

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5421511号
(P5421511)

(45) 発行日 平成26年2月19日(2014.2.19)

(24) 登録日 平成25年11月29日(2013.11.29)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/195	(2006.01)	A 6 1 K	31/195
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/22	(2006.01)	A 6 1 K	9/22
A 6 1 K	9/28	(2006.01)	A 6 1 K	9/28
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48

請求項の数 19 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-537607 (P2003-537607)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月25日(2002.10.25)
 (65) 公表番号 特表2005-507400 (P2005-507400A)
 (43) 公表日 平成17年3月17日(2005.3.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2002/005440
 (87) 国際公開番号 W02003/035040
 (87) 国際公開日 平成15年5月1日(2003.5.1)
 審査請求日 平成17年9月21日(2005.9.21)
 審判番号 不服2010-17984 (P2010-17984/J1)
 審判請求日 平成22年8月9日(2010.8.9)
 (31) 優先権主張番号 60/335,248
 (32) 優先日 平成13年10月25日(2001.10.25)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 504164284
 デボメッド, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 25, メンロ パーク, オブライエン
 ドライブ 1360
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者
 バーナー, プレット
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 18, エル グラナダ, エル グラナ
 ダ ブールバード 239

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃に留まるガバペンチン投薬を使用する処置方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

胃に留まる投薬形態の神経障害性疼痛を処置するための薬学的組成物であって、該組成物は、治療的有效量のガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を含み、該投薬形態は、水を吸収して、そのサイズを増大させて、該投薬形態が栄養補給様式で胃の中に留まることを促進することによって、寸法が制限されない状態に膨潤する少なくとも1種の膨潤可能な親水性ポリマーを含むポリマーマトリクスを含み、

該投薬形態は、水と接触した際に、少なくとも5時間の期間にわたってガバペンチンを送達し、1日投薬量中のガバペンチンの総量は100～4800mgであり、

該少なくとも1種の膨潤可能な親水性ポリマーが、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択され、

該ガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩は、該ポリマーマトリクスに分散され、

該投薬形態は、胃、十二指腸、および小腸へガバペンチンを放出するための長期放出性経口薬物の投薬形態であり、

該投薬形態は、水との接触後、前記ガバペンチンの少なくとも40重量%が、少なくとも1時間にわたって該投薬形態中に留まるように処方され、

該マトリクスは、親水性ポリマーの組み合わせを含み、該親水性ポリマーは、 $4 \times 10^3 \sim 10^7$ の分子量を有し、該組み合わせは、ポリ(エチレンオキシド)およびアルキル

10

20

置換セルロース材料であり、

該投薬形態は、1日に1回投与である、組成物。

【請求項2】

請求項1に記載の組成物であって、前記投薬形態は、食事と共に投与され得る、組成物。

【請求項3】

請求項1に記載の組成物であって、該組成物は、鎮痙薬、三環系抗鬱薬、オピオイドおよびレボドパからなる群より選択される、1種類以上の治療剤をさらに含む、組成物。

【請求項4】

請求項1に記載の組成物であって、前記1日投薬量中のガバペンチンの総量は、300 ~ 3600 mg である、組成物。 10

【請求項5】

請求項4に記載の組成物であって、前記1日投薬量中のガバペンチンの総量は、900 ~ 2400 mg である、組成物。

【請求項6】

請求項1に記載の組成物であって、前記投薬形態は、該投薬形態が5 ~ 12時間の期間にわたって送達された場合に、前記ガバペンチンの少なくとも80重量%が送達されるように処方される、組成物。

【請求項7】

請求項1に記載の組成物であって、前記投薬形態は、前記哺乳動物の胃、十二指腸および小腸におけるガバペンチンの長期放出を可能にする、フィルムコーティング投薬形態またはカプセル剤投薬形態である、組成物。 20

【請求項8】

請求項1に記載の組成物であって、前記投薬形態は、ポリ(エチレンオキシド)およびヒドロキシプロピルメチルセルロースから構成されるマトリクスを有する、膨潤可能な徐放性錠剤である、組成物。

【請求項9】

胃に留まる投薬形態の癰瘍を処置するための薬学的組成物であって、該組成物は、治療的有効量のガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を含み、

該投薬形態は、水を吸収して、そのサイズを増大させて、該投薬形態が栄養補給様式で胃の中に留まることを促進することによって、寸法が制限されない状態に膨潤する、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種の膨潤可能な親水性ポリマーを含むポリマーマトリクスを含み、 30

該投薬形態は、水と接触した際に、少なくとも5時間の期間にわたってガバペンチンを送達し、

1日投薬量中のガバペンチンの総量は300 ~ 3600 mg であり、

該ガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩は、該ポリマーマトリクスに分散され、

該投薬形態は、胃、十二指腸、および小腸へガバペンチンを放出するための長期放出性経口薬物の投薬形態であり、 40

該投薬形態は、水との接触後、前記ガバペンチンの少なくとも40重量%が、少なくとも1時間にわたって該投薬形態中に留まるように処方され、

該マトリクスは、親水性ポリマーの組み合わせを含み、該親水性ポリマーは、 $4 \times 10^3 \sim 10^7$ の分子量を有し、該組み合わせは、ポリ(エチレンオキシド)およびアルキル置換セルロース材料であり、

該投薬形態は1日に1回投与である、組成物。

【請求項10】

胃に留まる投薬形態の精神医学的障害を処置するための薬学的組成物であって、該組成物は、治療的有効量のガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を含み、 50

該投薬形態は、水を吸収して、そのサイズを増大させて、該投薬形態が栄養補給様式で胃の中に留まることを促進することによって、寸法が制限されない状態に膨潤する、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種の膨潤可能な親水性ポリマーを含むポリマーマトリクスを含み、

該投薬形態は、水と接触した際に、少なくとも5時間の期間にわたってガバペンチンを送達し、

1日投薬量中のガバペンチンの総量は100～4800mgであり、

該ガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩は、該ポリマーマトリクスに分散され、

該投薬形態は、胃、十二指腸、および小腸へガバペンチンを放出するための長期放出性経口薬物の投薬形態であり、

該投薬形態は、水との接触後、前記ガバペンチンの少なくとも40重量%が、少なくとも1時間にわたって該投薬形態中に留まるように処方され、

該マトリクスは、親水性ポリマーの組み合わせを含み、該親水性ポリマーは、 $4 \times 10^3 \sim 10^7$ の分子量を有し、該組み合わせは、ポリ(エチレンオキシド)およびアルキル置換セルロース材料であり、

該投薬形態は1日に1回投与である、組成物。

【請求項11】

胃に留まる投薬形態の運動障害を処置するための薬学的組成物であって、該組成物は、治療的有效量のガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を含み、

該投薬形態は、水を吸収して、そのサイズを増大させて、該投薬形態が栄養補給様式で胃の中に留まることを促進することによって、寸法が制限されない状態に膨潤する、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される、少なくとも1種の膨潤可能な親水性ポリマーを含むポリマーマトリクスを含み、

該投薬形態は、水と接触した際に、少なくとも5時間の期間にわたってガバペンチンを送達し、

1日投薬量中のガバペンチンの総量は100～4000mgであり、

該ガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩は、該ポリマーマトリクスに分散され、

該投薬形態は、胃、十二指腸、および小腸へガバペンチンを放出するための長期放出性経口薬物の投薬形態であり、

該投薬形態は、水との接触後、前記ガバペンチンの少なくとも40重量%が、少なくとも1時間にわたって該投薬形態中に留まるように処方され、

該マトリクスは、親水性ポリマーの組み合わせを含み、該親水性ポリマーは、 $4 \times 10^3 \sim 10^7$ の分子量を有し、該組み合わせは、ポリ(エチレンオキシド)およびアルキル置換セルロース材料であり、

該投薬形態は1日に1回投与である、組成物。

【請求項12】

胃に留まる投薬形態の片頭痛の予防処置のための薬学的組成物であって、該組成物は、治療的有效量のガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を含み、

該投薬形態は、水を吸収して、そのサイズを増大させて、該投薬形態が栄養補給様式で胃の中に留まることを促進することによって、寸法が制限されない状態に膨潤する、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される、少なくとも1種の膨潤可能な親水性ポリマーを含むポリマーマトリクスを含み、

該投薬形態は、水と接触した際に、少なくとも5時間の期間にわたってガバペンチンを送達し、

1日投薬量中のガバペンチンの総量は200～4000mgであり、

10

20

30

40

50

該ガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩は、該ポリマーマトリクスに分散され、

該投薬形態は、胃、十二指腸、および小腸へガバペンチンを放出するための長期放出性経口薬物の投薬形態であり、

該投薬形態は、水との接触後、前記ガバペンチンの少なくとも40重量%が、少なくとも1時間にわたって該投薬形態中に留まるように処方され、

該マトリクスは、親水性ポリマーの組み合わせを含み、該親水性ポリマーは、 $4 \times 10^3 \sim 10^7$ の分子量を有し、該組み合わせは、ポリ(エチレンオキシド)およびアルキル置換セルロース材料であり、

該投薬形態は1日に1回投与である、組成物。

10

【請求項13】

前記1日投薬量中のガバペンチンの総量が900～2400mgである、請求項9に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

前記1日投薬量中のガバペンチンの総量が900～1800mgである、請求項9に記載の薬学的組成物。

【請求項15】

前記1日投薬量中のガバペンチンの総量が900～3600mgである、請求項10に記載の薬学的組成物。

【請求項16】

前記1日投薬量中のガバペンチンの総量が200～2700mgである、請求項11に記載の薬学的組成物。

20

【請求項17】

前記ガバペンチンの1日の投与量の総量が500～2700mgである、請求項11に記載の薬学的組成物。

【請求項18】

前記1日投薬量中のガバペンチンの総量が500～3600mgである、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項19】

前記1日投薬量中のガバペンチンの総量が900～2400mgである、請求項12に記載の薬学的組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

(技術分野)

本発明は、胃に留まる投薬形態にあるガバペンチンの使用に関する。より具体的には、本発明は、このような投薬形態を使用して、癲癇および他の疾患状態を処置することに関する。

【背景技術】

40

【0002】

(背景)

ガバペンチン(1-(アミノメチル)シクロヘキサン酢酸)は、抗癲癇薬物であり、これは、現在、100mg、300mgおよび400mgのハードシェルカプセル剤、ならびに600mgおよび800mgの錠剤の投薬形態にて利用可能であり、3回の分割投薬量にて、900mg～1800mgの総1日用量の投薬が推奨されている。その経口バイオアベイラビリティは、用量依存性であり、300～400mgの範囲の用量については、約60%のバイオアベイラビリティであるが、1600mgに用量については、わずか35%のバイオアベイラビリティしかない(Bourgeois, Epilepsia 36(補遺.5):S1-S7(1995); Gram, Epilepsia 3

50

7 (補遺. 6) : S 1 2 - S 1 6 (1 9 9 6)) 。用量にともなうバイオアベイラビリティの低下は、キャリア媒介性の吸収に原因があった (S t e w a r t ら , P h a r m a c e u t i c a l R e s e a r c h 1 0 (2) : 2 7 6 - 2 8 1 (1 9 9 3)) 。

【 0 0 0 3 】

ラットを用いた初期の研究において、V o l l m e r ら , A r z n e i m - F o r s c h / D r u g R e s e a r c h 3 6 (I , N r . 5) : 7 8 1 - 8 9 2 (1 9 8 6) は、ガバペンチンの吸収部位が、十二指腸であることを見いだした。ガバペンチンの吸収は、比較的ゆっくりと起こり、そのピーク血漿濃度は、投薬の約 2 ~ 6 時間後に現れる (B o u r g e o i s , 前出) 。ガバペンチンの排泄は、もっぱら腎臓経路を通じて生じ (C h a d w i c k ; T h e L a n c e t 3 4 3 : 8 9 - 9 1 (1 9 9 4) ; V o l l m e r , 前出 ; T h o m s o n ら , C l i n . P h a r m a c o k i n e t . 2 3 (3) : 2 1 6 - 2 3 0 (1 9 9 2) ; および R i v a ら , C l i n . P h a r m a c o k i n e t . 3 1 (6) : 4 7 0 - 4 9 3 (1 9 9 6)) 、半減期は、5 ~ 7 時間 (C h a d w i c k , 前出) および 6 ~ 7 時間 (G r a m , 前出) と報告されている。

10

【 0 0 0 4 】

ガバペンチンの 1 日に 1 回または 2 回の投薬形態は、コンプライアンスを改善すると予測され、従って、制御放出投薬形態は、従来の即時放出处方物より、いくつかの著しい利点を有する。さらに、制御放出投薬形態は、最大血漿濃度を低下させ、このことにより、副作用の減少が生じ得る。ガバペンチンは、飽和性輸送機構 (s a t u r a b l e t r a n s p o r t m e c h a n i s m) が理由で、胃腸管における吸収性が高いので、胃に留まる投薬形態 (g a s t r i c r e t a i n e d d o s a g e f o r m) は、ガバペンチンを送達するために特に有利である。なぜなら、この投薬形態は、吸収領域に薬物を維持することができ、従来の投薬量のキャリア媒介性輸送の飽和 (s a t u r a t i o n) を避ける、よりゆっくりとした放出速度によって改善されたバイオアベイラビリティを示すからである。

20

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 5 】

(発明の要旨)

本発明の 1 つの局面は、癲癇を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置の必要がある哺乳動物に、胃に留まる投薬形態にて、治療的有効量のガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。

30

【 0 0 0 6 】

本発明のなお別の局面は、神経障害性疼痛を処置する方法に関し、そのような処置の必要がある哺乳動物に、胃に留まる投薬形態にて、治療的有効量のガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。

【 0 0 0 7 】

本発明のなお別の局面は、治療的有効量のガバペンチンを、そのような処置の必要がある患者に投与するための改善された方法に関し、この改善は、胃に留まる投薬形態にて、ガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。

40

【 0 0 0 8 】

(発明の説明)

本発明は、癲癇のような疾患状態を、1 日に 1 回または 2 回の胃に留まる投薬形態にて、ガバペンチンを投与することによって処置する方法に関する。胃に留まる投薬形態は、上部胃腸管におけるその長期化した伝達に起因して、ガバペンチンを送達するために特に有利である。このことは、薬物が、好ましい吸収領域にて適切に吸収されることを可能にする。

さらに、胃に留まる投薬形態は、 $t_{m a x}$ を増大させ、より穏やかなより長期化した抗鎮痙効果を可能にする。この投薬形態はまた、 $C_{m a x}$ を低下させ、この薬物の CNS 副作用 (例えば、傾眠、運動失調、疲労、および眩暈感) の発生および/または重篤度の低下

50

を生じ得る。

【0009】

(処置方法)

本発明は、治療の有効量のガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を、1日に1回または2回、胃に留まる投薬形態にて、そのような処置が必要な哺乳動物に投与する工程を包含する、疾患状態を処置するための方法である。本明細書中で使用される場合、用語「処置(する)」とは、哺乳動物(特に、ヒト)における特定の状態を処置することを包含し、(i)その疾患にかかりやすい可能性があるが、未だその疾患を有しているとは診断されていない被験体に、その疾患が生じることを予防すること；(ii)その疾患を阻害すること(すなわち、その発生を停止すること)；または(iii)その疾患を軽減すること(すなわち、疾患の改善を引き起こすこと)を包含する。

10

【0010】

本発明の1つの実施形態は、治療の有効量のガバペンチンを、そのような処置の必要がある患者に投与する、改善された方法に関し、この改善は、ガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を、胃に留まる投薬形態にて投与する工程を包含する。

【0011】

本発明の他の実施形態は、特定の疾患状態を処置する方法に関し、この方法は、治療の有効量のガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩を、胃に留まる投薬形態にて、そのような処置が必要な哺乳動物に投与する工程を包含する。このような方法は、現在は、従来のガバペンチンの即時放出处方物で処置されている、多くの疾患状態を処置するにあたっての有用性を見だし、これらの疾患状態としては、例示によって、癲癇；神経障害性疼痛；精神医学的障害(例えば、双極性障害および恐慌性障害)；運動障害(例えば、不穏下肢症候群、睡眠の周期的運動障害、内因性振せんおよび後天性眼振)；ならびに片頭痛の予防が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0012】

本発明はまた、ガバペンチン処置とともに、1種類以上のさらなる治療剤を投与することを意図する。これらのさらなる治療剤の選択は、処置される特定の疾患状態に依存し、以下に詳述される。

【0013】

(活性成分)

本発明の方法における活性成分は、ガバペンチンである。ガバペンチンは、好ましくは、遊離の両性形態にて使用される。ガバペンチンの生物学的有効性および特性を保持し、かつ生物学的にまたはさもなければ所望でないのではない薬学的に受容可能な塩形態もまた使用され得、優れたバイオアベイラビリティを示し得る。本明細書中で使用される場合、用語「ガバペンチン」は、その薬剤自体、ならびにその薬学的に受容可能な塩を含むことが意図される。

30

【0014】

薬学的に受容可能な塩は、両性であってもよいし、内部塩(internal salt)の形態にて存在してもよい。ガバペンチンは、酸付加塩を形成してもよいし、塩基付加塩を形成してもよい。そのような塩を形成するために使用され得る例示的な酸としては、例示によって、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸またはリン酸)または有機酸(例えば、有機スルホン酸および有機カルボン酸)が挙げられるが、これらに限定されない。無機塩基を用いて形成される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基により得られる塩としては、例えば、1級アミン、2級アミンおよび3級アミン、置換アミン(天然に存在する置換アミンを含む)および環状アミン(イソプロピルアミンを含む)、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペ

40

50

リジン、N - エチルピペリジンの塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩およびシュウ酸塩が挙げられる。

【 0 0 1 5 】

(さらなる治療剤)

本発明の方法はまた、ガバペンチン処置と共に、1種類以上の治療剤を追加することを意図する。

【 0 0 1 6 】

ガバペンチンの胃に留まる投薬形態が、癲癇を処置するために投与される本発明のこれらの実施形態について、このようなさらなる治療剤は、他の抗癲癇薬または鎮痙薬であり得る。他の抗癲癇薬または鎮痙薬としては、例示によって、ヒダントイン、イミノスチルベン、バルプロエート、フェニルトリアジン、バルピツレート、デオキシバルピツレート、ベンゾジアゼピンおよびカルバマゼピンが挙げられるが、これらに限定されない。このようなさらなる薬剤は、好ましくは、ヒダントイン、イミノスチルベン、バルプロエートまたはフェニルトリアジンである。

10

【 0 0 1 7 】

これらのクラスの各々の中の化合物の以下の例は、例示であって、如何様にしても限定されないことが意図される。適切なヒダントイン鎮痙薬の例としては、エトトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、および好ましくはフェニトインが挙げられる。適切なイミノスチルベンの例は、カルバマゼピンである。適切なバルプロエートの例としては、バルプロ酸およびバルプロ酸ナトリウムが挙げられる。例示的な適切なフェニルトリアジンは、ラモトリジン (l a m o t r i g e n e) である。適切なバルピツレートは、フェノバルビタールであり、例示的なデオキシバルピツレートは、プリミドンである。適切なベンゾジアゼピンの例は、クロラゼパートである。適切なカルバマゼピンは、フェルバマゼピンである。

20

【 0 0 1 8 】

神経障害性疼痛を処置するために、ガバペンチンの胃に留まる投薬形態が投与される本発明のこれらの実施形態について、このようなさらなる治療剤は、他の鎮痙薬、三環系抗鬱剤、レバドパ、およびオピオイドからなる群より選択され得る。

【 0 0 1 9 】

これらのクラスの各々の中の化合物の以下の例は、例示であって、如何様にも限定されないことが意図される。適切な鎮痙薬の例としては、カルバマゼピン、フェニトイン、およびラモトリジンが挙げられる。適切な三環系抗鬱剤としては、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミンおよびデシプラミンが挙げられる。適切なオピオイドの例としては、オキシコドンおよびトラマドールが挙げられる。

30

【 0 0 2 0 】

ガバペンチンの胃に留まる投薬形態が精神医学的障害を処置するために投与される本発明のこれらの実施形態については、このようなさらなる治療剤は、リチウム、カルバマゼピン、バルプロエート、トリフルオペラジン、クロナゼパム、リスペリドン、ロラゼパム、ベンラファキシン、クロザピン、オランザピン、ベンゾジアゼピン、神経弛緩薬、三環系抗鬱剤、選択的セロトニン再取り込みインヒビター (S S R I)、ビュープロピオン (b u p r o p i o n)、およびネファゾドン (n e f a d o n e) からなる群より選択され得る。

40

【 0 0 2 1 】

ガバペンチンの胃に留まる投薬形態が双極性障害を処置するために投与される本発明のこれらの実施形態について、このようなさらなる治療剤は、リチウム、カルバマゼピン、バルプロエート、トリフルオペラジン、クロナゼパム、リスペリドン、ロラゼパム、ベンラファキシン、クロザピン、オランザピン、ベンゾジアゼピンおよび神経弛緩剤からなる群より選択され得る。

【 0 0 2 2 】

ガバペンチンの胃に留まる投薬形態が鬱病を処置するために投与される本発明のこれら

50

の実施形態について、このようなさらなる治療剤は、三環系抗鬱剤、SSRI、ビュープロピオン、ベンラキサチン (venlaxatine)、およびネファゾドンからなる群より選択され得る。

【0023】

ガバペンチンの胃に留まる投薬形態が恐慌性障害を処置するために投与される本発明のこれらの実施形態について、このようなさらなる治療剤は、ジアゼパムおよびオキサゼパムからなる群より選択され得る。

【0024】

ガバペンチンの胃に留まる投薬形態が運動障害を処置するために投与される本発明のこれらの実施形態について、このようなさらなる治療剤は、ベンゾジアゼピン、ドーパミン作用剤、およびオピエート (特に、レバドパ/カルビドパおよびクロナゼパム) からなる群より選択され得る。

10

【0025】

ガバペンチンの胃に留まる投薬形態が片頭痛の予防的処置のために投与される本発明のこれらの実施形態について、このようなさらなる治療剤は、三環系抗鬱剤 (アミトリプチリン、ドキシピン、イミプラミン、マプロチリン、プロトリプチリン、デシプラミン)、SSRI (フルオキセチン)、トリプチン (triptine) (スマトリプタンなど)、およびエルゴタミンからなる群より選択され得る。

【0026】

(投薬量)

20

一般に、用語「治療の有効量」とは、処置が必要な哺乳動物に投与される場合、そのような処置をもたらすに十分な量をいう。治療の有効量は、処置される被験体、疾患状態の重篤度、および投与様式に依存して変化し、当業者によって慣用的に決定され得る。

【0027】

特に、胃に留まる投薬形態での癲癇または神経障害性疼痛の処置における使用については、ガバペンチンは、即時放出投薬形態で癲癇または神経障害性疼痛を処置するのに適切な用量にて使用され得る。しかし、その胃に留まる投薬形態は、即時放出投薬形態の等用量より大きいかまたはこの等用量に対して80% (80%以上) に等しいレベルでガバペンチンのバイオアベイラビリティをもたらすように設計される。代表的には、本発明の方法は、その状態が持続する限りの間、ガバペンチンを、1日に1回または2回ベースで投与する工程を包含する。

30

【0028】

癲癇の処置のための有効投薬量のガバペンチンは、代表的には、約300~3600 mg/日、代表的には、約900~2400 mg/日、より代表的には、約900~1800 mg/日の範囲である。

【0029】

神経障害性疼痛の処置のためのガバペンチンの有効投薬量は、代表的には、約100~4800 mg/日、代表的には、約300~3600 mg/日、より代表的には、約900~2400 mg/日の範囲である。

【0030】

精神医学的障害の処置のためのガバペンチンの有効投薬量は、代表的には、約100~4800 mg/日、より代表的には、約900~3600 mg/日の範囲である。

40

【0031】

運動障害の処置のためのガバペンチンの有効投薬量は、代表的には、約100~4000 mg/日、代表的には、約200~2700 mg/日、より代表的には、約500~2700 mg/日の範囲である。

【0032】

片頭痛の予防的処置のためのガバペンチンの有効投薬量は、代表的には、約200~4000 mg/日、代表的には、約500~3600 mg/日、より代表的には、約900~2400 mg/日の範囲である。

50

【 0 0 3 3 】

(投 薬 レ ジ メ ン)

本発明の方法は、ガバペンチンの胃に留まる投薬形態の1日に1回または2回の用量を提供する。その投薬量は、何れの際にも投与され得るが、その投薬量は、毎日ほぼ同じ時間に投与され、処置の継続期間の間、約12時間の間隔を空けることが好ましい。さらに、その胃に留まる投薬形態が、食品と一緒に摂取される、例えば、朝食または夕食とともに摂取されることが好ましい。

【 0 0 3 4 】

従って、本発明の1つの実施形態において、ガバペンチンは、1日に1回、例えば、朝（例えば、起床時または朝食とともに）、または夜（例えば、夕食とともにまたは就寝時に）投与される。

10

【 0 0 3 5 】

本発明の別の実施形態において、ガバペンチンは、1日に2回投与され、例えば、第1の用量は、朝（例えば、起床時または朝食と共に）であり、第2の用量は、夜（例えば、夕食と共にまたは就寝時に）である。

【 0 0 3 6 】

本発明の別の実施形態において、治療有効量のガバペンチンを胃に留まる投薬形態にて投与する方法は、1種類以上のさらなる治療剤を投与する工程をさらに包含する。

【 0 0 3 7 】

さらなる治療剤は、ガバペンチンの投与と同時またはガバペンチンの投与とは異なるときに投与され得、処置される疾患の性質ならびにその薬剤自体に依存する。例えば、さらなる薬剤が別の抗癲癇薬である場合、1日に2回の用量が十分であり、ガバペンチンと同時またはガバペンチンと異なるときに投与され得る。患者のコンプライアンスを促進するために、前述のさらなる薬剤のいずれかを同時に投与することが好ましい。

20

【 0 0 3 8 】

(投 薬 形 態)

胃に留まる投薬量であるように特に合わせて作られる場合、本発明の方法においてガバペンチンを投与するにあたって使用するに適切な薬物送達系がいくつか存在する（例えば、Franzら、米国特許第5,232,704号によって記載される膨潤可能な2層；Wongら、米国特許第6,120,803号によって記載されるバンドを有する多層錠剤；Sinnreich、米国特許第4,996,058号において記載される膜の袋および気体発生剤；Shellら、米国特許第5,972,389号およびShellら、WO9855107に記載される膨潤可能な親水性ポリマー系；これらの全ては、本明細書中に参考として援用される）。

30

【 0 0 3 9 】

その投薬形態が栄養補給様式で留まるようなサイズに膨潤する親水性ポリマーを含む、胃に留まる投薬形態が、特に重要である。例えば、その胃に留まる投薬形態は、高度な膨潤能力を有するポリマー（例えば、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース）を含有するポリマーを含み得る。そのポリマーは、好ましくは、膨潤を増強し、ガバペンチンの放出の制御をもたらすために中程度の分子量から高分子量（ $4 \times 10^3 \sim 10^7$ を超える）である。本発明の1つの実施形態において、このような分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーは、1%水溶液の粘度が、約4000 cps ~ 100,000 cpsを超えるように利用される。適切なポリエチレンオキシドポリマーの例は、2~7百万の程度の分子量（粘度平均）を有するポリマーである。代表的な投薬形態は、投与して1時間以内にその最初の容積の約115%に膨潤するべきであり、その後、その最初の容積の130%以上の容積に膨潤するべきである。充填剤、結合剤、滑沢剤、および例えば、当業者に周知のもののような他の添加剤もまた、胃に留まる投薬形態中に含まれ得る。

40

【 0 0 4 0 】

代表的な投薬形態は、ガバペンチンが、インビボベースおよびインビトロベースの両方

50

で、少なくとも5時間の間に送達され、代表的には、約8～10時間にわたって送達されるように、薬物送達プロフィールを提供する。持続性送達を提供するために、ガバペンチンの少なくとも40重量%が投与して1時間後に投薬形態中に維持され(すなわち、最初の1時間で薬物の60重量%以下が投与される)ことが好ましい。さらに、ガバペンチンの実質的に全てが、意図した持続時間(代表的には、約6～12時間)にわたって送達される投薬形態を利用することが望ましくあり得る。ここで実質的に全ては、ガバペンチンの少なくとも約85重量%が投与されることを意味するように解される。

【0041】

本発明の1つの実施形態において、ガバペンチンのその胃に留まる投薬形態は、胃の中でのガバペンチンの長期放出を可能にするカプセル剤投薬形態であり、以下：(a)胃液と接触して拡張し、二酸化炭素または窒素を放出し得る薬剤を含む少なくとも1つの成分、ガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩；(b)胃の中の水相の浸潤および浮遊により拡張し、胃液透過性の、成分(a)を含むサシェの形態にある少なくとも1つの親水性膜、ならびに(c)成分(a)および(b)を含み、胃液の作用下で胃の中で遅れることなく分解するカプセル投薬形態、を含む。成分(a)はまた、薬学的に受容可能な親水性膨潤剤(例えば、セルロース、デンプンの低級アルキルエーテル、水溶性の脂肪族または環状のポリ-N-ビニルアミド、ポリビニルアルコール、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリエチレングリコール、およびこれらの混合物)、ならびに薬学的投薬形態の製造において使用される他の材料を含み得る。この型の投薬形態の例に関するさらなる詳細は、Sinnreich, 米国特許第4,996,058号に見いだされ得る。

【0042】

本発明の別の実施形態において、ガバペンチンのその胃に留まる投薬形態は、ガバペンチンを、患者の胃、十二指腸、および小腸へ放出するための長期放出性経口薬物投薬形態であり、以下を含む：(i)胃液由来の水を吸収して、粒子のサイズを増大させて、栄養補給様式が誘導されている患者の胃の中で、胃に留まることを促進することによって寸法が制限されない状態に膨潤し；(ii)ガバペンチンを徐々に拡散させ、数時間にわたりポリマーが浸食し(ここでこの拡散または浸食は、胃液と接触した際に開始する)；そして(iii)その期間に対応する速度での拡散またはポリマー浸食の結果として、ガバペンチンを患者の胃、十二指腸および小腸へ放出する、ポリマー内に分散したガバペンチンまたはその薬学的に受容可能な塩からなる単一または複数の固体粒子。例示的なポリマーとしては、ポリエチレンオキシド、アルキル置換セルロース材料、およびこれらの組み合わせ(例えば、高分子量ポリエチレンオキシドおよび高分子量または高粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロース材料)が挙げられる。この型の投薬形態の例に関するさらなる詳細は、Shellら, 米国特許第5,972,389号およびShellら, WO9855107に見いだされ得る。

【0043】

なお別の実施形態において、二層錠剤は、活性含有相からガバペンチンを上部胃腸管に放出する一方で他の層は、膨潤層または浮遊層である。この投薬の詳細は、Franzら, 米国特許第5,232,704号に見いだされ得る。この投薬形態は、Wongら, 米国特許第6,120,803号により記載される油溶性材料のバンドにより取り囲まれ得る。

【0044】

本発明の別の実施形態は、ポリ(エチレンオキシド)およびヒドロキシプロピルメチルセルロースから構成されるマトリクスを有する、胃に留まる膨潤可能な徐放性錠剤を使用する。この投薬形態は、実施例1に例示され、さらなる詳細は、本願と同様な日付で出願され、代理人整理番号15662-001700USとして識別されるGuslerら, 「Optimal Polymer Mixtures For Gastric Retentive Tablets」に見いだされ得る(その開示は、本明細書中に参考として援用される)。

【0045】

10

20

30

40

50

ガバペンチンと同時にさらなる治療剤をさらに投与する工程を包含する本発明のこれらの実施形態について、これらの薬剤は、ガバペンチンを含む、胃に留まる投薬形態にて投与され得るか、またはガバペンチンとは別の投薬形態にて投与され得るかのいずれかである。例示的な投薬形態は、以下に記載される。

【0046】

(さらなる薬剤の投薬形態)

1種類以上のさらなる治療剤をさらに投与する工程を包含する本発明のこれらの実施形態について、このような投薬量は、当該分野で周知の任意の適切な処方物であり得る。制御放出が望ましいこれらのさらなる薬剤について、その薬剤は、ガバペンチンの胃に留まる投薬形態中に組み込まれ得るか、または別個の胃に留まる投薬形態もしくは他の制御放出処方投薬形態にて投与され得る。即時放出が望ましいこれらのさらなる薬剤については、その薬剤は、ガバペンチンの胃に留まる投薬形態の周りのコーティングまたは2層錠剤の別の層に組み込まれ得、その薬剤は、前述のガバペンチンの胃に留まるカプセル剤投薬形態のカプセル剤中に単に包まれてもよいし、その薬剤は、別の即時放出投薬形態にて投与されてもよい。

【0047】

代表的には、投薬形態は、さらなる薬剤(別の抗癲癇薬または抗鎮痙薬)を、1つ以上の薬学的に受容可能な成分と組み合わせる含む。キャリアは、固体、半固体、もしくは液体希釈剤、またはカプセル剤の形態であってもよい。通常、活性剤の量は、約0.1~95重量%であり、より代表的には、約1~50重量%である。このような投薬形態を調製する実際の方法は、公知であるか、または当業者に明らかである;例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 第18版, 1990を参照のこと。投与される投薬形態は、いずれにしても、処置される被験体の症状を改善するに有効な量のさらなる治療剤を含む。

【0048】

経口投与のために投薬単位の形態にてさらなる治療剤を含む薬学的処方物の調製の際に、その薬剤は、固体、粉末化成分(例えば、ラクトース、微結晶性セルロース、マルトデキストリン、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アミロペクチン、セルロース誘導体、ゼラチン、または別の適切な成分)、ならびに崩壊剤および滑沢剤(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、ステアリルフマル酸ナトリウム、およびポリエチレングリコール)と混合され得る。次いで、その混合物は、顆粒剤に加工されるかまたは錠剤(例えば、咀嚼錠および口内崩壊錠(oral disintegrating tablet))に圧縮される。

【0049】

軟ゼラチンカプセル剤は、活性薬剤と植物油、脂肪、または他の適切なビヒクルと混合することによって調製され得る。硬ゼラチンカプセル剤は、活性剤の顆粒を単独、または固体粉末化成分(例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、ポテトスターチ、コーンスターチ、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチン)と組み合わせて含み得る。

【0050】

経口投与のための液体調製物は、シロップ剤または懸濁液(例えば、約0.2~20重量%の活性剤を含み、残りが糖または糖アルコールおよびエタノール、水、グリセロール、プロピレングリコールならびにポリエチレングリコールの混合物からなる溶液または懸濁液)の形態に調製され得る。所望であれば、このような液体調製物は、着色剤、矯味矯臭剤、サッカリンおよびカルボキシメチルセルロースまたは他の濃稠化剤を含み得る。経口投与のための液体調製物はまた、乾燥散剤の形態に調製されて、使用前に適切な溶媒で再構成され得る。

【0051】

本発明の方法が、別の抗癲癇薬または鎮痙薬を投与する工程を包含する場合、投与され

得る、多くの市販の投薬形態が存在する。さらに、他の処方物は、当該分野の技術常識に基づいて容易に設計され得、上記の胃に留まる送達系を含む。

【0052】

本発明の使用に適した他の抗癲癇薬または鎮痙薬の代表的な投薬形態としては、錠剤、カプセル剤、経口懸濁液、およびシロップ剤が挙げられる。当業者は、これらの例示的な処方物の1つを容易に調製し得るか、または他の抗癲癇薬が、例えば、以下に提供される多くの市販の製品の1つによって投与され得る。

【0053】

市販のヒダントイン鎮痙薬としては、例えば、Peg anone（登録商標）（エトイン，Abbott）；Mes antoint（登録商標）（メフェニトイン，Sand 10
oz）；およびDilantin（登録商標）（フェニトイン，Warner-Lambert）が挙げられる。

【0054】

本発明における使用に適した抗神経痛剤の代表的な投薬形態としては、錠剤、カプセル剤および経口懸濁液が挙げられる。当業者は、これらの例示的な処方物を容易に調製し得るか、または抗神経痛剤は、例えば、以下に提供する多くの市販の製品のうちの1つによって投与され得る。

【0055】

市販の抗神経痛剤としては、例えば、Atretol（登録商標）（カルバマゼピン， 20
Elan）が挙げられる。

【0056】

適切な抗癲癇薬、鎮痙薬および抗神経痛剤の処方物の特定の例が、上記で記載されたが、本発明は、他の抗癲癇薬または鎮痙薬を送達するために使用され得る多くの他の処方物が存在するので、それらの例に限定されないことが理解される。

【0057】

本発明の一般的方法は、以下の実施例を参照して最もよく理解され、当業者がより明快に本発明を理解し、実施することができることが意図される。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するとは意図されないし、そのように解釈されず、単にそれらの例示および代表であるにすぎない。

【実施例】

【0058】

（実施例1）

錠剤を、ドライブレンドプロセスを用いて製造し、Carver「Auto C」Press（Fred Carver，Inc.，Indiana）で手動で作った。ドライブレンドプロセスは、プラスチックバッグ中で成分全てをブレンドする工程、および0.7086" x 0.3937" Mod Oval die（Natoli Engineering）を使用して、1000mgの錠剤（600mg ガバペンチン用量）に圧縮する工程からなった。Carver「Auto C」Pressの操作のためのパラメーターは、以下の通りであった：4000lbs.力、0秒ドウェル時間（Carver Pressでの設定）、および100%ポンプ速度。 40

【0059】

【表 1】

サンプル #	処方物組成 (wt%)			
	活性剤	PEO 凝集剤	Methocel K100M	M. St.
1	60.0	39.0	0.0	1
2	60.0	24.3	14.7	1
3	60.0	0.0	39.0	1

10

ここで、活性剤 = ガバペンチン

PEO凝集剤 = ポリ(エチレンオキシド)、グレード Poly Ox 凝集剤、NF F P グレード (Union Carbide / Dow Chemical Company により製造)

Methocel K100M = ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グレード Methocel K100M、プレミアム (Dow Chemical Company により製造)

M. St. = ステアリン酸マグネシウム, NF (Spectrum Chemical Company により供給)。

【0060】

20

溶解性を、USP 装置 I (40 メッシュバスケット) において、100 rpm、脱イオン水中で決定した。1 時間、4 時間および 8 時間に媒体を置換することなく、各時点でサンプル 5 ml を採取した。

【0061】

得られた累積溶解プロフィールを、処方物に添加した活性剤の理論的 % に基づいて、以下に表の形で示した。

【0062】

【表 2】

時間(時間)	放出された活性剤の理論的 wt%		
	サンプル 1	サンプル 2	サンプル 3
1	15.4	14.8	18.6
4	39.4	37.4	43.3
8	61.7	57.8	64.7

30

(実施例 2)

錠剤を、ドライブレンドプロセスを使用して製造し、Carver「Auto C」Press (Fred Carver, Inc., Indiana) で手動で作った。ドライブレンドプロセスは、プラスチックバッグ中で成分全てをブレンドする工程、および 0.6299" x 0.3937" Mod Oval die (Natoli Engineering) を使用して、600 mg の錠剤 (300 mg ガバペンチン) に圧縮する工程からなった。Carver「Auto C」Press の操作のためのパラメーターは、以下の通りであった：約 2000 ~ 2500 lbs. 力、0 秒ドウェル時間 (Carver Press での設定)、および 100 % ポンプ速度。

40

【0063】

【表 3】

サンプル #	処方物組成 (wt%)			
	活性剤	PEO 凝集剤	Methocel K15M	M. St.
4	50.0	24.5	24.50	1

ここで、活性剤 = ガバペンチン

PEO凝集剤 = ポリ(エチレンオキシド)、グレード Poly Ox 凝集剤、NF F P グレード (Union Carbide / Dow Chemical Company により製造)

Methocel K15M = ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グレード Methocel K15M、プレミアム (Dow Chemical Company により製造)

M. St. = ステアリン酸マグネシウム, NF (Spectrum Chemical Company により供給)。

【0064】

溶解性を、USP 装置 I (40 メッシュバスケット) において、100 rpm、脱イオン水中で決定した。1 時間、2 時間、4 時間および 8 時間に媒体を置換することなく、各時点でサンプル 5 ml を採取した。

【0065】

得られた累積溶解プロファイルを、処方物に添加した活性剤の理論的 % に基づいて、以下に表の形で示した。

【0066】

【表 4】

時間(時間)	放出された活性剤の理論的 wt%
	サンプル A
1	20.6
2	32.4
4	49.7
6	63.1
8	74.0
10	82.6

(実施例 3)

3 つの胃に留まる (GRTM) ガバペンチン処方物を、標準的な顆粒化技術を使用して製造した。製造した処方物を、以下に表の形で示す。

【0067】

10

20

30

40

【表 5】

臨床試験用製品の処方		
ガバペンチン GR8, 300-mg (GR8, 300-mg)	ガバペンチン GR6, 300-mg (GR6, 300-mg)	ガバペンチン GR8, 600-mg (GR8, 600-mg)
44.76% ガバペンチン	44.76% ガバペンチン	61.11% ガバペンチン
21.99% Methocel [®] K15M, プレミアム	16.46% Methocel [®] K4M, プレミアム	7.59% Methocel [®] K15M, プレミアム
21.99% Sentry [®] PolyOx [®] WSR 凝集剤, NF FP	21.99% Sentry [®] PolyOx [®] WSR 303, NF FP	27.09% Sentry [®] PolyOx [®] WSR 303, NF FP
7.49% Avicel [®] PH-101, NF	12.98% Avicel [®] PH-101, NF	0.00% Avicel [®] PH-101, NF
2.75% Methocel [®] E5, プレミアム	2.75% Methocel [®] E5, プレミアム	3.22% Methocel [®] E5, プレミアム
1.00% ステアリン酸マグネシウム, NF	1.00% ステアリン酸マグネシウム, NF	1.00% ステアリン酸マグネシウム, NF
670-mg (錠剤重量)	670-mg (錠剤重量)	982-mg (錠剤重量)
0.3937" X 0.6299" Mod Oval	0.3937" X 0.6299" Mod Oval	0.4062" X 0.75" Mod Cap

ガバペンチンを、Plantex U.S.A. (Englewood Cliffs, NJ) から入手した。Methocel (登録商標) 銘柄のヒドロキシプロピルメチルセルロース (ヒプロメロース (hypromellose) としても公知)、および Sentry (登録商標) PolyOx (登録商標) 銘柄のポリエチレンオキシドを、Dow Chemical (Midland, Michigan) から入手した。Methocel E5, プレミアムは、USP 2910 型ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、数平均分子量は、6000~8000 のオーダーであり、粘度は、20 の 2% 水溶液として 5 cps である。Methocel (登録商標) K4M および Methocel (登録商標) K15M は、USP 2208 型ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、粘度は、20 の 2% 水溶液として、それぞれ、4000 cps および 15,000 cps であり、数平均分子量は、それぞれ、80,000 および 100,000 のオーダーである。Sentry (登録商標) PolyOx (登録商標) WSR 301、NF FP、Sentry (登録商標) PolyOx (登録商標) WSR 凝集剤、NF FP および Sentry (登録商標) PolyOx (登録商標) WSR 303、NF FP は、それぞれ、約 4,000,000、5,000,000 および 7,000,000 の粘度平均分子量を有する。Avicel PH-101, NF は、FMC Corporation (Philadelphia, PA) により供給された微結晶性セルロースである。ステアリン酸マグネシウム, NF は、Spectrum Quality Products (New Brunswick, NJ) により供給された。

【0068】

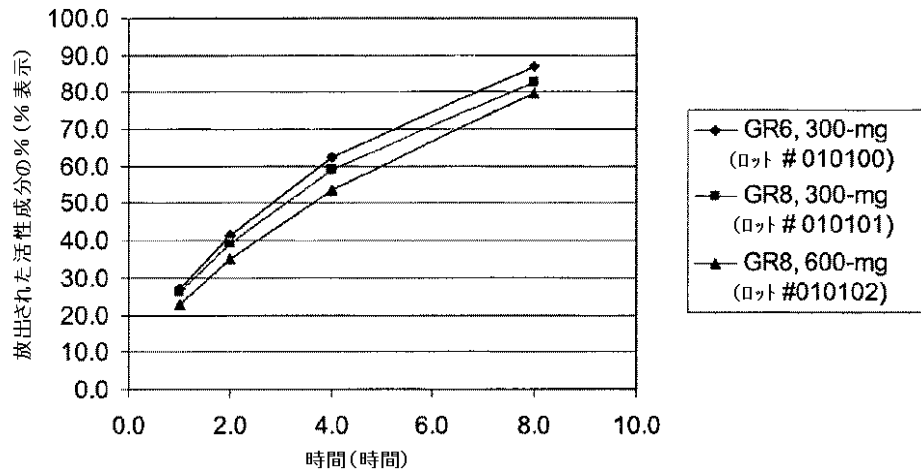
溶解性プロフィールを、3つの原型 GR^TM 処方物について、改変模倣胃液中で USP 装置 I (100 rpm) により決定されるように、以下の図 1 に示す。

【0069】

【化 1】

Figure 1

ガバペンチンGR溶解



10

20

(実施例 4)

600 mg 用量として投与された実施例 3 に記載される 3 種類の処方物の薬物動態プロフィールを、15 名の健常ボランティアを包含する、無作為化した 4 とおりの交差実験 (four-way cross-over experiment) において、Neurontin (登録商標) 即時放出 300 mg カプセル剤と比較した。各被験体に、高脂肪の朝食 (FDA 朝食) を終了して 5 分以内に、3 種類の GRTM 処方物 (1 × 600 mg 錠剤または 2 × 300 mg 錠剤) または Neurontin (登録商標) カプセル剤 (2 × 300 mg) のうちのいずれか 1 つとして、600 mg のガバペンチンの処置を施した。結晶サンプルを、投与して 48 時間後に採取した。以下の図 2 は、施した 4 回の処置についての平均血漿プロフィールを示し、薬物動態データを、以下に表の形でまとめる。

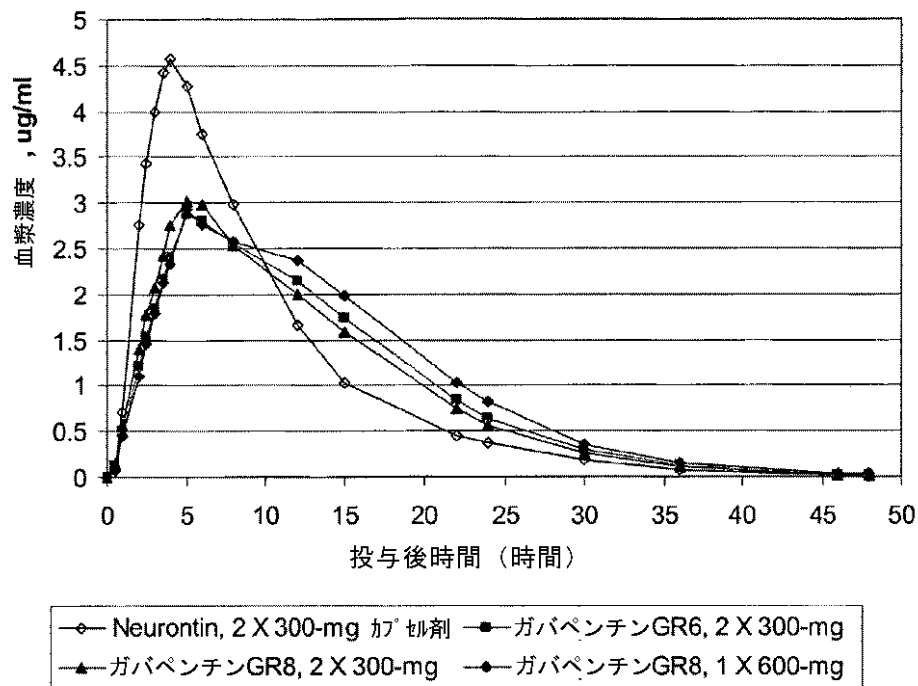
30

【0070】

【化2】

Figure 2

ガバペンチン第I相－15名の被験体の平均



ガバペンチン血漿データ－15名の被験体の平均				
投薬		AUC _{inf} [#] ((ug/ml)*hr)	C _{max} [#] (ug/ml)	T _{max} (時間)
Neurontin [®] , 300-mg 2 X ｶﾌﾟｾﾙ剤	平均:	46.65	4.72	3.93
	%CV:	19.0	20.2	15.1
GR6, 300-mg 2 X 錠剤	平均:	44.43	2.97	6.63
	%CV:	34.9	29.7	45.1
GR8, 300-mg 2 X 錠剤	平均:	41.84	3.10	5.63
	%CV:	34.4	26.2	34.9
GR8, 600-mg 1 X 錠剤	平均:	48.01	3.13	7.13
	%CV:	26.8	18.7	42.2

[#]幾何平均および幾何 %CV を報告する。

図2に示され、および上記の表に示されるように、GRTM処方物は、即時放出カプセル剤と比較して、血漿AUC_{inf}により測定されるバイオアベイラビリティの損失なしに、より低い最大血漿濃度を有する徐放、およびより大きな最大濃度時間値を示す。

【0071】

本明細書中で言及または参照される特許出願、特許、刊行物、および他の刊行された文書は、各々、個々の特許出願、特許、刊行物および他の刊行された文書が、具体的かつ個々に、参考として援用されるように示されるのと同程度に、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0072】

本発明は、その具体的実施形態を参照して記載されてきたが、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく、種々の変更が行われ得、等価物が置換され得ることが、当業者に理解されるべきである。さらに、多くの改変が行われて、本発明の目的、趣旨および範囲に対して特定の状況、材料、組成物、プロセス、プロセス工程を適合させ得る。全てのこのような改変は、添付の特許請求の範囲内にいることが意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
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 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14

(72)発明者 ホウ, スイ ユェン エディー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティー, シャド コート 3
 80

(72)発明者 ガスラー, グロリン エム.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 95014, クパーティノ, マククレラン ロード 20
 671

合議体

審判長 村上 騎見高
 審判官 前田 佳与子
 審判官 天野 貴子

(56)参考文献 特表2000-513028(JP,A)
 国際公開第01/56544(WO,A1)
 特表平9-512550(JP,A)
 特表2001-515859(JP,A)
 K.O.Vollmer et al, Pharmacokinetics and Metabolism of Gabapentin in Rat, Dog and Man, Arzneim.-Forsch./Drug Research, 1986年, 36(I), Nr.5, p830-839
 Ivo W.Tremont-Lukats et al, Anticonvulsants for Neuropathic Pain Syndromes, Drugs, 2000年11月, Vol.60 No.5, p1029-1052

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00, 9/00, 47/00

C A p l u s / B I O S I S / M E D L I N E / E M B A S E (S T N)