

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5937593号
(P5937593)

(45) 発行日 平成28年6月22日(2016.6.22)

(24) 登録日 平成28年5月20日(2016.5.20)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/197	(2006.01)
A 61 K 47/04	(2006.01)
A 61 K 9/20	(2006.01)
A 61 K 9/46	(2006.01)
A 61 K 47/10	(2006.01)
	A 61 K 31/197
	A 61 K 47/04
	A 61 K 9/20
	A 61 K 9/46
	A 61 K 47/10

請求項の数 13 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-522132 (P2013-522132)
(86) (22) 出願日	平成23年8月2日(2011.8.2)
(65) 公表番号	特表2013-535477 (P2013-535477A)
(43) 公表日	平成25年9月12日(2013.9.12)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2011/003873
(87) 國際公開番号	W02012/016683
(87) 國際公開日	平成24年2月9日(2012.2.9)
審査請求日	平成26年7月23日(2014.7.23)
(31) 優先権主張番号	10008104.1
(32) 優先日	平成22年8月3日(2010.8.3)
(33) 優先権主張国	歐州特許庁(EP)

(73) 特許権者	509292939 ラシオファルム ゲーエムベーハー ドイツ連邦共和国 89079 ウルム、 グラフ - アルコ - シュトラーセ 3
(74) 代理人	100107766 弁理士 伊東 忠重
(74) 代理人	100070150 弁理士 伊東 忠彦
(74) 代理人	100091214 弁理士 大貫 進介
(72) 発明者	メールガン, ドミニク ドイツ連邦共和国 81379 ミュンヘン, シュメシュトラーセ 11

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】プレガバリンの経口投与剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プレガバリンの変更放出のための経口投与剤形であり、前記経口投与剤形は、膨潤剤、マトリクス形成剤及び炭酸水素ナトリウム又はその代わりに塩化ナトリウムを含むマトリクス内にプレガバリンを含む、経口投与剤形。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の経口投与剤形であり、37で脱イオン水中で10分間膨潤させた後、前記経口投与剤形の容積が、膨潤前の前記投与剤形の容積よりも30%よりは大きくなない、経口投与剤形。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の経口投与剤形であり、前記膨潤剤が、ポリエチレングリコール、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カラギーナン、ペクチン、アルギン酸塩、コロイドマグネシウム・アルミニウム珪酸塩又はこれらの組合せを含む、経口投与剤形。

【請求項 4】

前記ポリエチレングリコールが、非イオノゲン性ポリエチレングリコールである、請求項 3 に記載の経口投与剤形。

【請求項 5】

前記セルロース誘導体が、セルロースエステル又はエーテルである、請求項 3 に記載の経口投与剤形。

10

20

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の経口投与剤形であり、前記マトリクス形成剤が、ポリビニルアセテート、ポリビニルアセテートとポリビニルピロリドンとの混合物、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、セルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ゼラチン、アラビアゴム、カラギーナン、ゼラチン、ガムトラガント、アミロース、マルトデキストリン、多糖類、澱粉、変性澱粉、ペクチン、糖アルコール又はこれらの組合せを含む、経口投与剤形。

【請求項 7】

請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載の経口投与剤形であり、37 の 0.1 M の塩酸中で 30 分間の膨潤後の前記経口投与剤形の寸法が、9 mm 以上である、経口投与剤形。 10

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の経口投与剤形であり、U S P 試験装置 II を用いて、37 の温度で、50 回転 / 分の速度で、pH 1.4 で 900 ml の 0.06 N の HCl を使用して測定された放出挙動が、少なくとも次の条件の一つを満たす、経口投与剤形。

時間 (分)	放出プレガバリン (%)
30	5-20
60	10-25
90	15-30
120	20-40
320	30-60
560	50-80
720	60-90

20

【請求項 9】

一日一回の投与のための、請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の経口投与剤形。

【請求項 10】

請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に記載の経口投与剤形であり、50 から 600 mg のプレガバリンを含む、経口投与剤形。

【請求項 11】

プレガバリンに応答する、疾患又は不安の防止又は治療のための、請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の経口投与剤形。

【請求項 12】

癲癇、神經病理学的疼痛、全般性不安障害及び / 又は線維筋痛症、糖尿病性多発性神經障害に関連する神經病理学的疼痛、帯状疱疹後神經痛、腫瘍、化学療法、三叉神經痛、アルコール乱用、ビタミン B 欠乏、幻痛、ボレリア感染症、複合性局所疼痛症候群、手根管症候群、腰痛および / またはエイズの防止又は予防のための、請求項 1 に記載の経口投与剤形。 40

【請求項 13】

請求項 1 乃至 12 のいずれか一項に記載の経口投与剤形の製造方法であり、前記方法は：

(a) プレガバリン、マトリクス形成剤、膨潤剤及び場合により 1 以上の薬学的に許容し得る炭酸水素ナトリウム及び / 又は塩化ナトリウムを混合し、続いて得られた混合物を圧縮して錠剤にする、又は

40

50

(b) プレガバリン、マトリクス形成剤、膨潤剤及び場合により1以上の薬学的に許容し得る炭酸水素ナトリウム及び/又は塩化ナトリウムを顆粒化して顆粒にし、場合により1以上の薬学的に許容し得る賦形剤を前記顆粒に添加し、続いてそれらを圧縮して錠剤にする、ことを含む方法。

【発明の詳細な説明】

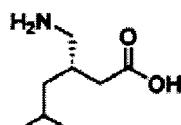
【技術分野】

【0001】

本発明はプレガバリンの、好ましくは、変更放出のための経口投与剤形に関し、かつその製造方法に関する。

【0002】

プレガバリン [INN] のIUPAC名は、(S)-3-(アミノメチル)-5-メチル-ヘキサン酸である。プレガバリンの化学構造は以下の式(1)に示される。



10

20

プレガバリンは、神経経路の制御に関する、生理的に重要な内因性神経伝達物質 - アミノ酪酸 (GABA) の類縁体である。これはカルシウムチャネルの 2 サブユニットへ結合する。プレガバリンの合成及び抗痙攣効果を持つ薬剤としての使用は、欧州特許第 0641330 号に記載されている。

【0003】

プレガバリンは欧州で、現在、癲癇、神経病理学的痛みや全般性不安障害の治療薬として承認されている。神経生理学的痛みの可能な原因のうちでもとりわけ：糖尿病性多発性神経障害、後天性帯状疱疹神経痛、腫瘍、化学療法、三叉神経痛、アルコール乱用、ビタミン B、欠乏、幻痛、ポリエラリア感染症、複合性局所疼痛症候群、手根管症候群、腰痛及びエイズなどである。合衆国では、プレガバリンはまた、線維筋痛の治療のために承認されている。

【0004】

プレガバリンは、中間放出錠剤の形状で Lyrica (R) の商品名で市販されている。標準の治療用量は 150 mg から 600 mg / 日であり、2 回又は 3 回の個別の投与量に分けられている。

【0005】

患者のコンプライアンスを改善し、活性成分の血清濃度をできるだけ一定に維持するためには、一日 1 回の服用が望ましい。

30

40

【0006】

この種類の適切な剤形の開発は、しかし、プレガバリンが全消化管 (GIT) で吸収されることができない、という事実により、より困難なものとなっている。前記活性成分は、腸上部内でのみ吸収される。このことは、前記投与剤から遅延して放出の導入は、大量の活性成分が腸を通過する際に前記吸収領域を通過してしまう結果となることを意味する。従って、前記上部腸 GIT でより長い滞留時間を持ち、その時間の間に十分な時間間隔で連続して活性成分を放出することができる、投与剤形を持つことが望まれる。

【0007】

国際公開第 2007/052125 号明細書には、プレガバリンの制御放出のための胃腸内滞留製剤が提案されている。前記プレガバリンの放出は、ポリビニルアセテートとボ

50

リビニルピロリドンのマトリックス製剤により制御される。胃腸管滞留は、前記胃腸環境内での前記投与剤形のサイズで急速放出により達成され、それにより前記サイズのため、前記製剤はもはや幽門を通過することができない。さらに、前記製剤は、有利には、食事と共に服用することであり、その結果胃内での滞留時間がより長くなることが、開示されている。さらに、前記投与剤形はまた、胃の活性が通常は低減される夜間において特に適するものである。

【0008】

この製剤で使用される物質は、相当程度迅速に膨潤する。このことは、食道内で早期膨潤を起こし、食道を閉鎖する危険が伴われる。さらに、食事摂取及び／又は一日の服用時間とは別に服用できることが望ましい。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】欧州特許第0641330号明細書

【特許文献2】国際公開第2007/052125号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

従って、本発明の課題は、プレガバリンの変更放出のための製剤であって、食道での早期膨潤の危険がないか、又は実質的にほんのわずかな程度の危険のみ持つ製剤を提供することである。本発明のさらなる課題は、低下した胃の活動（即ち食事の後や夜間）には依存しない製剤を提供することである。前記製剤形は、たとえ貯蔵後であっても優れた生物利用可能性を保つべきである。

20

【課題を解決するための手段】

【0011】

前記課題は、本発明の経口投与剤形の基本となる胃内滞留原理により達成される。

【0012】

本発明の1つの課題は、経口投与剤形であり、好ましくはプレガバリンの変更放出のための錠剤であり、

(a) プレガバリンをマトリクス内に含み、前記マトリクスは、

30

(b) 膨潤剤、

(c) マトリクス形成剤及び

(d) 浮力剤又は沈降剤を含む。

【0013】

本発明の投与剤形は、胃内滞在投与剤形を提供するという考え方に基づき、胃内で膨潤するだけでなく、胃内で浮遊するか又は胃内に沈降するかのいずれかである。これらの2つの現象は、前記胃腸管を過度に急速に通過することを防止し、膨潤の程度が過度になることを独立して防止する。

【0014】

浮力剤又は沈降剤の使用は、従って、より弱く膨潤するか又は相當にゆっくりと膨潤する、膨潤剤の使用を可能にし、食道の閉塞の危険を除くか又は少なくとも実質的に低減し得る。

40

【0015】

さらに、前記浮力剤又は沈降剤は少なくとも、食事摂取又は睡眠時の依存性を低減させる。

【0016】

加えて、成分(a)から(d)を含む処方は、優れた崩壊性をもつ錠剤に圧縮することを可能にする。さらに、前記処方は、優れた流動性を示し、圧縮プロセスを改善する。好ましくは、本質的にpH非依存性放出プロファイルが達成され得る。

【0017】

50

前記経口製剤は好ましくは、37で脱イオン水で膨潤10分後に、前記経口投与製剤の容積が、膨潤前の容積に比較して25%よりは大きくなく、好ましくは20%よりも大きくなく、15%よりも大きくなく、又は12.5%よりも大きくない。膨潤前の前記投与製剤の容積は、室温及び通常の圧力下で乾燥状態であり、この点において、前記容積の増加の基準点とする。

【0018】

本種類の経口投与剤形は通常は液体と共に服用し、水が通常は選択されることから、水中での膨潤挙動がこの点で関連する。容積の増加は、しかし例えば、水とは異なるpHを持つジュースや他の液体と共に服用する場合でも前記所定の範囲であることが好ましい。一例として、pH範囲が1から7の塩酸中での容積の増加は、好ましくは、水についての前記数値範囲内であり、また好ましくはpH範囲が10から7の水酸化ナトリウム溶液中でも水についての前記数値範囲内である。10

【0019】

本明細書で「脱イオン水」とは、25での伝導度が $5 \cdot 10^{-6} \text{ S/m}$ 以下の水を意味する。

【0020】

前記経口投与剤形は、膨潤剤を含み、これは好ましくは胃液中で膨潤することができるものである。

【0021】

この点で好ましいのは、37で0.1N塩酸中での膨潤45分後が、膨潤前の投与剤形の容積よりも少なくとも7.5%、好ましくは少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも12.5%又は少なくとも15%である。また好ましくは、37で0.1N塩酸中での膨潤120分後が、膨潤前の投与剤形の容積よりも少なくとも10%、好ましくは少なくとも12.5%、少なくとも15%、少なくとも17.5%又は少なくとも20%である。20

【0022】

前記膨潤容積は、前記胃での膨潤挙動を示す指標である。前記経口投与剤形がより膨潤性であるほど、前記乾燥状態ではより小さい経口投与剤形であり得、これは飲み込み挙動に関して患者には有利なことである。

【0023】

前記最大膨潤容積は、具体的に、前記HCl媒体中での膨潤時間10、20又は60分内には到達されない。30

【0024】

前記浮力剤の目的は、前記経口投与剤形に浮力を与え、それにより前記経口投与剤形は胃液の表面又は胃の上部領域内に浮遊する。これは、例えば、胃液との接触後、前記経口投与剤形は前記胃液よりも低い比重を持つことで達成され得る。前記低比重は、例えば、膨潤挙動により、又は前記投与剤形内及び特に前記マトリクス内で気体を生成させることで達成され得る。

【0025】

浮力剤は、0.1N塩酸中で試験される。2000mL容積のビーカーに入れた、37で1000mLの容積を持つ0.1N塩酸中で、前記経口投与剤形は、底部から上昇し(液体は動かさず、攪拌もなし)、特に好ましくは30分以内、より好ましくは20分以内、より好ましくは10分又は5分又は3分以内に上昇する。40

【0026】

浮力剤は、好ましくは、0.1N塩酸と接触すると、二酸化炭素及び/又は窒素を放出することができる。理想的には、前記浮力剤は、pH0から6.5の範囲で塩酸と接触して二酸化炭素及び/又は窒素を放出することができるように適したものである。

【0027】

気体生成機能に基づく可能な浮力剤は、一般的に、崩壊剤であり、通常気体を発生する発泡剤の分野で適用されているものである。二酸化炭素放出の可能な浮力剤は、特に薬学50

的に許容される炭酸塩及び炭酸水素塩であり、特にアルカリ金属塩であり、かつそれらの混合物である。例は、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カルシウム及び炭酸水素マグネシウムである。炭酸水素ナトリウムは特にこの点で好ましい。

【0028】

他の好ましい浮力剤は、炭酸グリシンナトリウム（即ち炭酸水素ナトリウムとグリシンとの付加化合物）であり、及び炭酸アルギニン（これはアルギニンの対応する付加化合物）である。

【0029】

可能な浮力剤はまた、さらに（追加して）、アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、及びそれらの薬学的に許容される塩、及びそれらの組合せであり得る。 10

【0030】

加えて、前記さらなる浮力剤の適切な組合せが使用され得る。前記組合せの例は、炭酸水素塩／アスコルビン酸、炭酸水素塩／酒石酸、炭酸水素塩／クエン酸、炭酸塩／クエン酸、及び／又は炭酸塩／アスコルビン酸である。

【0031】

浮力剤は通常、前記経口投与剤形の全重量の1から20重量%、好ましくは3から15重量%であり、例えば少なくとも3.5重量%、少なくとも4重量%、少なくとも5重量%、又は少なくとも6重量%及び／又は例えば最大14重量%まで、最大13重量%まで、又は最大10重量%までである。前記浮力剤の量が多過ぎると、前記マトリクスとの接着性を損ない、経口投与剤形の機能を損なう結果となる。 20

【0032】

前記浮力剤の代わりに、沈降剤が使用され得る。この種類の沈降剤は、好ましくは、膨潤した経口投与剤形の挙動を、理想的にはそれが胃の底部に沈降するように作用させるものである。

【0033】

好ましい実施態様では、前記沈降剤は、1.5から8.0の密度、より好ましくは1.8から6.0、さらに好ましくは1.9から5.0、特に好ましくは2.0から4.0、及び特には2.1から3.5 g / cm³ の密度である。好ましくは、前記密度は、20で、Ph. Eur. 7.0、2.9.23により測定される。好ましくは、Microspheristics Accupyc 1340が使用される。さらに、好ましくは、前記沈降剤は、酸との接触で、気体、例えば二酸化炭素や窒素を放出できないものである。さらに、前記沈降剤は、好ましくは、酸性基を含まないものである。 30

【0034】

可能な沈降剤は、例えば、塩化物、硫酸塩、リン酸水素塩、リン酸塩、酸化物などの薬学的に許容される無機塩である。これらの例は、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸バリウム、二酸化チタン、酸化亜鉛又は鉄酸化物粉末である。特に好ましくは、塩化ナトリウムの使用である。沈降剤の組合せがまた使用可能である。好ましくは経口投与剤形は通常、沈降剤を、全重量に対して、1から20重量%、3から15重量%の量であり、例えば少なくとも3.5重量%、少なくとも4重量%、少なくとも5重量%、又は少なくとも6重量%、及び／又は例えば最大14重量%まで、最大13重量%まで、最大10重量%までである。 40

【0035】

浮力剤及び沈降剤を両方含む実施態様も可能であるが、それらがマトリクス内に両方含まれ、異なる時間でそれらの効果を発揮するように含まれる場合でなければ、それほど意味は無い。沈降剤及び浮力剤は通常は、どちらか一方が使用される。

【0036】

マトリクス形成剤は、一般には、マトリクス構造を与え、これにより経口投与剤形を与え、かつ特に、胃内で望ましい滞留時間の間物理的安定性を与えるか、又は前記マトリク 50

ス成分を機械的に一緒に保持するものである。

【0037】

前記膨張剤の主な目的は、胃酸との接触で前記経口投与剤形の容積を増加させることである。

【0038】

実施態様の一例では、前記膨潤剤及びマトリクス形成剤は同じ物質でよく、又は物質の同じ混合物であってよい。言い換えると、1つの物質が両方の機能を与え、それにより膨潤可能なマトリクス成形成剤もある。

【0039】

好ましい実施態様では、しかし、前記膨潤剤及びマトリクス形成剤は、異なる物質でもよく、又は物質の異なる混合物でもよい。従って前記2つの機能は異なる物質で奏されることとなる。これは、例えば、前記マトリクス形成剤が、全くか、又はほとんど膨潤性でない場合である。この点で、前記相違は、例えば化学組成などの前記物質自体に関係し、例えば化学式の表現から分かる場合がある。例えば、前記物質がポリマーの場合は、しかしまた、分子量、密度、溶液の粘度又はクロスリンクの程度などの性質により異なり得る。それらの物質は、それらの化学式又は構造又は物理的性質に関して、明確に区別される物質であることが好ましい。

【0040】

前記マトリクス形成剤は、例えば親水性マトリクス形成剤であり得る。可能なマトリクス形成剤の例は、一般的にはポリマー、オリゴマー及び天然物である。多糖類又はアルギン酸からの物質はマトリクス形成剤として使用され得る。澱粉又はセルロース誘導体の群からの物質がまた、この目的に適切であり得る。前記マトリクス形成剤は、これらの物質の1以上の物質からなることも可能である。これらの例は、：ポリビニルアセテート、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、セルロース及びそのエーテル及びエステル、例えばセルロース粉末、ミクロ結晶性セルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、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、アラビアゴムイ、カラギーナン、ゼラチン、トラガントゴム、アミロース、マルトデキストリン、多糖類、例えばグアガム又はアルギン酸塩、澱粉、変性澱粉、ペクチン、糖アルコール又はこれらの組合せ又はこれらのコポリマーである。ポリビニルアセテートが好ましく、市販されているK o l l i d o n (R)、特に好ましくはK o l l i d o n (R) S Rである。前記製造者によれば、K o l l i d o n (R) S Rには、80%ポリビニルアセテート及び19%ポビドン(ポリビニルピロリドン)及び0.8%ラウリル硫酸ナトリウム及び安定化剤として0.6%シリカが含まれる。

【0041】

しかし、前記マトリクス形成剤は、好ましくは、アクリル酸又はメタアクリル酸誘導体に基づくポリアクリレート又は他のポリマーを含まない。

【0042】

ポリマー性マトリクス形成剤では、重量平均分子量は、好ましくは 1×10^3 から 1×10^7 g/mol、特に好ましくは 2.5×10^3 g/molである。25での前記マトリクス形成剤の2%(重量/重量)水溶液の粘度が、30から10000mPa·sの範囲であり、例えば少なくとも2000から4500mPa·sであることが、好ましい。

【0043】

前記マトリクス形成剤は、好ましくは、前記経口投与剤形の重量に対して5から45重量%、例えば15から40重量%又は20から35重量%の範囲で含まれることが好ましい。

【0044】

膨潤剤は、次の物質の1以上を含み得る：ポリエチレンオキサイド又はポリエチレングリコール、好ましくは非イオノゲン性ポリエチレングリコール；セルロース誘導体、例えばセルロースエステル又はエーテル、例えばヒドロキシアルキルセルロース例えばヒドロ

10

20

30

40

50

キシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース；ポリビニルアルコール；ポリビニルピロリドン；カラギーナン；ペクチン；アルギン酸塩；コロイド状マグネシウム／アルミニウム珪酸塩である。

【0045】

非イオノゲン性ポリエチレングリコールに基づく水溶性樹脂は特に好ましい。25で前記好ましい非イオノゲン性ポリエチレングリコールの2%（重量／重量）水溶液の粘度は、好ましくは、1000 mPa・sより好ましくは2000から8000 mPa・s、さらに好ましくは2000から4000 mPa・sの範囲である。これらは、例えば、重量平均分子量が訳105から 5×10^6 g/molを持つ。この種類のポリエチレングリコールは、例えば、商品名Polylroxとして入手可能であり、商標名Polylrox(R) WSR N60Kを持つ製品が特に好ましい。
10

【0046】

一般に、前記ポリマー性膨潤剤では、重量平均分子量は、 10^3 から 1.5×10^6 g/mol、特に好ましくは少なくとも 10^4 g/molである。さらに好ましくは、25で前記膨潤剤の2%（重量／重量）水溶液の粘度が、10000から80000 mPa・sの範囲であり、例えば少なくとも15000 mPa・s又は少なくとも20000 mPa・sである。

【0047】

前記膨潤剤はさらに、水溶性又は非水溶性であり得る。「非水溶性」とは、脱イオン水中で33 mg/ml未満の溶解度であることを意味し、これより高い溶解度を持つ全ての物は水溶性、即ち水に非溶解性ではない全ての物を意味する。
20

【0048】

前記膨潤剤は、好ましくは、前記経口投与剤形の重量に対して10から60重量%の量で含まれ、例えば15から60重量%、又は20から60重量%の範囲である。

【0049】

前記膨潤剤自体は、好ましくは、低又は中程度の膨潤速度を持つ。膨潤剤又は膨潤剤の混合物は、好ましくは、その容積が、37で脱イオン水中で膨潤させた10分後で、水中で膨潤させる前に前記乾燥膨潤剤の容積と比較して、105%よりは大きくなく、好ましくは110%よりは大きくなく、例えば120%又は125%よりは大きくない。
30

【0050】

前記経口投与剤形は好ましくは、錠剤、特にマトリクス錠剤であり、好ましくは少なくとも9 mm、例えば少なくとも10 mmのサイズを持つ。前記経口投与剤形、例えばマトリクス錠剤の断面の最大寸法は、37で0.1Mの塩酸中で30分膨潤させた後、好ましくは9 mm、例えば少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12又は少なくとも13 mm以上である。最大断面寸法は、例えば、丸錠剤の場合には、（円周ではなく）直径を意味し、かつカプレット（カプセルタイプの錠剤）の場合には、前記長さなどである。経口投与剤形の、0.1M塩酸中37で60分膨潤させた後の断面の最大寸法は、好ましくは少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12又は少なくとも13 mmである。
40

【0051】

膨潤容量の尺度として、膨潤指数が決定される。この目的で、経口投与剤形、例えば錠剤のサイズを増加させて、2000 mLビーカーに入れた37の温0.06N塩酸の1リットル中で測定される。前記経口投与剤形を一定時間で取り出しその寸法をノギスで測定される。回転対称ではない経口投与剤形、カプレットなどの場合には、長さなどの最大（直線）寸法に基づいて測定される。丸錠剤（通常はディスク形状）の場合には、その直径が決定される。

【0052】

これに加えて、膨潤剤及びマトリクス形成剤は、それのみで又は組み合わせて、好ましくは、前記経口投与剤形からのプレガバリンの放出を、変更し、特に好ましくは延長させ
50

る。しかし本発明には、前記経口投与剤形がさらに、プレガバリンの放出に影響を与える成分を含む実施態様もまた含まれる。一方で、さらなる成分は、前記放出挙動に影響を与えるか、又は制御する前記マトリクスへ添加されてもよい。また、プレガバリンが、ゆっくりと溶解させるなどの剤形で使用されてもよい。

【0053】

経口投与剤形の放出挙動は、U S P 試験装置 I I を用いて、37°で、速度 50 回転 / 分で、pH 1.4 の 0.06 N の H C l の 900 ml を用いて測定されて、以下の条件の少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つ、より好ましくは 3 又は最も好ましくは全ての条件を満たすものである。

10

時間 (分)	放出プレガバリン%
30	5-20
60	10-25
90	15-30
120	20-40
320	30-60
560	50-80
720	60-90

20

前記成分の他、前記経口投与剤形は、例えば 1 以上の追加の成分を含み、例えば前記放出を制御（又は、可能である場合には、制御を補助するために）するための例えばゲル化剤である。可能なゲル化剤は、例えば、薬学的に許容されるヒドロゲル又はヒドロコロイド形成剤であり、例えばベントナイト、ガムトラガント、キサンタンガム、セルロースエーテルやエステルなどのセルロース誘導体、例えばメチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、特にヒドロキシエチルセルロース、カラギーナン、多糖類、グアガム、セラトニア及び特に好ましくは、カルボマー（カルボポール）などのポリアクリル酸が挙げられる。カルボポールは、アクリル酸の（ホモ、又はコ）ポリマーであり、高い相対分子質量を持ち、糖又はポリアルコールのポリアルケンエーテルとクロスリンクされている。これらのカルボマーは、例えば、ポリアクリル酸（ホモポリマー）が、アリルスクロース又はアリルペンタエリスリトールとクロスリンクしている。Carbopol（カルボポール）(R) 71G が好ましい。

30

【0054】

また、ゲル化剤の混合物の使用も可能である。ここでゲル化剤は、マトリクス形成剤及び膨潤剤からは異なるものであり、即ち追加の賦形剤として意味される。これは、前記マトリクス形成剤及び／又は膨潤剤が、ゲル化剤としての性質を持たないことを意味するものではない。

40

【0055】

25°で前記ゲル化剤の 2%（重量 / 重量）水溶液の粘度が、200 から 45000 mPa · s の範囲であり、例えば少なくとも 10000 又は少なくとも 16000 mPa · s である。

【0056】

前記ゲル化剤は、存在する場合、好ましくは、前記経口投与剤形の重量の 0 から 25% の量で含まれ、例えば 5 から 25 重量 % 又は 5 から 20 重量 % の量である。

【0057】

原則として、本明細書で用語「プレガバリン」は、最初に説明した「遊離アミノ酸」（

50

これは対イオン構造で存在する)及びまた、薬学的に許容される塩、溶媒和物、複合体及びそれらの多形を含む。さらに、プレガバリンはまた、ラセミ体として使用され得るが、好ましくは1つの鏡像異性体(エナンチオマー)として使用され得る。これらは1以上の塩であってよく、またマトリクス内に存在し得る。ここで説明される例は、無機及び/又は有機酸の酸付加塩、例えば塩酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、酢酸塩、乳酸塩、酪酸塩、プロピオン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、硝酸塩、スルホン酸塩、シウ酸塩及び/又はコハク酸塩；及びまた塩基付加塩、例えばアルカリ又はアルカリ土類金属カチオン又はアミンの塩である。

【0058】

使用されるプレガバリンは通常は結晶性物質であるが、アモルファス又は部分的にアモルファス形であってもよい。ここでプレガバリンの量に関する説明は、遊離アミノ酸についてであり、これを存在し得る全ての水和物又は溶媒和物の比率へ拡張する。

10

【0059】

本発明の経口投与剤形は、例えば10から1000mgのプレガバリン、例えば50と600mgの間のプレガバリンを含む。例えば、プレガバリンは、前記経口投与剤形の重量の2重量%から50重量%である。

【0060】

前記成分に加えて、経口投与剤形はまた、さらに薬学的に許容される賦形剤、例えば流動性制御剤を含み得る。流動性制御剤は、特に、前記経口投与剤形が錠剤である場合に好ましい。この役割は、混合物を錠剤化する際のこの粒子間の粒子間摩擦(接着)、及び圧縮成形金型の壁への付着(接着)を低減させることである。前記粒子の流動性を改善するための添加物の一例は、分散又はコロイドシリカ(例えばAerosil(R))である。好ましくは、シリカは、Ph.Eur.、6th edition 2.9.26で測定して、比表面積が50から400m²/gの範囲のものである。

20

【0061】

さらなる実施態様では、前記経口投与剤形は、特に、例えば錠剤である場合にはさらに潤滑剤を含む。潤滑剤は一般には、滑り摩擦を低減するために使用される。特に、本発明は、一方で、錠剤圧縮の際に、前記ダイとダイ壁内で上下に動くパンチ間で見られる滑り摩擦を低減し、他方で、前記錠剤の端部とダイ壁間の滑り摩擦を低減させることである。適切な潤滑剤は、例えば、ステアリン酸、アジピン酸、ステアリルフルマル酸ナトリウム、(Pruv(R))、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はこれらの混合物である。

30

【0062】

加えて、前記経口投与剤形は湿潤剤を含み得る。湿潤剤の役割は、活性成分及び/又は賦形剤の湿潤性を改善することである。湿潤剤の例は、例えば、カチオン性、両性又は非イオン性表面活性剤である。例えば以下の種類の表面活性剤で表されるものが使用し得る：例えばマクロゴルラウリルエーテル(例えばBrij(R))などのポリオキシエチレンアルキルエーテル、エトキシリ化ソルビタン脂肪酸エステル(又、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えばTween(R)として知られている)、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド、例えばマクロゴルステアレート400などのポリオキシエチレン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステル、例えばポロキサマーなどの非イオン性マクロ分子表面活性剤、ラウリル硫酸ナトリウム(又、デシル硫酸ナトリウムとして知られている)、セチル硫酸ナトリウム、リン脂質、エトキシリ化キャスタオイル、大豆レシチン及びその他、及び2以上のこれらの表面活性剤の混合物である。

40

【0063】

経口投与剤形は、場合によって、前記薬学的に許容される賦形剤を用いることもできるし、用いないこともできる。

【0064】

本発明のさらなる側面では、本発明は一般的にプレガバリンの変更された放出のための経口投与剤形に関し、膨潤可能なマトリクス中にプレガバリンを含み、前記経口投与剤形

50

の、37で脱イオン水中で20分間膨潤した後の容積が、膨潤前の投与剤形の容積よりも30%よりも大きくななく、前記経口投与剤形の、37で0.1Mの塩酸中で45分間膨潤した後の容積が、膨潤前の投与剤形の容積よりも30%よりも大きくなない。

【0065】

好ましい実施態様では、本発明の経口投与剤形は一日1回の服用に適する。

【0066】

ここで、本発明の経口投与剤形は、好ましくは、プレガバリンに応じる疾患及び不安の防止及び/又は治療のための使用であり、特に好ましくは治療のための使用である。前記疾患は、又は不満は、癲癇、神経病理学的疼痛、全般性不安障害及び/又は線維筋痛症であり得る。銭神経病理学的疼痛の防止及び/又は治療は、例えば、糖尿病性多発神経障害、帯状疱疹後神経痛、腫瘍、化学療法、三叉神経痛、アルコール乱用、ビタミンB欠乏症、幻痛、ボレラ感染症、複合性局所疼痛症候群、手根管症候群、腰痛及びエイズに関連する銭神経病理学的疼痛である。さらに、むずむず脚症候群、双極性障害、片頭痛及び禁断症状の防止及び/又は治療が考えられる。

10

【0067】

本発明によれば、経口投与剤形、特にマトリクス錠剤は、好ましくは、150から2000mgの質量、好ましくは200から1000mg、又は特に好ましくは250から800mgの質量を持つ。

【0068】

本発明において、得られる錠剤は、コーティングされていてもよく、されていなくてもよい(膜コーティング又は非膜コーティング)。前記コーティングプロセスで使用される膜形成剤は、例えば、メチルセルロース(MC)、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)などのセルロース誘導体、メタクリル酸/エタクリル酸コポリマー又はメタクリル酸/メタクリル酸メチルコポリマーなどのメタクリル酸/アクリル酸コポリマー、ポリビニルピロリドン又はポリビニルアセテートフタレートなどのビニルポリマー、又はシェラックなどの天然膜形成剤である。前記層の厚さは、通常は0.1から100μm、好ましくは1から80μmである。

20

【0069】

本発明の経口投与剤形は好ましくは、膜コーティング又は他のコーティングなしで提供される。

30

【0070】

本発明の経口投与剤形、特に前記成分を含む経口投与剤形の構造又は保持原理は、有利な硬度を達成することを可能にする。特に、比較的低い圧縮圧力が適用される場合でさえ、従来技術に比べてより大きい硬度が達成され得る。例示的実施態様は、50から250N、特に好ましくは少なくとも100から230N、特には少なくとも150Nの硬度を持つ。硬度は、Ph. Eur. 6.0, section 2.9.8により決定される。

【0071】

加えて、得られる錠剤は好ましくは、より低い脆さを持ち、例えば0.1から0.8%、好ましくは0.2から0.6%、及び特に好ましくは0.3から0.5%である。前記脆さは、Ph. Eur. 6.0, section 2.9.7で測定される。

40

【0072】

さらに、本発明は、本発明の経口特に剤形の製造方法に関し、次のプロセスの1つを含む:

(a) プレガバリン、マトリクス形成剤、膨潤剤及び場合により1以上の薬学的に許容される賦形剤を混合し、続いて得られた混合物を圧縮して錠剤にする、又は

(b) プレガバリン、マトリクス形成剤、膨潤剤及び場合により1以上の薬学的に許容される賦形剤を顆粒化して顆粒にし、場合により1以上の1以上の薬学的に許容される賦形剤を前記顆粒に添加し、続いてそれらを圧縮して錠剤にする。

【0073】

前記のプロセスに関しては、経口投与剤形に関する説明が同様に適用される。

50

【0074】

プロセス(a)の直接錠剤化が好ましい。

【0075】

「顆粒化」は一般には、粉末よりは相対的に粗い材料を形成すること、又は顆粒状に凝集した材料を形成することを意味し、これらはより微細な粉末を集め及び／又は凝集させること（凝集物形成、又は顆粒形成）及び／又はより粗い凝集物を破碎してより微細な顆粒を形成させることで（破碎又は顆粒粉碎）形成することによる。

【0076】

顆粒化は従来技術では湿式又か乾式顆粒を意味し得る。湿式顆粒（湿度顆粒）は一般には表面安定化装置及び／又は溶媒又は分散剤を用いて実施される。顆粒化は一般には、従来技術の顆粒化装置、例えば押出装置、孔付ディスク、孔付ロール又は流動床顆粒装置で実施され得る。強制混合装置又はスプレー乾燥装置も使用され得る。前記顆粒化は一般には、従来知られているプロセスで実施され得る。湿式顆粒化が実施される場合、「乾燥」ステップが通常は適用される。前記乾燥ステップは、前記顆粒化ステップの後又は同時に実施され得る。本発明の目的で「乾燥」とは、固体に付着する液体を分離することを意味する。乾燥は一般には、キャビネット又はトレイ乾燥装置、真空乾燥装置、流動床乾燥装置、スプレー乾燥装置、又は凍結乾燥装置などの従来の乾燥装置内で起こる。前記乾燥及び顆粒化プロセスは、好ましくは、1つの同じ装置内で実施される。

10

【図面の簡単な説明】

【0077】

20

【図1】図1は、比較例2と、実施例1及び3の、放出プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0078】

実施例

比較実施例1：

従来技術として比較するために、国際公開第2007/052125号明細書に記載される実施例30を繰り返した：

成分	機能	量 (mg)	量 (%)
プレガバリン	活性成分	100.7	26.8
Kollidon (R) SR	マトリクス形成剤	85.3	22.7
Plasdone XL (R)	膨潤剤	93.7	25.0
Polyox (R) WSR N60K NF	膨潤剤	75.0	20.0
Carbopol (R) 71G	ゲル化剤	18.7	5.0
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	1.9	0.5
	合計 (Σ)	375.3	100.0

30

プレガバリン、Kollidon (R) SR、Plasdone XL、Polyox (R) WSR N60K NF及びCarbopol (R) 71Gを、自由落下混合装置(Turbula (R) TB10)で5分間混合した。得られた混合物を、メッシュ幅800μmのスクリーンでスクリーンした。スクリーンされた混合物を次に再び10分間、自由落下混合装置で混合した。メッシュ幅300μmのスクリーンでスクリーンされたステアリン酸マグネシウムを前記混合物に添加し、次に全てを再び5分間自由落下混合装置で

40

50

混合した。その後、前記混合物を、偏心プレス (Korsch (R) EKO) を用いて、12 mm両凸パンチとプレス圧力24 kNで錠剤化し、次の性質を持つ錠剤を得た：

プレス圧力 (kN)	硬度 (N)	直径 (mm)	厚さ (mm)
24	150	12.1	4.65

10

膨潤指数の測定 (2000 mLビーカー中の、1 Lの37%、温0.06 NのHCl中で膨潤、ノギスを用いて測定)により、以下の表に示される膨潤挙動が明らかとなった：

時間 (時間)	直径 (mm)	増加 (%)
0	12.1	
1	17.0	40.5
2	17.0	40.5
4	16.5	36.4
8	16.5	36.4
24	17.0	40.4

20

最初の1時間で最大サイズの膨潤が起こった。その時間で直径が40.5%増加した。

【0079】

30

比較実施例2：

圧縮条件以外は、比較実施例1が、同じ量とプロセスステップを用いて繰り返された。比較実施例2での混合物は20 kNのプレス圧力で錠剤化され、次の性質を持つ錠剤が得られた。

プレス圧力 (kN)	硬度 (N)	直径 (mm)	厚さ (mm)
20	110	11.8	4.4

40

膨潤指数の測定(前記条件)で、次の表に示す膨潤挙動が明らかとなった。

時間 (分)	直徑 (mm)	増加 (%)
0	11.8	
5	19.6	66.0
10	18.0	52.4
30	15.2	28.7

10

この測定は、最大膨潤が5分後に到達され、錠剤膨潤が迅速であることを示す。

【0080】

比較実施例2の放出プロファイルが図1に示される。

【0081】

実施例1：浮力剤を含むマトリクス錠剤

成分	機能	量 (mg)	量 (%)
プレガバリン	活性成分	100.7	22.34
Kollidon (R) SR	マトリクス形成剤	100.0	22.19
炭酸水素ナトリウム	浮力剤	43.0	9.54
Polyox (R) WSRN6 OK NF	膨潤剤	116.0	25.74
Carbopol (R) 71G	ゲル化剤	89.0	19.75
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	2.0	0.44
	合計 (Σ)	450.7	100.0

20

プレガバリン、Kollidon (R) SR、炭酸水素ナトリウム、Polyox (R) WSRN6 OK NF及びCarbopol (R) 71Gを、自由落下混合装置(Turbula (R) TB10)で5分間混合した。得られた混合物を、メッシュ幅800μmのスクリーンでスクリーンした。スクリーンされた混合物を次に再び10分間、自由落下混合装置で混合した。メッシュ幅300μmのスクリーンでスクリーンされたステアリン酸マグネシウムを前記混合物に添加し、次に全てを再び5分間自由落下混合装置で混合した。その後、前記混合物を、偏心プレス(Korsch (R) EKO)を用いて、12mm両凸パンチとプレス圧力24kNで錠剤化し、次の性質を持つ錠剤を得た：

30

プレス圧力 (kN)	硬度 (N)	直徑 (mm)	厚さ (mm)
20	192	12.0	4.8

40

同じプレス圧力で、本発明の錠剤は、比較実施例2(110N)に比較して顕著によりよい硬度を持つ。

膨潤指数の測定(前記条件)で、次の表に示す膨潤挙動が明らかとなった。

時間 (時間)	直径 (mm)	増加 (%)
0	12.0	
1	13.5	11.7
2	14.2	18.1
4	15.0	24.4
8	15.2	26.0
24	19.0	57.8

10

この膨潤は、前記 2 つの比較実施例と比較してずっとゆっくりであり、24 時間にわたり膨潤した。

【0082】

加えて、2000 mL のビーカー中の 1 L の 37 ℃ 温 0.06 N の HCl 中で、前記錠剤は 30 秒以内に浮き上がってきた。

【0083】

異なる膨潤挙動にも拘わらず、実施例 1 では、比較実施例 2 と同様の放出挙動を得ることができる。このことは、図 1 の放出挙動を比較することで分かる。

20

【0084】

実施例 2：浮力剤を含むマトリクス錠剤

実施例 1 が繰り返され、次に挙げられた性質の錠剤が得られた：

プレス圧力 (kN)	硬度 (N)	直径 (mm)	厚さ (mm)
20	200	12.1	4.5

30

膨潤指数の測定（前記条件）で、次の表に示す膨潤挙動が明らかとなった：

時間 (分)	直径 (mm)	増加 (%)
0	12.1	
5	13.2	9.1
10	13.3	10.8
30	13.5	11.6

40

膨潤は、比較実施例に比較して非常にゆっくりとしたものであった。比較実施例 2 では、最終膨潤容積は、5 分後に到達した一方、実施例 2 での膨潤容積及び従って膨潤指数はゆっくりと増加する。

実施例 3：沈降剤を含むマトリクス錠剤

成分	機能	量 (mg)	量 (%)
プレガバリン	活性成分	100.7	22.51
Kollidon (R) SR	マトリクス形成剤	99.9	22.33
塩化ナトリウム	沈降剤	40.0	8.94
Polyox (R) WSR N60K NF	膨潤剤	115.9	25.91
Carbopol (R) 71G	ゲル化剤	88.9	19.87
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	1.9	0.42
	合計 (Σ)	447.3	100.0

10

プレガバリン、Kollidon (R) SR、塩化ナトリウム、Polyox (R) WSR N60K NF 及びCarbopol (R) 71Gを、自由落下混合装置 (Turbulula (R) TB10) で5分間混合した。得られた混合物を、メッシュ幅800μmのスクリーンでスクリーンした。スクリーンされた混合物を次に再び10分間、自由落下混合装置で混合した。メッシュ幅300μmのスクリーンでスクリーンされたステアリン酸マグネシウムを前記混合物に添加し、次に全てを再び5分間自由落下混合装置で混合した。その後、前記混合物を、偏心プレス (Korsch (R) EKO) を用いて、12mm両凸パンチとプレス圧力21kNで錠剤化し、次の性質を持つ錠剤を得た：

20

プレス圧力 (kN)	硬度 (N)	直径 (mm)	厚さ (mm)
21	180	12	4.7

30

実施例3はまた、比較実施例に比較して顕著に優れた硬度を持つ。

【0085】

膨潤指数の測定で、次の表に示す膨潤挙動が明らかとなった：

時間 (時間)	直径 (mm)	増加 (%)
0	11.9	
1	13.7	15.1
2	15.0	26.4
3	15.2	27.9
4	15.2	28.5
8	15.9	34.3
24	17.4	46.5

10

膨潤は比較実施例の比較して非常にゆっくりと起こり、24時間を超える時間を要した。

【0086】

2000mLのビーカー中の1Lの37℃温0.06NのHCl中に置いた後、錠剤はビーカーの底にすぐに沈み、沈殿生成は迅速であった。

【0087】

実施例3の放出プロファイルが図1に示される。これからまた、膨潤挙動が異なるにも拘わらず、比較実施例2とほとんど同じ放出挙動が達成される。

【0088】

実施例4：沈降剤を含むマトリクス錠剤

実施例3を繰り返し、次の性質を持つ錠剤を得た：

20

プレス圧力 (kN)	硬度 (N)	直径 (mm)	厚さ (mm)
20	180	12	4.6

30

2000mLのビーカー中の1Lの37℃温0.06NのHCl中に置いた後、この錠剤もビーカーの底にすぐに沈んだ。

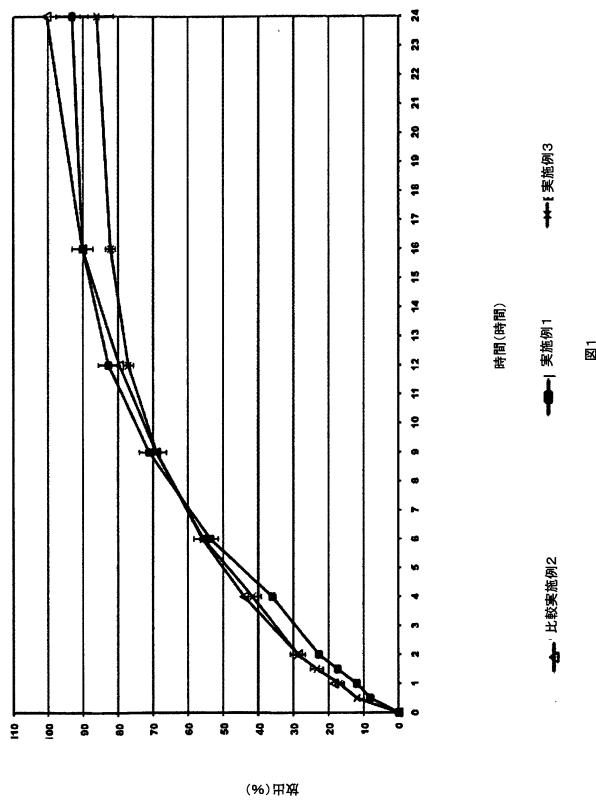
【0089】

膨潤指数の測定で、次の表に示されるように最初の半時間での膨潤挙動が明らかとなつた：

時間(分)	直径(mm)	増加(%)
0	12.1	
5	13.9	6.6
10	13.2	9.1
30	13.3	10.8

10

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/12	(2006.01) A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/22	(2006.01) A 6 1 K 47/22
A 6 1 K	47/32	(2006.01) A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/34	(2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/36	(2006.01) A 6 1 K 47/36
A 6 1 K	47/38	(2006.01) A 6 1 K 47/38
A 6 1 K	47/42	(2006.01) A 6 1 K 47/42
A 6 1 P	3/02	(2006.01) A 6 1 P 3/02 1 0 4
A 6 1 P	19/02	(2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01) A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/22	(2006.01) A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/32	(2006.01) A 6 1 P 25/32
A 6 1 P	31/04	(2006.01) A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00

(72)発明者 パエツ , ジャン

ドイツ連邦共和国 5 3 1 7 7 ボン , ムフェンドルファー ハウプトシュトラーセ 2 8

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 特表2 0 0 9 - 5 1 4 8 4 7 (J P , A)

特表2 0 0 9 - 5 2 2 2 9 4 (J P , A)

国際公開第2 0 0 7 / 0 4 8 2 2 3 (WO , A 1)

特表2 0 1 0 - 5 0 2 5 9 1 (J P , A)

国際公開第2 0 0 8 / 0 7 6 4 5 8 (WO , A 1)

特表2 0 1 4 - 5 2 1 6 3 9 (J P , A)

Journal of Pharmaceutical Sciences , 1 9 9 4 年 , Vol.83, No.1 , p.18-24

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K

C A plus / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)