

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7276760号

(P7276760)

(45)発行日 令和5年5月18日(2023.5.18)

(24)登録日 令和5年5月10日(2023.5.10)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/197 (2006.01)

A 6 1 K 31/197

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

請求項の数 10 (全11頁)

(21)出願番号 特願2016-238698(P2016-238698)

(22)出願日 平成28年12月8日(2016.12.8)

(65)公開番号 特開2018-95567(P2018-95567A)

(43)公開日 平成30年6月21日(2018.6.21)

審査請求日 令和1年12月6日(2019.12.6)

審判番号 不服2021-8352(P2021-8352/J1)

審判請求日 令和3年6月25日(2021.6.25)

(73)特許権者 000228590

日本ケミファ株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

(74)代理人 100124822

弁理士 千草 新一

(74)代理人 100214477

弁理士 砂原 一公

(72)発明者 谷河 佑城

埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミ

ファ株式会社創薬研究所内

(72)発明者 井出 政志

埼玉県三郷市彦川戸1戸1-2-2 日本

ケミファ株式会社創薬研究所内

(72)発明者 柳本 剛

埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 4 - アミノ - 3 - ブタン酸類縁体含有固形製剤

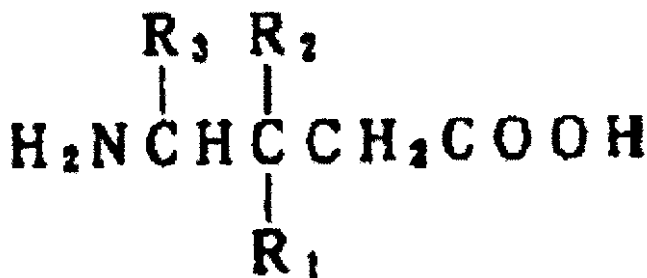
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記医薬組成物を含有し、下記工程1～工程6を用いて製造された錠剤である固形製剤。

次の一般式(Ⅰ)：

【化1】



(Ⅰ)

(式中、 R_1 は炭素原子3～6個の分枝状アルキル基であり、 R_2 は水素原子またはメチル基であるか、または R_1 と R_2 が結合して5又は6員環の環状飽和炭化水素基を示し、 R_3 は水素原子またはメチル基である。)

で表される化合物、ジアステレオマー、もしくはエナンチオマーまたはその医薬的に許容される塩、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤及びビョ糖脂肪酸エステルを含む医薬組成物(ただし、プロピレングリコールを含む医薬組成物を除く。)。

(工程 1：練合工程)

一般式 (I) で表される化合物、ジアステレオマー、もしくはエナンチオマーまたはその医薬的に許容される塩、賦形剤、結合剤を混合する。次いで、ショ糖脂肪酸エステルを水に溶解させた水溶液、あるいは水に分散させた液を加えて造粒する。

(工程 2：整粒工程)

第 1 工程で製造した造粒品を篩過して整粒する。

(工程 3：乾燥工程)

第 2 工程で製造した整粒品を乾燥する。

(工程 4：整粒工程)

第 3 工程で製造した乾燥品を篩過して整粒する。

10

(工程 5：混合工程)

第 4 工程で製造した整粒品に、賦形剤、結合剤及び崩壊剤を入れ、混合する。その後、滑沢剤を入れ混合する。

(工程 6：打錠工程)

第 5 工程で製造した顆粒を、打錠機を用い打錠する。

【請求項 2】

崩壊剤が結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース（カルメロース）、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチ、デンプン、部分 化デンプン、又はデンプングリコール酸ナトリウムである、請求項 1 に記載の固形製剤。

20

【請求項 3】

崩壊剤が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、クロスポビドンである、請求項 1 に記載の固形製剤。

【請求項 4】

崩壊剤がクロスポビドンである、請求項 1 に記載の固形製剤。

【請求項 5】

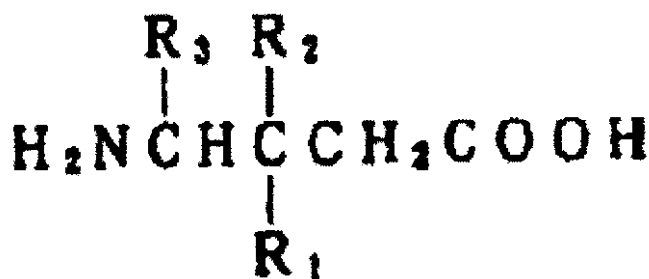
崩壊剤が低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項 1 に記載の固形製剤。

【請求項 6】

下記医薬組成物を含有し、下記工程 1～工程 6 を用いて製造された錠剤である固形製剤。

次の一般式 (I)：

30

【化 2】**(I)**

40

(式中、 R_1 は炭素原子 3～6 個の分枝状アルキル基であり、 R_2 は水素原子またはメチル基であるか、または R_1 と R_2 が結合して 5 又は 6 員環の環状飽和炭化水素基を示し、 R_3 は水素原子またはメチル基である。)

で表される化合物、ジアステレオマー、もしくはエナンチオマーまたはその医薬的に許容される塩、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、D-マンニトール、結晶セルロース、及びショ糖脂肪酸エステルを含む医薬組成物（ただし、プロピレングリコールを含む医薬組成物を除く。）。)

(工程 1：練合工程)

一般式 (I) で表される化合物、ジアステレオマー、もしくはエナンチオマーまたはその医薬的に許容される塩、結晶セルロース、結合剤を混合する。次いで、ショ糖脂肪酸エ

50

ステルを水に溶解させた水溶液、あるいは水に分散させた液を加えて造粒する。

(工程 2：整粒工程)

第 1 工程で製造した造粒品を篩過して整粒する。

(工程 3：乾燥工程)

第 2 工程で製造した整粒品を乾燥する。

(工程 4：整粒工程)

第 3 工程で製造した乾燥品を篩過して整粒する。

(工程 5：混合工程)

第 4 工程で製造した整粒品に、D - マンニトール、結晶セルロース、結合剤及び崩壊剤を入れ、混合する。その後、滑沢剤を入れ混合する。

10

(工程 6：打錠工程)

第 5 工程で製造した顆粒を、打錠機を用い打錠する。

【請求項 7】

一般式 (I) の化合物がガバペンチン又はプレガバリンである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 8】

ショ糖脂肪酸エステルが一般式 (I) で表される化合物に対して 5 ~ 25 重量% 含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

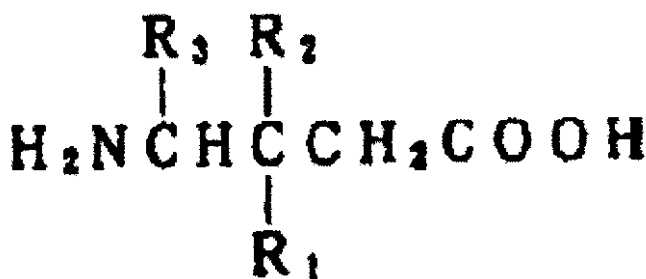
【請求項 9】

下記医薬組成物を含有し、下記工程 1 ~ 工程 6 を用いて製造された錠剤である固形製剤。

20

次の一般式 (I)：

【化 3】



30

(I)

(式中、R₁は炭素原子 3 ~ 6 個の分枝状アルキル基であり、R₂は水素原子またはメチル基であるか、または R₁と R₂が結合して 5 又は 6 員環の環状飽和炭化水素基を示し、R₃は水素原子またはメチル基である。)

で表される化合物、ジアステレオマー、もしくはエナンチオマーまたはその医薬的に許容される塩、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤としてショ糖脂肪酸エステルを含む医薬組成物（ただし、プロピレングリコールを含む医薬組成物を除く。）。

(工程 1：練合工程)

一般式 (I) で表される化合物、ジアステレオマー、もしくはエナンチオマーまたはその医薬的に許容される塩、賦形剤、結合剤を混合する。次いで、安定化剤としてショ糖脂肪酸エステルを水に溶解させた水溶液、あるいは水に分散させた液を加えて造粒する。

40

(工程 2：整粒工程)

第 1 工程で製造した造粒品を篩過して整粒する。

(工程 3：乾燥工程)

第 2 工程で製造した整粒品を乾燥する。

(工程 4：整粒工程)

第 3 工程で製造した乾燥品を篩過して整粒する。

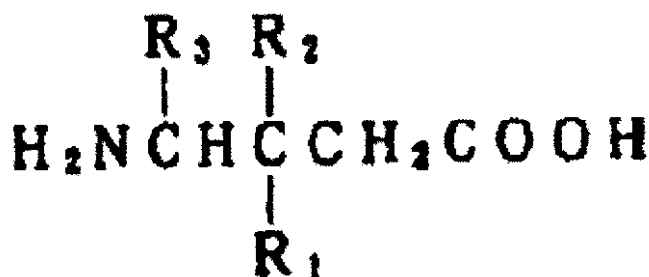
(工程 5：混合工程)

第 4 工程で製造した整粒品に、賦形剤、結合剤及び崩壊剤を入れ、混合する。その後、滑沢剤を入れ混合する。

50

(工程 6 : 打錠工程)第 5 工程で製造した顆粒を、打錠機を用い打錠する。【請求項 10】下記医薬組成物を含有し、下記工程 1 ～ 工程 6 を用いて製造された錠剤である固形製剤。

次の一般式 (I) :

【化 4】

10

(I)

(式中、 R_1 は炭素原子 3 ～ 6 個の分枝状アルキル基であり、 R_2 は水素原子またはメチル基であるか、または R_1 と R_2 が結合して 5 又は 6 員環の環状飽和炭化水素基を示し、 R_3 は水素原子またはメチル基である。)

で表される化合物、ジアステレオマー、もしくはエナンチオマーまたはその医薬的に許容される塩、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、D - マンニトール、結晶セルロース、安定化剤としてシヨ糖脂肪酸エステルを含む医薬組成物 (ただし、プロピレングリコールを含む医薬組成物を除く。) 。

20

(工程 1 : 練合工程)

一般式 (I) で表される化合物、ジアステレオマー、もしくはエナンチオマーまたはその医薬的に許容される塩、結晶セルロース、結合剤を混合する。次いで、安定化剤としてシヨ糖脂肪酸エステルを水に溶解させた水溶液、あるいは水に分散させた液を加えて造粒する。

(工程 2 : 整粒工程)第 1 工程で製造した造粒品を篩過して整粒する。(工程 3 : 乾燥工程)第 2 工程で製造した整粒品を乾燥する。(工程 4 : 整粒工程)第 3 工程で製造した乾燥品を篩過して整粒する。(工程 5 : 混合工程)

第 4 工程で製造した整粒品に、D - マンニトール、結晶セルロース、結合剤及び崩壊剤を入れ、混合する。その後、滑沢剤を入れ混合する。

(工程 6 : 打錠工程)第 5 工程で製造した顆粒を、打錠機を用い打錠する。【発明の詳細な説明】【技術分野】

40

【0001】

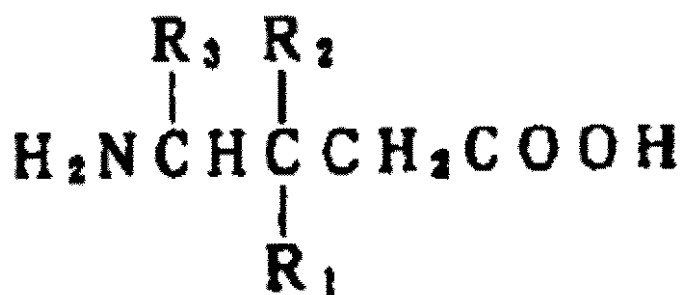
本発明は、4 - アミノ - 3 - ブタン酸類縁体を含有する練合物、造粒物及びこれらを含有する固形製剤において、薬物の安定性が維持され、かつ打錠障害の抑制された固形製剤に関する。

【背景技術】【0002】

下記の一般式で示される - アミノ酪酸 (GABA) の類縁体には、神経因性疾患における疼痛や不快感の治療に有効であることが知られており、これらの類縁体のうち、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不安薬や、カルシウムチャネル 2 リガンドであるプレガバリン、ガバペンチン等の抗てんかん薬が神経障害性疼痛の治療薬として使用されている。

50

【化 1】



10

(式中、 R_1 は炭素原子 1 ～ 6 個の直鎖状または分枝状アルキル基であり、 R_2 は水素原子またはメチル基であるか、または R_1 と R_2 が結合して 5 又は 6 員環の環状飽和炭化水素基を示し、 R_3 は水素原子、メチル基またはカルボキシル基である) で表される化合物、ジアステレオマー、もしくはエナンチオマーまたはその医薬的に許容される塩

【0003】

プレガバリン、ガバペンチン等は医薬品として有用であるが、一方、医薬品製剤の一形態である錠剤化において、圧縮成型性および流動性等の問題があった。より具体的には、これらの薬剤の圧縮成型時に薬学的に通常用いることができる助剤を配合するが、これらの助剤は - アミノ酪酸類縁体の分子内に存在するアミノ基とカルボキシル基との間の脱水環化反応を促進しもとの化合物と異なるラクタム体を形成させるため、薬物が本来有する

20

薬効を十分に発揮できないことになる。この脱水環化反応は、圧縮成型時において圧力をかけることによりさらに加速され、またこれらの薬物において助剤により誘発される脱水環化反応は、製剤調製時における水等の使用により加速されることが知られている。

また、薬物の安定性の他、固形製剤の製造のため打錠工程に供すると、バインディング等の打錠障害が発生するという問題を発見した。

【0004】

例えば特許文献 1 には、プレガバリン、ガバペンチン等の - アミノ酪酸類縁体が - アミノ酸の添加により安定化された製剤について開示されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】特開 2000 - 34226 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、プレガバリン、ガバペンチン等の - アミノ酪酸類縁体を含有する安定な医薬組成物及び当該組成物を含有する練合物又は造粒物、さらにこれらを含有する固形製剤を提供することを目的とする。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、プレガバリン、ガバペンチン等の - アミノ酪酸類縁体を含有する練合物、造粒物及び固形製剤における安定性について種々検討を行った結果、糖アルコールを配合することにより、これらの類縁体の安定性が改善されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち本発明は、プレガバリン、ガバペンチン等の - アミノ酪酸類縁体及び糖アルコールを含む安定な医薬組成物を提供するものである。

また本発明は、前記医薬組成物を含有する練合物又は造粒物を提供するものである。

50

また本発明は、前記練合物又は造粒物を含有する固形製剤を提供するものである。

【発明の効果】

【0009】

本発明のプレガバリン、ガバペンチン等の - アミノ酪酸類縁体及び糖アルコールを含む医薬組成物は、これらを含有する練合物、造粒物及び固形製剤への適用が可能であり、医薬品に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下、本発明について更に詳細に説明する。

本発明の医薬組成物に用いられる糖アルコールは、アルドースやケトースのカルボニル基が還元され生成する糖の一種であるが、例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、エリスリトール、D-トレイトール、L-トレイトール、D-アラビニトール、L-アラビニトール、D-イジトール、ガラクトール、ボレミトール、ペルセイトール、D-エリトロ-D-ガラクトオクチトール、イノシトール、クエルシトール、グリセリン、及び脂肪酸とのエステル等が挙げられるが、例えば室温で固体状態のものが好ましく、このような糖アルコールにおいては、好ましくはD-ソルビトール、エリスリトール、グリセリン、脂肪酸とのエステルが挙げられ、特に好ましくはD-ソルビトール、エリスリトールが挙げられる。これらの糖アルコールは - アミノ酪酸類縁体に対し1%～50%、好ましくは1%～30%、より好ましくは5%～25%配合することができる。

【0011】

本発明で用いられる滑沢剤は、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、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、ポリエチレングリコール、軽質無水ケイ酸、硬化油、グリセリン脂肪酸エステル、タルク等が挙げられる。好ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、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であり、より好ましくはステアリン酸カルシウムである。これらは単独であってもよいし、2種以上の混合物であってもよく、好ましくは錠剤中0.1～5質量%、より好ましくは0.1～2質量%、さらに好ましくは0.5～2質量%配合することができる。

【0012】

本発明の医薬組成物、練合物、造粒物及び固形製剤には、必要により結合剤、崩壊剤、賦形剤等の製剤化における助剤、矯味剤、着色剤、香料等を適宜組み合わせて必要量配合することができる。

【0013】

本発明で用いることができる結合剤としては、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、部分けん化ポリビニルアルコール、プルラン、部分 化デンプン、デキストリン、キタンサンガム、アラビアゴム末等が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドンである。これらは単独であってもよいし、2種以上の混合物であってもよい。

【0014】

本発明で用いることができる崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース（カルメロース）、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルスターチ、デンプン、部分 化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム等が挙げられ、好ましくは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、クロスボビドンであり、さらに好ましくはクロスボビドンである。さらに本発明に用いられるクロスボビドンとしては、ポリプラスドン（登録商標）XL、ポリプラスドン（登録商標）XL-10、ポリプラスドン（登録商標）INF-10（以上、Ashland社製）、コリドン（登録商標）CL、コリドン（登録商標）CL-F、コリドン（登録

10

20

30

40

50

商標)CL-SF、コリドン(登録商標)CL-M等が挙げられ、好ましくはコリドンCL、コリドンCL-F、コリドンCL-SF、コリドンCL-M(以上、BASFジャパン社製)であり、特に好ましくはコリドンCL-Fである。用いられる崩壊剤の配合量は、核粒子中5~30質量%が好ましく、さらに好ましくは5~15質量%である。また、錠剤に配合する場合には、打錠用顆粒中1~10質量%が好ましく、さらに好ましくは2~6質量%である。

【0015】

本発明で用いることができる賦形剤は、練合物、造粒物及び後末に配合することができ、例えば結晶セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度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(ヒプロメロース等)等のセルロース類、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、部分化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチなどのデンプン類、ブドウ糖、乳糖、白糖、精製白糖、粉糖、トレハロース、デキストラン、デキストリンなどの糖類、(D-マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトールなどの糖アルコール類、グリセリン脂肪酸エステル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、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、リン酸水素カルシウム水和物、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩が挙げられ、好ましくは結晶セルロースが挙げられる。該賦形剤の含有量は、練合物又は造粒物中1~50質量%が好ましく、さらに好ましくは10~40質量%である。また、打錠用顆粒中に配合する場合には、10~80質量%が好ましく、さらに好ましくは30~70質量%である。

【0016】

本発明で用いることができる矯味剤としては、糖アルコール、アスパルテーム、ステビア、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、ソーマチン、アセスルファムカリウム、スクラロース等が挙げられる。これらは単独であってもよいし、2種以上の混合物であってもよい。

【0017】

本発明で用いることができる着色剤としては、食用青色1号、食用青色2号、食用黄色4号、食用黄色5号、食用赤色2号、食用赤色3号、食用赤色102号、食用青色1号アルミニウムレーキ、食用青色2号アルミニウムレーキ、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用黄色5号アルミニウムレーキ、食用赤色2号アルミニウムレーキ、食用赤色3号アルミニウムレーキ、食用赤色102号アルミニウムレーキ、三酸化鉄(赤色)、酸化チタン、黄色三酸化鉄、オレンジエッセンス、カラメル、タルク、緑茶末等が挙げられる。これらは単独であってもよいし、2種以上の混合物であってもよい。

【0018】

本発明で用いることができる香料としては、ミント、レモン香料、オレンジコートン、パイナップルフレーバー、1-メントール、ブラックティーミクロン等が挙げられる。これらは単独であってもよいし、2種以上の混合物であってもよい。

【0019】

本発明の医薬組成物は、
- アミノ酪酸類縁体及び糖アルコールを含むものであるが、例えば
- アミノ酪酸類縁体、糖アルコール、結合剤を乳鉢や攪拌・混合機能を有する機器(例えば、転動流動層造粒機等)で攪拌・混合することにより得ることができる。また本医薬組成物には、
- アミノ酪酸類縁体を糖アルコールでコーティングしたものも含まれる。コーティングは一般公知の方法により行われ、例えば精製水に糖アルコール及びセルロース誘導体を溶解してコーティング液を調製し、
- アミノ酪酸類縁体を転動流動層造粒機に投入後、コーティング液を噴霧し、乾燥させることにより得ることができる

【0020】

本発明の練合物は、
- アミノ酪酸類縁体、糖アルコール及び必要に応じて製剤化における助剤を含むものであり、一般公知の方法により製造することができるが、例えば
- アミノ酪酸類縁体と糖アルコール及び助剤を含む粉体混合物と水やエタノール及びその混液等の溶媒の存在下、品川式練合機、攪拌造粒機等により練合することで製造することがで

10

20

30

40

50

きる。

【 0 0 2 1 】

本発明の造粒物は、 - アミノ酪酸類縁体、糖アルコール及び必要に応じて製剤化における助剤を含むものであり、流動層造粒法、高速攪拌造粒法及び熔融造粒法等の一般公知の方法により製造することができるが、好ましくは流動層造粒法及び高速攪拌造粒法であり、流動層造粒機、高速攪拌造粒機等を用いて、 - アミノ酪酸類縁体と糖アルコール及び助剤を含む粉体混合物に、溶媒（例えば、水、エタノール、エタノール／水混液）を、あるいは - アミノ酪酸類縁体と糖アルコールの粉体混合物に、必要に応じ製剤化に用いられる助剤を含む水溶液もしくは水性分散液を、例えば噴霧等の手段により添加しつつ、造粒後、得られた造粒物を乾燥することにより、その後の圧縮成形に適した、所望の顆粒を得ることができる。また、前記練合物を用いる場合には、前押し出し式造粒機、ディスクペレッター式造粒機、リングダイ式造粒機、バスケット式造粒機、オシレーティング式造粒機、シリンダー式造粒機等の造粒機を用いて造粒物を得ることができる。

10

【 0 0 2 2 】

本発明における固形製剤は、前記練合物、造粒物を含むものであり、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤等を挙げることができるが、本発明は打錠障害の抑制効果をも有することから、特に固形製剤が錠剤の場合が好ましい。またこれらの固形製剤は、必要に応じてコーティングを施すことができる。

【 0 0 2 3 】

本発明の練合物、造粒物及び固形製剤の製造は、例えば以下の工程により行うことができる。

20

（工程 1：練合工程）

プレガバリン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースを乳鉢にて混合する。次いで、安定化剤を水に溶解させた水溶液、あるいは水に分散させた液 20 g を加えて造粒する。

（工程 2：整粒工程）

第 1 工程で製造した造粒品を 16 M で篩過する。

（工程 3：乾燥工程）

第 2 工程で製造した整粒品を箱型乾燥機に入れ、給気温度 50 で 18 時間以上乾燥を行う。

30

（工程 4：整粒工程）

第 3 工程で製造した乾燥品を 16 M で篩過する。

（工程 5：混合工程）

第 4 工程で製造した整粒品に、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを入れ、混合する。その後ステアリン酸カルシウムを入れ混合する。

（工程 6：打錠工程）

第 5 工程で製造した顆粒を、ロータリー打錠機を用い打錠する。

【実施例】

【 0 0 2 4 】

以下に実施例、比較例および試験例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

40

【 0 0 2 5 】

（実施例 1 - 1）～（実施例 1 - 4）及び（比較例 1 - 1）～（比較例 1 - 2）

表 1 記載の（実施例 1 - 1）～（実施例 1 - 4）及び（比較例 1 - 1）～（比較例 1 - 2）の配合を基に、工程 1～工程 6 に従い、それぞれ 1 錠あたり質量が 100 mg、直径 6.5 mm、錠厚約 3 mm、硬度 30～50 N 程度の錠剤を得た。

【表 1】

25mg錠	実施例1-1	実施例1-2	実施例1-3	実施例1-4	比較例1-1	比較例1-2
プレガバリン	50 (g)	50 (g)	50 (g)	50 (g)	50 (g)	50 (g)
賦形剤	結晶セルロース セオラス UF702 32 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 32 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 32 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 32 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 32 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 32 (g)
安定化剤	グリセリン 10 (g)	シヨ糖脂脂肪酸エステル 10 (g)	D-ソルビトール 10 (g)	エリスリトール 10 (g)	ステアリン酸 10 (g)	デキストリン 10 (g)
結合剤	HPC-SSL-SFP 3 (g)	HPC-SSL-SFP 3 (g)	HPC-SSL-SFP 3 (g)	HPC-SSL-SFP 3 (g)	HPC-SSL-SFP 3 (g)	HPC-SSL-SFP 3 (g)
賦形剤	D-マンニトール グラニュートールR 73 (g)	D-マンニトール グラニュートールR 73 (g)	D-マンニトール グラニュートールR 73 (g)	D-マンニトール グラニュートールR 73 (g)	D-マンニトール グラニュートールR 73 (g)	D-マンニトール グラニュートールR 73 (g)
賦形剤	結晶セルロース セオラス UF702 16 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 16 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 16 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 16 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 16 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 16 (g)
結合剤	HPC-SSL-SFP 4 (g)	HPC-SSL-SFP 4 (g)	HPC-SSL-SFP 4 (g)	HPC-SSL-SFP 4 (g)	HPC-SSL-SFP 4 (g)	HPC-SSL-SFP 4 (g)
崩壊剤	L-HPC NBD-021 10 (g)	L-HPC NBD-021 10 (g)	L-HPC NBD-021 10 (g)	L-HPC NBD-021 10 (g)	L-HPC NBD-021 10 (g)	L-HPC NBD-021 10 (g)
滑沢剤	ステアリン酸 カルシウム 2 (g)	ステアリン酸 カルシウム 2 (g)	ステアリン酸 カルシウム 2 (g)	ステアリン酸 カルシウム 2 (g)	ステアリン酸 カルシウム 2 (g)	ステアリン酸 カルシウム 2 (g)

HPC:ヒドロキシプロピルセルロース

L-HPC:低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

【0026】

(実施例2-1)～(実施例2-4)及び(比較例2)

表2記載の(実施例2-1)～(実施例2-4)及び(比較例2)の配合を基に、工程1～工程6に従い、1錠あたり質量が360mg、直径10mm、錠厚約5mm、硬度60～70N程度の錠剤を得た。

【表 2】

150mg錠	実施例2-1	実施例2-2	実施例2-3	実施例2-4	比較例2
プレガバリン	90 (g)	90 (g)	90 (g)	90 (g)	90 (g)
賦形剤	結晶セルロース セオラス UF702 47.9 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 47.9 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 47.9 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 47.9 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 47.9 (g)
安定化剤	グリセリン 11.4 (g)	シヨ糖脂脂肪酸エステル 11.4 (g)	D-ソルビトール 11.4 (g)	エリスリトール 11.4 (g)	
結合剤	HPC-SL 9.1 (g)	HPC-SL 9.1 (g)	HPC-SL 9.1 (g)	HPC-SL 9.1 (g)	HPC-SL 9.1 (g)
賦形剤	D-マンニトール グラニュートールR 31.7 (g)	D-マンニトール グラニュートールR 31.7 (g)	D-マンニトール グラニュートールR 31.7 (g)	D-マンニトール グラニュートールR 31.7 (g)	D-マンニトール グラニュートールR 43.1 (g)
賦形剤	結晶セルロース セオラス UF702 13 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 13 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 13 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 13 (g)	結晶セルロース セオラス UF702 13 (g)
崩壊剤	L-HPC NBD-021 10.8 (g)	L-HPC NBD-021 10.8 (g)	L-HPC NBD-021 10.8 (g)	L-HPC NBD-021 10.8 (g)	L-HPC NBD-021 10.8 (g)
滑沢剤	ステアリン酸カルシウム 2.2 (g)	ステアリン酸カルシウム 2.2 (g)	ステアリン酸カルシウム 2.2 (g)	ステアリン酸カルシウム 2.2 (g)	ステアリン酸カルシウム 2.2 (g)

HPC:ヒドロキシプロピルセルロース

L-HPC:低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

【0027】

(試験例1)

(実施例1-1)～(実施例1-4)及び(比較例1-1)～(比較例1-2)の錠剤について、次の表3に示された条件下に保存し、各試料中のラクタム体含量をHPLCで測

定した。

【表 3】

ラクタム体 (%)

	開始時	40℃75%RH 開放	
		1w	3w
実施例1-1	0.00	0.01	0.03
実施例1-2	0.01	0.01	0.03
実施例1-3	0.00	0.02	0.03
実施例1-4	0.01	0.02	0.04
比較例1-1	0.01	0.03	0.08
比較例1-2	0.01	0.02	0.05

10

(実施例1-1)～(実施例1-4)は(比較例1-1)～(比較例1-2)と比べラクタム体の生成が抑制された。

【0028】

(試験例2)

(実施例2-3)～(実施例2-4)及び(比較例2)の錠剤について、次の表4に示された条件下に保存し、各試料中のラクタム体含量をHPLCで測定した。また、打錠時抜圧を測定した。

20

【表 4】

ラクタム体 (%) 、打錠時抜圧

	開始時	40℃75%RH、開放 2w	60℃、密閉 3w	打錠時 抜圧
実施例2-3	0.01	0.02	0.25	282N
実施例2-4	0.01	0.01	0.45	247N
比較例2	0.01	0.03	0.47	339N

打錠時抜圧とは、錠剤を臼から出すときに、下杵を押し上げるのに必要な圧力をいい、この値が小さいと錠剤が杵や臼から離れやすいため、打錠障害が起きにくくなる。従って、実施例2-2及び2-3は糖アルコールを含まない比較例2と比べ打錠時抜圧が低いことから、打錠障害が起きにくいものと考えられる。また、ラクタム体の生成量も比較例と比べ抑制された結果が得られた。

30

40

50

フロントページの続き

- ファ株式会社創薬研究所内
- (72)発明者 矢野 真由佳
埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内
- (72)発明者 田坂 由子
埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内
- (72)発明者 湯本 愛子
埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内
- (72)発明者 山崎 一
埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内
- (72)発明者 望月 孝浩
埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内
- (72)発明者 熊谷 英治
埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内
- 合議体
- 審判長 前田 佳与子
- 審判官 田中 耕一郎
- 審判官 刈野 留香
- (56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 3 4 2 2 7 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 2 8 0 3 2 4 (U S , A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
- A61K31/00-33/44
A61K47/00-47/69
A61K9/00-9/72
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / B I O S I S / E M B A S E (S T N)