリマーＬＤ、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルなどを挙げることができる。

[0026] 放出制御剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、エチレン・酢酸ビニル共重合体、ポリエチレンオキサイドを挙げることができる。

[0027] 可塑剤としては、例えば、クエン酸トリエチル、プロピレングリコール、マクロゴールを挙げることができる、好ましくはプロピレングリコールである。

[0028] 着色剤としては、例えば、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸

化鉄、食用黄色4号、食用黄色4号アルミニウムレーキを挙げることができ、好ましくは酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄である。

着色剤の含有量は、固形製剤総重量の０．１重量％未満である。

[0029] 矯味剤としては、例えば、果糖、キシリトール、ブドウ糖、ＤＬ－リンゴ酸を挙げることができる。

[0030] 香料としては、例えば、Ｌ－メントール、ペパーミントを挙げることができる。

[0031]（固形製剤の製造方法）

本発明の固形製剤は、製剤分野における慣用の方法により製造することができる。以下にその製法の一例を示すが、本発明はこの製造方法になんら制約されるものではない。

本発明の固形製剤は、有効成分である化合物（Ｉ）の粉末に、

（１）賦形剤等の添加物と混合して散剤としたり、あるいは、その混合末に崩壊剤および結合剤等の添加物を加え、公知の各種造粒方法により造粒して顆粒剤とする。

（２）得られた混合末または顆粒をそのまま、あるいは滑沢剤および流動化剤等の添加物を混合し、カプセルに充填してカプセル剤とする。あるいは、圧縮成型（打錠）して錠剤とする。

（３）必要に応じて、得られた混合末、顆粒、カプセルあるいは錠剤の表面を、コーティング剤あるいは糖衣により、公知のコーティング方法でコーティングする。

[0032] 化合物（Ｉ）は、優れたＰＧＩ$_2$受容体作動作用を有しており、ＰＧＩ$_2$が関与する疾患、例えば、一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）、糖尿病性神経障害（例えば、非特許文献１を参照）、糖尿病性壊疽（例えば、非特許文献１を参照）、末梢循環障害（例えば、慢性動脈硬化症、慢性動脈閉塞症（例えば、非特許文献２を参照）、間欠性跛行（例えば、非特許文献３を参照）、末梢動脈塞栓症、レイノー病）（例えば、非特許文献４、非特許文献５を参照）、膠原病（例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症）（例えば、特許文献

３、非特許文献６を参照）、混合性結合組織病、血管炎症候群、経皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）後の再閉塞・再狭搾、動脈硬化症、血栓症（例えば、急性期脳血栓症、肺塞栓症）（例えば、非特許文献５、非特許文献７を参照）、高血圧、肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓塞栓性肺高血圧症などの肺高血圧症（例えば、非特許文献８、非特許文献９）、虚血性疾患（例えば、脳梗塞、心筋梗塞（例えば、非特許文献１０を参照））、狭心症（例えば、安定狭心症、不安定狭心症）（例えば、非特許文献１１を参照）、糸球体腎炎（例えば、非特許文献１２を参照）、糖尿病性腎症（例えば、非特許文献１を参照）、慢性腎不全（例えば、特許文献４を参照）、アレルギー、気管支喘息（例えば、非特許文献１３を参照）、潰瘍、蕩瘡（床ずれ）、アテレクトミー及びステント留置などの冠動脈インターベンション後の再狭窄、透析による血小板減少、臓器又は組織の線維化が関与する疾患［例えば、腎臓疾患（例えば、尿細管間質性腎炎）（例えば、特許文献３を参照）、呼吸器疾患（例えば、間質性肺炎（肺線維症）（例えば、特許文献３を参照）、慢性閉塞性肺疾患（例えば、非特許文献１４を参照）等）、消化器疾患（例えば、肝硬変、ウイルス性肝炎、慢性膵炎、スキルス胃癌）、心血管疾患（例えば、心筋線維症）、骨・関節疾患（例えば、骨髄線維症、関節リウマチ）、皮膚疾患（例えば、手術後の瘢痕、熱傷性瘢痕、ケロイド、肥厚性瘢痕）、産科疾患（例えば、子宮筋腫）、泌尿器疾患（例えば、前立腺肥大症）、その他の疾患（例えば、アルツハイマー病、硬化症腹膜炎、Ｉ型糖尿病、手術後臓器癒着）］、勃起不全（例えば、糖尿病性勃起不全、心因性勃起不全、精神病性勃起不全、慢性腎不全による勃起不全、前立腺摘出のための骨盤内手術後の勃起不全、加齢や動脈硬化に伴う血管性勃起不全）（例えば、特許文献７を参照）、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸結核、虚血性大腸炎、ベーチェット病に伴う腸潰瘍）（例えば、特許文献５を参照）、胃炎、胃潰瘍、虚血性眼疾患（例えば、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症）、突発性難聴、無血管性骨壊死、非ステロイド性抗炎症剤（ＮＳＡＩＤｓ）（例えば、ジクロフェナック、メロキシカム、オキ

サプロジン、ナブメトン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、セレコキシブ）投与に伴う腸管傷害（例えば、十二指腸、小腸、大腸で発症する傷害であれば特に制限されないが、例えば、十二指腸、小腸、大腸に生じるびらん等の粘膜傷害や潰瘍）（例えば、特許文献８を参照）、脊柱管狭窄症（例えば、頚部脊柱管狭窄症、胸部脊柱管狭窄症、腰部脊柱管狭窄症、広範脊柱管狭窄症、仙骨狭窄症）に伴う症状（例えば、麻痺、知覚鈍麻、疼痛、しびれ、歩行能力の低下）（例えば、特許文献６を参照）の予防剤又は治療剤として有用である。また、本発明の固形製剤は、遺伝子治療又は自己骨髄細胞移植などの血管新生療法の促進剤、末梢血管再建術又は血管新生療法における血管形成促進剤としても有用である。

実施例

[0033] 以下に、比較例、実施例、および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明をこれに限定するものではない。

本発明に使用する化合物（Ｉ）は、上記Ｉ型結晶を使用した。

実施例、比較例で特に記載のない場合は以下の添加剤を使用した。トウモロコシデンプンは日食コーンスターチＷ（日本食品化工株式会社）を使用した。結晶セルロースはセオラスＰＨ－１０１（旭化成ケミカルズ株式会社）を使用した。ヒドロキシプロピルセルロースはＨＰＣ－ＳＳＬ（日本曹達株式会社）を使用した。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースはＬＨ－１１（信越化学工業株式会社）を使用した。ステアリン酸マグネシウムはステアリン酸マグネシウム植物性（特製）（太平化学産業株式会社）を使用した。精製白糖はＴ．Ｔ．Ｇ．Ｈグラニュー（東洋精糖株式会社）を使用した。黄色三二酸化鉄は黄色三二酸化鉄（癸巳化成株式会社）を使用した。酸化チタンはタイペークＡ－１００（石原産業株式会社）を使用した。プロピレングリコールはプロピレングリコール（旭硝子株式会社）を使用した。

[0034]（実施例１）Ｄ－マンニトールの種類と安定性

（１）錠剤の調製

化合物（Ｉ）と各種Ｄ－マンニトール、トウモロコシデンプン、低置換度ヒ

ドロキシプロピルセルロースを所定量、流動層造粒乾燥機（ＭＰ－０１、株式会社パウレック）に入れ、混合しながら５％ヒドロキシプロピルセルロース水溶液をスプレー噴霧し、顆粒を調製した。得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを所定量混合し、ロータリー式打錠機（コレクト、株式会社菊水製作所）を用いて、８００ｋｇで打錠し錠剤（直径７ｍｍ、１２０ｍｇ錠）とした。各実施例、比較例で使用したＤ－マンニトールの種類を表１に示す。表１に記載のかさ密度（ｇ／mL）は、タップしない（ゆるみ）状態での粉体試料の質量と粒子間空隙容積の因子を含んだ粉体の体積との比を意味し、予め試料を目開き１０００μｍの篩にて篩過したものを２５ｇ秤りとり、試料を濾斗を介してメスシリンダーに投入したときの容積を測定して算出した。また、表１記載のタップ密度（ｇ／mL）は、粉体試料を入れた容器を機械的にタップすることにより得られるかさ密度であり、具体的には体積の変化が認められなくなるまでタップし、そのときの容積を測定して算出した。

錠剤の成分とその含量については、表２に記載の通りである。

[0035] [表1]

実施例	商品名	メーカー	平均粒子径 (μm)	タップ密度 (g/ml)	かさ密度 (g/ml)
実施例 1-1	マンニット P	三菱商事フードテック株式会社	50	0.86	0.40
実施例 1-2	ペアリトール 25C	ROQUETTE 社	25	0.71	0.36
実施例 1-3	ペアリトール 50C	ROQUETTE 社	50	0.78	0.42
実施例 1-4	ペアリトール 160C	ROQUETTE 社	160	0.78	0.50
実施例 1-5	ノンパレル 108(100)	フロイント産業株式会社	100	0.83	0.64
比較例 1-1	ペアリトール 100SD	ROQUETTE 社	100	0.54	0.45
比較例 1-2	パーテック M200	Merck 社	150	0.60	0.49

[0036]

[表2]

成分名	組成（mg/錠）
化合物（I）	0.2
D-マンニトール（各種）	75.4
トウモロコシデンプン	36
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6
ヒドロキシプロピルセルロース	1.2
ステアリン酸マグネシウム	1.2
合計	120

（２）評価方法と結果

得られた錠剤をプラスチックボトルに入れ、栓をしない状態で、４０℃／７５％ＲＨの開放した条件、および６０℃の開放した条件で、１か月保存した。保存前後の錠剤中の化合物（Ｉ）の類縁物質を、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定し、試験開始時からの類縁物質の増加量を評価した。なお、表中、類縁物質の増加量（％）は、保存前後の製剤中に含まれる化合物（Ｉ）の減少量（ピーク面積）を表す。その結果と使用した各種Ｄ－マンニトールの比表面積を表３に示す。実施例１－１から１－５のいずれの錠剤においても類縁物質の生成量は３％未満であることが示された。これらの実施例で使用したＤ－マンニトールの比表面積は概ね１．０m^2／ｇ以下であり、これらの物性を有するＤ－マンニトールを用いた場合には製剤の安定性が向上することが確認できた。

[0037]

[表3]

	D-マンニトール	類縁物質増加量（%）		比表面積 (m^2/g)
		40℃ / 75% RH	60 ℃	
実施例 1-1	マンニット P	1.21	1.87	0.37
実施例 1-2	ペアリトール 25C	1.51	2.91	0.59
実施例 1-3	ペアリトール 50C	1.63	2.92	0.42
実施例 1-4	ペアリトール 160C	1.38	2.22	0.28
実施例 1-5	ノンパレル 108 (100)	1.57	2.88	0.61
比較例 1-1	ペアリトール 100SD	2.29	3.19	1.56
比較例 1-2	パーテック M200	3.06	5.01	3.32

[0038] （実施例２）Ｄ－マンニトールと他の賦形剤を配合した場合の安定性

（１）錠剤の調製

化合物（Ｉ）とＤ－マンニトール（マンニットＰ、三菱商事フードテック株式会社）、トウモロコシデンプン、結晶セルロースの所定量を流動層造粒乾燥機（ＭＰ－０１、株式会社パウレック）に入れ、混合しながら１０％ヒドロキシプロピルセルロース水溶液をスプレー噴霧し、顆粒を製造した。得られた顆粒に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびステアリン酸マグネシウムを所定量混合し、ロータリー式打錠機（コレクト、株式会社菊水製作所）を用いて１０００ｋｇで打錠し、錠剤（直径８ｍｍ，１９０ｍｇ錠）とした。各成分の含量については、表４に記載の通りである。

[0039]

[表4]

成分名	組成（mg/錠）		
	実施例2-1	実施例2-2	実施例2-3
化合物（I）	0.2	0.2	0.2
D-マンニトール（マンニットP）	173.4	138.72	138.72
トウモロコシデンプン	—	34.68	—
結晶セルロース	—	—	34.68
ヒドロキシプロピルセルロース	5	5	5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	9.5	9.5	9.5
ステアリン酸マグネシウム	1.9	1.9	1.9
合計	190	190	190

[0040] （２）評価方法と結果

（１）で調製した錠剤を、プラスチックボトルに乾燥剤（ドライヤーンタブレットＰＷ２０１０、山仁薬品株式会社）とともに入れて密栓し、４０℃／７５％ＲＨの条件（加速試験）で６か月保存した。また、錠剤を、プラスチックボトルに入れ、栓をしない状態で、４０℃／７５％ＲＨの条件、および６０℃の条件で、１か月保存した。保存前後の錠剤中の化合物（Ｉ）の含量を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定し、試験開始時に対する化合物（Ｉ）の残存率を評価した。

その結果を表５に示す。賦形剤としてＤ－マンニトールのみ用いた場合（実施例２－１）のみでなく、トウモロコシデンプン（実施例２－２）や結晶セルロース（実施例２－３）を、Ｄ－マンニトールと配合させた場合においても高い残存率を示した。

[0041]

[表5]

	化合物（I）の残存率（%）		
	40 °C / 75% RH 密栓 6 か月	40 °C / 75% RH 開放 1 か月	60 °C 開放 1 か月
実施例 2-1	97.8	97.4	97.5
実施例 2-2	96.9	98.7	98.1
実施例 2-3	97.0	98.1	97.0

[0042]（実施例３）顆粒剤の安定性

（１）顆粒剤の調製

実施例３－１

所定量の化合物（Ｉ）とＤ－マンニトール（マンニットＰ、三菱商事フードテック株式会社）、トウモロコシデンプン、精製白糖（サンプルミル（ＡＰ－Ｓ、ホソカワミクロン株式会社、スクリーン径３ｍｍ）で粉砕したもの）を流動層造粒乾燥機（ＭＰ－０１、株式会社パウレック）に入れ、混合しながら１０％ヒドロキシプロピルセルロース水溶液をスプレー噴霧し、顆粒を製造した。

実施例３－２

所定量の化合物（Ｉ）とＤ－マンニトール（マンニットＰ、三菱商事フードテック株式会社）、トウモロコシデンプン、を流動層造粒乾燥機（ＭＰ－０１、株式会社パウレック）に入れて混合しながら、所定量の黄色三二酸化鉄を分散させた１０％ヒドロキシプロピルセルロース水溶液をスプレー噴霧し、顆粒を製造した。

顆粒剤の成分とその含量については、表６に記載の通りである。

[0043]

[表6]

成分名	組成（mg/錠）	
	実施例 3-1	実施例 3-2
化合物（I）	0.1	0.1
トウモロコシデンプン	9.9	9.9
D-マンニトール（マンニットP）	475	950
精製白糖	475	—
ヒドロキシプロピルセルロース	40	40
黄色三二酸化鉄	—	1
合計	1000	1001

（２）評価方法と結果

得られた顆粒剤を乾燥剤（ドライヤーンタブレットＰＷ２０１０、山仁薬品株式会社）とともにプラスチックボトルに入れて密栓し、４０℃／７５％ＲＨの条件（加速試験）で２か月、または開放した状態で１か月保存した。保存前後の顆粒剤中の化合物（Ｉ）の含量を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定し、試験開始時に対する化合物（Ｉ）の残存率（％）を評価した。その結果を表７に示す。その結果、顆粒剤とした場合にも高い安定性を確保することがわかった。

[0044] [表7]

	化合物（I）の残存率（%）	
	40 °C 75% RH 密栓 2 か月	40 °C 75% RH 開放 1 か月
実施例 3-1	100.7	99.1
実施例 3-2	（測定せず）	98.2

産業上の利用可能性

[0045] 本発明によれば、化合物（Ｉ）の安定化された固形製剤、すなわち、製剤としての保存安定性が改善され、有効成分の分解による含量の低下、および

有効成分の分解物（類縁物質）の生成および増加が抑制された固形製剤を提供することができる。