

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6919119号
(P6919119)

(45) 発行日 令和3年8月18日(2021.8.18)

(24) 登録日 令和3年7月28日(2021.7.28)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/197	(2006.01)
A 61 K 9/20	(2006.01)
A 61 K 47/38	(2006.01)
A 61 K 47/26	(2006.01)
A 61 K 47/12	(2006.01)
	A 61 K 31/197
	A 61 K 9/20
	A 61 K 47/38
	A 61 K 47/26
	A 61 K 47/12

請求項の数 6 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-9249 (P2018-9249)	(73) 特許権者	398058382
(22) 出願日	平成30年1月23日(2018.1.23)	日新製薬株式会社	
(65) 公開番号	特開2018-118966 (P2018-118966A)	山形県天童市清池東二丁目3番1号	
(43) 公開日	平成30年8月2日(2018.8.2)	(74) 代理人	100172018
審査請求日	令和3年1月21日(2021.1.21)	弁理士	佐藤 俊彦
(31) 優先権主張番号	特願2017-9736 (P2017-9736)	(74) 代理人	100148541
(32) 優先日	平成29年1月23日(2017.1.23)	弁理士	大串 寿人
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)	(74) 代理人	100183069
早期審査対象出願		弁理士	辻 茉莉子
		(72) 発明者	吉田圭一
			山形県天童市清池東二丁目3番1号 日新製薬株式会社本社工場内
		(72) 発明者	小松倫士
			山形県天童市清池東二丁目3番1号 日新製薬株式会社本社工場内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3位が置換された γ -アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固体医薬組成物。

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プレガバリン及び薬学的に許容可能なその塩からなる群から選択される 1 以上の活性成分を含有し、

該活性成分が、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、D-マンニトール、及び、ステアリン酸カルシウムからなる群から選択される 1 以上の成分で被覆された顆粒（但し、該顆粒は、1 以上の任意の添加物を含有し、該顆粒及び該顆粒に接する被覆は、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を含有しない）中に存在することにより、

該活性成分が、前記顆粒の外に存在する、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物（但し、前記顆粒の外にヒドロキシプロピル置換セルロースが存在しても良い）と接触しない製剤構造を有し、

ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物と前記活性成分とが接触する状態で打錠することにより生じる、経時的なラクタム体の生成が抑制された即時放出性の口腔内崩壊錠。

【請求項 2】

カルボキシメチル基で修飾されたデンプン又は薬学的に許容可能なその塩、糖アルコール、ステアリン酸カルシウム、乳糖水和物、及びヒドロキシプロピル置換セルロースからなる群から選択される 1 以上の成分を含有する、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】

エリスリトール、マンニトール、イソマルト、還元水飴、還元麦芽糖水飴、マルチトル、ソルビトールからなる群から選択される 1 以上の糖アルコールを含有する、請求項 1 または 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

プレガバリン及び薬学的に許容可能なその塩からなる群から選択される 1 以上の活性成分が、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、タルク、酸化チタン、ポビドン、クロスポビドン、マクロゴール、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、ゼラチン、デンプン、部分アルファー化デンプン、リン酸二水素カルシウムからなる群から選択される 1 以上の成分と接触しない製剤構造を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 5】

化デンプン、白糖、アラビアゴム、ゼラチンからなる群から選択される 1 以上の成分を錠剤重量の 1.7 % 以上含有しない、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の即時放出性の口腔内崩壊錠の製造方法であって、以下の工程を含む方法 :

(1) プレガバリン及び薬学的に許容可能なその塩からなる群から選択される 1 以上の活性成分を、1 以上の任意の添加物 (但し、該添加物は、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を含有しない) とともに混合する工程、

(2) 前記の混合物にヒドロキシプロピル置換セルロース溶液を噴霧して造粒する工程、

(3) 前記の造粒物を、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、D - マンニトール、及び、ステアリン酸カルシウムからなる群から選択される 1 以上の成分を含有する被覆材 (但し、該被覆材は、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を含有しない) で被覆する工程、

(4) 前記の被覆造粒物を、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を 1 以上含有する添加剤もしくは造粒物とともに混合して打錠する工程。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、- アミノ酪酸 (GABA) の誘導体を含有する固形医薬組成物もしくは圧縮固形医薬組成物、好ましくは 3 位が置換された - アミノ酪酸誘導体 を含有する固形医薬組成物もしくは圧縮固形医薬組成物、及び当該固形医薬組成物もしくは圧縮固形医薬組成物の製造方法に関する。

本発明は、- アミノ酪酸 (GABA) の誘導体を安定に保持する固形医薬組成物もしくは圧縮固形医薬組成物、好ましくは 3 位が置換された - アミノ酪酸誘導体 を安定に保持する圧縮固形医薬組成物、及び当該固形医薬組成物もしくは圧縮固形医薬組成物の製造方法に関する。

【0002】

本発明は、- アミノ酪酸 (GABA) の誘導体、好ましくは 3 位が置換された - アミノ酪酸誘導体 の苦みを感じさせず、当該誘導体の溶出性に優れ、十分な硬度を保持し、成形性に優れ、付着性が少なく、粉流れが良く、当該誘導体が十分な保存安定性を有しており、高品質な医薬製剤を製造しうる固形医薬組成物もしくは圧縮固形医薬組成物、及び

10

20

30

40

50

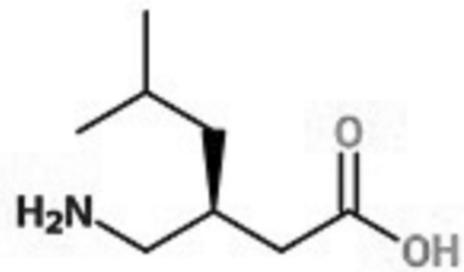
当該固体医薬組成物もしくは圧縮固体医薬組成物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0003】

- アミノ酪酸誘導体の代表的な医薬として、プレガバリン、ガバペンチン、バクロフェンが知られている。プレガバリン、ガバペンチン、バクロフェンの構造は、夫々、順に、下記の式I～式IIIのとおりである。

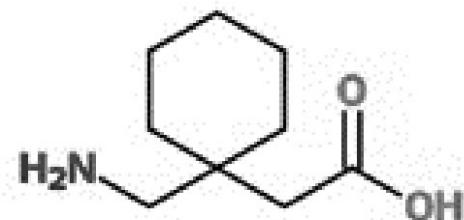
【化1】



10

式I プレガバリンの構造式

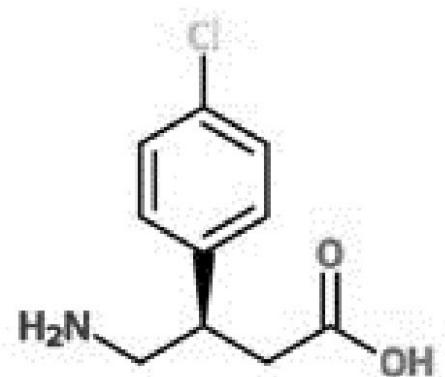
【化2】



20

式II ガバペンチンの構造式

【化3】



30

式III バクロフェンの構造式

【0004】

プレガバリンは、日本では、神経障害性疼痛及び線維筋痛症に伴う疼痛の治療用に、ファイザー社から「リリカ」の商品名で硬カプセル剤として販売されている。リリカのインタビューフォームによれば、その使用期限は3年間である。

ガバペンチンは、日本では、癲癇の治療用に、ファイザー社から「ガバペン」の商品名で錠剤及びシロップ剤として販売されている。「ガバペン」のインタビューフォームによれば、ガバペンの錠剤及びシロップ剤の使用期限は、ともに3年間である。

【0005】

バクロフェンは、日本では、痙性麻痺の治療用に、ノバルティス社からは「リオレーサー

40

50

ル」の商品名で、第一三共株式会社からは「ギャバロン」の商品名で、夫々錠剤として販売されている。また、バクロフェンは、脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺の治療用に、第一三共株式会社から髄腔内注射用の液剤として販売されている。インタビューフォームによれば、リオレサールの錠剤の使用期限は3年間、ギャバロンの髄腔内注射剤の使用期限は3年間、ギャバロンの錠剤の使用期限は5年間である。

【0006】

プレガバリンとガバペンチンは、 γ -アミノ酪酸 (GABA) の脂溶性を高めて血液脳関門を通過するようにしたGABA誘導体である。プレガバリンとガバペンチンは、 γ -アミノ酪酸 (GABA) に類似する構造を有しているが、GABA (GABA_A、GABA_B、ベンゾジアゼピン) 受容体との結合、GABAの代謝や再取り込みへの阻害作用は認められていない。また、既存鎮痛薬の作用機序である電位依存性ナトリウムチャネル遮断、オピオイド受容体活性化、NMDA受容体遮断、シクロオキシゲナーゼ阻害、モノアミン再取り込み阻害等の作用は有さない。10

【0007】

電位依存性カルシウムチャネルは電気生理学的な違いに基づき、P型、Q型、N型、L型、R型、T型に分類されている。これらは、いずれも、1、2、 α 、 β の5つのサブユニットから構成される。

これらのうち、N型カルシウムチャネルは、神経伝達物質を放出し、痛みの感作に影響していると考えられている。プレガバリンとガバペンチンは、N型カルシウムチャネルの補助的サブユニットである α サブユニットと結合して、神経終末内へのカルシウムの流入を減少させ、細胞内カルシウムイオン濃度上昇に依存する興奮性神経伝達物質の放出を抑制する。20

【0008】

一方、主に高血圧症治療薬として使用されるカルシウム阻害薬はL型カルシウムチャネルに作用して効果を発揮しているため、N型カルシウムチャネルにのみ拮抗するプレガバリンとガバペンチンは、血圧や心機能に影響しない。

【0009】

プレガバリンとガバペンチンは、いずれも神経障害性疼痛の第一選択薬である。プレガバリンとガバペンチンは、皮膚等の痛覚を伝達するC線維やA_δ線維などの痛覚一次ニューロンが脊髄後角の膠様質に投射して二次ニューロンとシナプス形成する際に、N型の電位依存性カルシウムチャネルの α サブユニットと結合して神経終末内へのカルシウムの流入を阻害して興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより神経障害性疼痛に対する鎮痛作用を生ずる。プレガバリンは、帶状疱疹後神経痛及び有痛性糖尿病性ニューロパチー患者を対象とする臨床試験において統計学的に有意な鎮痛効果が認められている。30

【0010】

ガバペンチンとプレガバリンの鎮痛力価は1:5であり、ガバペンチンは、プレガバリンの5~6倍の量を服用する必要がある。プレガバリンとガバペンチンはいずれも、眠気、ふらつき、転倒、末梢性浮腫、体重増加の副作用があるので、服用量の細かい調節が必要である。

【0011】

GABA作動性神経系の神経終末は、シナプス後細胞を過分極させ、活動電位の発生を抑制するので抑制性神経系と呼ばれる。

ガバペンチンは、中枢神経系に広く分布するGABA作動性神経系の神経終末に存在するGABAトランスポーターを活性化させてGABA作動性神経系の機能を維持・増強することによって神経系の過活動を抑制するので、癲癇の治療に用いることができる。

【0012】

バクロフェンは、GABA_B受容体の作動薬として働き、筋弛緩作用があるので、多発性硬化症、脊髄損傷、脳脊髄疾患などにおける痙攣による疼痛に対して鎮痛効果を有する。

【0013】

10

20

30

40

50

プレガバリンとガバペンチンの薬物動態には違いがみられ、ガバペンチンはL-アミノ酸輸送体によって吸収されるが、プレガバリンはD-、L-いずれのアミノ酸輸送体によっても吸収される。そのため、ガバペンチンは高用量になると生物学的利用能が低下し、血中濃度の予測が難しいが、プレガバリンは生物学的利用能が90%以上で用量依存性の薬物動態を示すので血中濃度を予測しやすい。また、ガバペンチンが服用後約3時間で血中濃度のピークに達するのに比べ、プレガバリンは約1時間でピークに達するため速やかに効果が得られる。

【0014】

排泄に関しては、プレガバリンは血漿タンパクと結合せず、肝臓での代謝を受けないため、薬物相互作用を引き起こしにくい。また、プレガバリンの尿中排泄の99%が未変化体である。プレガバリン及びガバペンチンの血漿中濃度半減期は用量増加や反復投与に関わらず、およそ6時間とされている。プレガバリンとガバペンチンの吸収は、食事の影響をほとんど受けず、また、肝で代謝されないため、肝臓の酵素を増やしたり阻害したりしないことから、薬物相互作用が非常に少ない薬物である。健康成人のプレガバリンの全身クリアランスは60~100mL/minであり、ガバペンチンの全身クリアランスの平均値は、116mL/minであり、いずれも糸球体濾過速度と一致し、未変化体の尿中排泄率はほぼ100%であったとする報告がある。

【0015】

プレガバリンとガバペンチンに最もよくみられる副作用は、眠気とふらつきである。用量が増えるにしたがって、また高齢になるにつれてその頻度は増加する。プレガバリンの副作用の頻度は承認までの国内試験において約20%前後である。プレガバリンには突然の意識消失の報告もある。その他のプレガバリンの副作用としては、浮腫が15%程度報告されている。

【0016】

ガバペンチンの副作用の頻度は承認までの国内試験において約59%である。その他のガバペンチンの副作用としては、頭痛(約9%)、複視(約5%)、倦怠感(約4%)であった。

バクロフェンの副作用の頻度は承認までの国内試験において約37%である。主な副作用は、眠気(約10%)、恶心(約5%)、食欲不振(約3%)、脱力感(約7%)、ふらつき(3%)等であった。

【0017】

プレガバリン及びガバペンチンは、他の薬物と有害な相互作用を来しにくいが、プレガバリンとオピオイドを併用するとオピオイドによる呼吸抑制が増強されたとする報告があり、注意を要する。

【0018】

これらの-L-アミノ酪酸誘導体は、共通の構造に基づく共通の特性があり、製剤化した場合にも共通の構造に基づく共通する課題がある。

【0019】

特開2000-034227(特許文献1)には、ガバペンチン、プレガバリン、バクロフェン等の-L-アミノ酪酸誘導体は、非常に苦みを有する薬物であること、圧縮成形性及び流動性が極めて乏しいことが記載されている。また、特許文献1には、安全性の観点から使用期限中のラクタム体の含有許容量は1.0%以下とされていること、多くの助剤がガバペンチン、プレガバリン又はバクロフェンと経時に反応してラクタム体(-アミノ酪酸構造を有する化合物の分子内に存在するアミノ基とカルボキシル基の分子内脱水縮合生成物)を形成し、圧密状態になればなるほど脱水縮合反応が加速され、製剤化における水または有機溶媒の使用により更に加速されることが記載されている。プレガバリンのラクタム体、ガバペンチンのラクタム体、バクロフェンのラクタム体の構造は、夫々順に、下記の式IV~式VIのとおりである。

【0020】

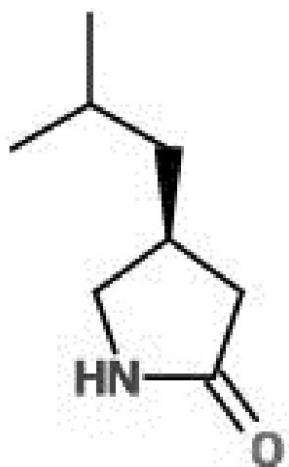
10

20

30

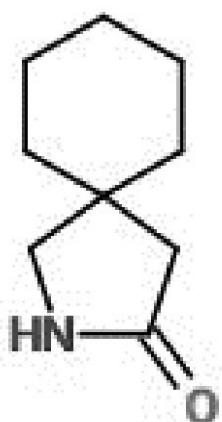
40

【化4】



式IV プレガバリンのラクタム体の構造式

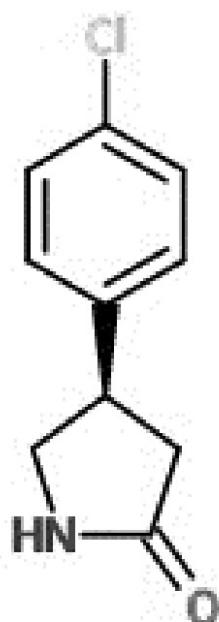
【化5】



30

式V ガバペンチンのラクタム体の構造式

【化6】



10

式V I バクロフェンのラクタム体の構造式

20

【0021】

そして、特許文献1は、上記の問題の解決方法として、-アミノ酪酸誘導体に、安定化剤として、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール、グリセリンおよびこれらの脂肪酸エステルを保水剤として配合することによる、-アミノ酪酸誘導体の安定化された固体組成物を提案している。

特許文献1の分割出願である特開2003-055211（特許文献2）及びさらにその分割出願である特開2004-043506（特許文献3）についても同様の記載がある。

【0022】

特開2000-034226（特許文献4）にも、特許文献1～3と同じ問題点が記載されており、その解決方法として、-アミノ酪酸誘導体にアミノ酸を添加することにより、-アミノ酪酸誘導体のアミノ基およびカルボキシル基を封鎖して、水溶液状態及び固体状態において-アミノ酪酸誘導体を安定化しうることが記載されている。

【0023】

特表2009-514847（特許文献5）にも、プレガバリン製剤は、プレガバリンの分子内に存在するアミノ基とカルボキシル基が脱水縮合して、ラクタム体を形成する場合があることが記載されている。また、特許文献5には、プレガバリンは小腸及び上行結腸において吸収され、右結腸曲を超えると吸収されにくうことから、単純に6時間以上にわたって活性成分を放出する徐放性製剤では、6時間後以降には右結腸曲を超えて移動してしまって吸収されにくくなるので、1日1回服用の徐放性製剤とはなりえないことが記載されている。

30

【0024】

その解決方法として、特許文献5は、プレガバリン、ポリ酢酸ビニル、ポビドン、及び架橋型ポビドンを含有することにより、長期間にわたって胃に滞留し、胃に滞留している間、持続的にプレガバリンを放出する1日1回服用の持続放出性医薬製剤を提案している。

40

【0025】

特表2014-521639（特許文献6）にも、プレガバリンの平均吸収ウィンドウは6時間以下であることが記載されており、その解決方法として「プレガバリンまたはその塩およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む」ことによりプレガバリンの放出

50

制御及び浮遊性の向上を目的とした第1の放出制御相と、「膨潤性ポリマーとしてポリエチレンオキサイドを含む」ことにより膨潤性及び浮遊性の両方を有する第2の放出制御相が均一に分散している、徐放錠を提案している。

【0026】

特表2003-504324（特許文献7）には、味がマスクされ、活性成分を即時放出する被覆された顆粒を製造するという課題の解決手段として、まず、カルボキシメチルセルロースナトリウム（カルメロースナトリウム）、クロスポビドン、カルボキシメチルデンプンなどの崩壊剤を活性成分の粉末と最初に乾燥混合し、結合剤とともに湿式造粒した後に、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスポビドン、カルボキシメチルデンプンなどの膜崩壊剤と被覆剤とを含む懸濁液で噴霧して被覆した後に乾燥することを提案している。10

【0027】

そして、特許文献7の実施例3には、プレガバリン、クロスポビドン、アセスルファムカリウム、沈殿シリカ、エチルセルロース及びクロスポビドンを含有する顆粒を、マンニトール、クロスポビドン、アスパルテーム、香料、ステアリン酸マグネシウムと混合し打錠する速崩錠が記載されている。

特許文献7の実施例3には、味マスキングと溶出特性を確認した旨の記載はあるが、保存安定性については何ら記載されていない。

【0028】

WO2015/007890（特許文献8）は、プレガバリンの服用時にビタミンB欠乏が生じて神経の損傷と貧血が生じることを防ぐために、プレガバリンとビタミンB12を含有するカプセル剤を提案している。20

【0029】

WO2015/114656（特許文献9）には、プレガバリンが上部消化管においてのみ吸収されることが記載されている。

そのため、特許文献9は、プレガバリンの1日1回の徐放性製剤を作製するという課題の解決方法として、胃粘膜に粘着する錠剤を提案している。特許文献9の実施例1の直打処方にはプレガバリン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、及び粘膜粘着性添加物としてポリエチレングリコール、トラガカント、ポリメタクリレート誘導体、又はポリエチレンオキサイドを含有する各種のフィルムコーティング錠が記載されている。30

しかし、特許文献9には、これらの製剤を実際に製造した旨の記載はなく、何らかの試験を行ったことの記載もない。

【0030】

WO2015/114655（特許文献10）には、プレガバリンが上部消化管においてのみ吸収されることが記載されている。

そのため、特許文献10は、プレガバリンの1日1回の徐放性製剤を製造するという課題の解決方法として、密度の低い添加剤を添加することによって、胃に滞留する期間、錠剤が断片化せずに元の形状を保つ“物理的統一性”を保つとともに、かつ、錠剤が沈んだり幽門を通過したりせずに胃液に浮遊する“水力学的平衡状態”を保つ錠剤を提案している。特許文献10の実施例1の直打処方にはプレガバリン、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、及びエチルセルロースを含有する各種のフィルムコーティング錠が記載されている。40

しかし、特許文献10には、これらの製剤を実際に製造した旨の記載はなく、何らかの試験を行ったことの記載もない。

【0031】

EP2343055（特許文献11）には、プレガバリンを含有する安定な製剤、特に安定なカプセル剤を製造するという課題の解決方法として、プレガバリン又は薬学的に許容可能なその塩、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸水素カルシウム、及びコーンスターーチを含有する固形製剤を提案している。特許文献11の実施例1のカプセル剤は、これらの成分からなっており、40 75%相対湿度の条件下において6か月間経過した後も溶出50

性及び安定性が良好であったことが記載されている。

しかし、特許文献11には、圧縮固体製剤を製造した旨の記載はない

【0032】

特開2011-173881（特許文献12）には、イヌはヒトよりも胃の筋力が強いこと、及び胃腸管の長さが人の約半分しかなく、そのため、1日1回の投与で済む徐放性錠剤の製造が困難であることが記載されている。

特許文献12は、その解決方法として、イヌの胃腸管の筋力に耐えるのに十分な高分子量または高粘度ポリマーを使用すること、及び、錠剤がイヌの胃の底部に沈降し、迅速に水和して、長時間にわたって胃に貯留する錠剤を提案している。

【0033】

特許文献12の請求項1～19は、活性成分を特定する発明ではない。しかしながら、特許文献12の請求項20は、適用可能な活性成分としてプレガバリン、アモキシシリソ、及びトラマドールが記載されており、特許文献12の実施例3には、プレガバリン、及び高分子量または高粘度ポリマーとしてヒプロメロース2208を含有する錠剤が記載されている。同様に、特許文献12の実施例4には、プレガバリン、及び高分子量または高粘度ポリマーとしてポリエチレンオキシドWSRN-60KNFを含有する錠剤が記載されている。

【0034】

そして、特許文献12の図3には、実施例3及び実施例4のプレガバリン錠の徐放性の溶出プロファイルが記載されている。さらに、特許文献12の図8には、実施例3及び実施例4のプレガバリン錠及び放出カプセル剤をイヌに単回投与した時の血漿プレガバリン濃度の経時推移が示されている。

しかし、特許文献12には、プレガバリンを含有する圧縮固体製剤の保存安定性については何ら記載されていない。

【0035】

特開2008-528494（特許文献13）には、ガバベンチン又はプレガバリンを徐放性製剤化するために、（a）pH非依存性可溶性ポリマーで被覆されたガバベンチン又はプレガバリンと、（b）pH非依存性不溶性ポリマーで被覆されたガバベンチン又はプレガバリンと、（c）pH依存性可溶性ポリマーで被覆されたガバベンチン又はプレガバリンとを含む組成物を提案している。

【0036】

特表2013-535477（特許文献14）には、プレガバリンが腸上部内でのみ吸収されることが記載されており、プレガバリンを徐放性製剤化するために、マトリクス形成剤、膨潤剤、及び浮力剤又は沈降剤を含むマトリクス内にプレガバリンを含有することによって、胃内で膨潤するだけでなく、胃内で浮遊するかまたは胃内に沈降して、胃内に滞留する製剤を提案している。

【0037】

特表2010-524991（特許文献15）には、ラクトース分解酵素等の不足によってラクトース等の糖類が分解できずに、ラクトースを摂取すると下痢になってしまうラクトース不耐性の患者も服用しうるプレガバリン製剤として、プレガバリンの安定化のためにプレガバリン以外のアミノ酸を必要とせず、ラクトース等の糖類も本質的に含まないプレガバリン含有医薬組成物を提案している。

【0038】

特表2002-522375（特許文献16）には、ガバベンチン及びプレガバリンが、水溶液中で分解して分子内環化によってラクタム体を生成しがちであること、及び、ガバベンチン及びプレガバリンが苦みを有することが記載されている。

【0039】

特許文献16は、その解決方法として、オイドラギットE、アミノエチルメタクリルートコポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセトフタラートなどのポリマーを、アセトン、エタノー

10

20

30

40

50

ル、イソプロパノールなどの有機溶媒に溶解して、ガバベンチン又はプレガバリンの粒子表面にスプレーして被覆粒子を調製し、必要に応じて他の添加物と混合して打錠することを提案している。

【0040】

WO 2011/107812 (特許文献17) には、プレガバリン等のGABA誘導体が、アミノ基とカルボキシル基の分子内脱水縮合によるラクタム体を形成しがちであるとの解決方法として、プレガバリンのGABA誘導体の製剤に、イソマルト(isomalt)、水素化されたマルツロース(hydrogenated maltulose)、ラクトール(lactitol)、マルチトール(maltitol)、イソマルチトール(isomaltitol)などの二糖類、あるいは、マルトトリイトール(maltotriitol)、マルトテトライトール(maltotetraitol)、澱粉の加水分解とそれに続く水素添加によって得られる水素化された多糖類、セロビイトール(cellobiitol)、セロトリイトール(cellotriitol)、キシロビイトール(xylobiitol)、キシロトリイトール(xylotriitol)、イヌロトリイトール(inulotriitol)、あるいは、セルロース(celulose)、キシラン類(xylangs)、フルクタン類(fructans)の加水分解とそれに続く水素添加によって得られる水素化された多糖類を添加することを提案している。

【0041】

しかし、特許文献17の実施例1～5は、単に混合した状態(実施例1)及びカプセル剤(実施例2～5)の実施例であり、しかも、実際に実施例1～3においてラクタム体の生成について測定した添加剤は、乳糖水和物、タルク、二酸化ケイ素(Aerosil 200P)、イソマルト(galenIQ960)、部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプンのみである。

特許文献17に圧縮固体製剤を製造した旨の記載はなく、当然ながら圧縮固体製剤の状態での保存安定性は検討していない。また、特許文献17は、D-ソルビトール及びD-マンニトールがプレガバリンの圧縮固体製剤の保存安定性に及ぼす影響は検討していない。

【0042】

Huda & Toshniwal(非特許文献1)には、プレガバリンが猛烈に苦い薬物であると記載されている。

非特許文献1は、プレガバリンの口腔内崩壊錠においてプレガバリンの苦い味をマスクするために、弱い陽イオン交換樹脂であるKyon T134とプレガバリンの複合体を製剤化することを提案している。

非特許文献1は、プレガバリンの保存安定性については何ら記載していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0043】

【特許文献1】特開2000-034227号公報

【特許文献2】特開2003-055211号公報

【特許文献3】特開2004-043506号公報

【特許文献4】特開2000-034226号公報

【特許文献5】特表2009-514847号公報

【特許文献6】特表2014-521639号公報

【特許文献7】特表2003-504324号公報

【特許文献8】WO 2015/007890号パンフレット

【特許文献9】WO 2015/114656号パンフレット

【特許文献10】WO 2015/114655号パンフレット

【特許文献11】EP 2343055号公報

【特許文献12】特開2011-173881号公報

10

20

30

40

50

【特許文献13】特開2008-528494号公報

【特許文献14】特表2013-535477号公報

【特許文献15】特表2010-524991号公報

【特許文献16】特表2002-522375号公報

【特許文献17】WO2011/107812号パンフレット

【非特許文献】

【0044】

【非特許文献1】Huda & Toshniwal, International Journal of Drug Delivery, 第5巻, 2013年, 56-62頁, Formulation taste masked orodispersible tablet of Pregabalin. 10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0045】

しかし、上記の公知文献のいずれにも、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物が、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する固形製剤もしくは圧縮固形製剤において経時的にラクタム体の生成を促進して保存安定性を損なうことは記載されていない。また、上記の公知文献のいずれにも、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、ポビドン、クロスポビドン、マクロゴール、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ゼラチンデンプン部分アルファー化デンプン、リン酸二水素カルシウムが、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する固形製剤もしくは圧縮固形製剤において経時的にラクタム体の生成を促進して保存安定性を損なうことは記載されていない。 20

【0046】

また、上記の公知文献のいずれにも、化デンプン、白糖、アラビアゴム、ゼラチン、D-ソルビトールによって、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固形製剤の硬度が経時的に損なわれることは記載されていない。 30

【0047】

また、上記の公知文献のいずれにも、単に圧密状態によってではなく、打錠の衝撃によってガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固形製剤におけるラクタム体の経時的な生成が促進されて保存安定性が損なわれ、一旦打錠した後は、解碎して圧密状態を解いてもラクタム体の経時的な生成が促進されたままであることは記載されていない。 30

【0048】

また、上記の文献のいずれにも、打錠圧の強さを変えてもラクタム体が同程度に生成することは記載されておらず、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を含有する、 - アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固形製剤において、「圧密状態になればなるほど」ラクタム体の生成が「加速」するわけではないことは記載されていない。 40

【0049】

また、上記の公知文献のいずれにも、エリスリトール、マンニトール、キシリトール、イソマルト、還元水飴、還元パラチノース、還元麦芽糖水アメ、マルチトールなどの糖アルコール、ヒドロキシプロピルスター、デンプングリコール酸ナトリウムなどのカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンが、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する固形製剤もしくは圧縮固形製剤において経時的なラクタム体の生成を抑制して保存安定性を改善することは記載されていない。 40

【0050】

また、上記の公知文献のいずれにも、アルミラミネート袋などで密封保存することによ 50

つて、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する 固形製剤もしくは圧縮固体製剤における経時的なラクタム体の生成が促進されて保存安定性が損なわれることは記載されておらず、 - アミノ酪酸誘導体を含有する固体製剤もしくは圧縮固体製剤を、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン等とアルミシートを圧着して得られる気密状態のプリスター包装中に保存することによって、経時的なラクタム体の生成が抑制されることは記載されていない。

【0051】

また、上記の公知文献のいずれにも、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固体製剤用の打錠用顆粒を搅拌造粒によって製造した場合には当該圧縮固体製剤の硬度が経時に損なわれてしまうこと、及び、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固体製剤用の打錠用顆粒を流動層造粒によって製造した場合には当該圧縮固体製剤の硬度が経時に損なわれないことは記載されていない。

【0052】

また、上記の公知文献のいずれにも、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する固体製剤もしくは圧縮固体製剤の溶出性が良くないことは記載されていない。

また、上記の公知文献のいずれにも、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体は付着性が高く、摩擦係数が大きいことは記載されていない。

【0053】

また、上記の公知文献のいずれにも、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体は、長さ 1 mm 近い針状結晶であり、嵩高いことは記載されていない。

【0054】

また、上記の公知文献のいずれにも、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固体製剤の圧縮成形性が悪く、キャッピング、ステイッキング、ラミネーションなどの打錠障害を生じやすいことは記載されていない。

【0055】

また、上記の公知文献のいずれにも、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固体製剤において、保存安定性、溶出性、及び錠剤硬度の維持を両立させることが困難であることは記載されていない。

【0056】

したがって、本発明の目的は、良好な保存安定性を有する、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する固体製剤もしくは圧縮固体製剤を提供することである。

本発明の目的は、特に、使用期限内のラクタム体の含有量が 1.0% 以下である、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する、保存安定な固体製剤もしくは圧縮固体製剤を提供することである。

【0057】

本発明の目的は、また、良好な保存安定性を有する、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する固体製剤もしくは圧縮固体製剤の包装形態を提供することである。

【0058】

本発明の目的は、また、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固体製剤の硬度が経時に損なわれにくく、使用期限までの期間を通じて十分な硬度を保持する、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固体製剤を提供することである。

【0059】

本発明の目的は、さらに、付着性が高く、摩擦係数が大きく、嵩高い性質を有し、圧縮成形性及び流動性が極めて乏しいというプレガバリン、ガバベンチン、バクロフェン等の

10

20

30

40

50

- アミノ酪酸誘導体の性質に関わらず、圧縮前の紺体が良好な流動性を有し、歩留まり良く安定的に生産しうる、 - アミノ酪酸誘導体を含有する固体製剤もしくは圧縮固体製剤を提供することである。

【0060】

本発明の目的は、また、速やかに崩壊し、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する固体製剤もしくは圧縮固体製剤の活性成分の溶出性が良好な固体製剤もしくは圧縮固体製剤を提供することである。

【0061】

本発明の目的は、また、キャッピング、スティッキング、ラミネーションなどの打錠障害を実質的に生じない、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固体製剤を提供することである。

10

本発明の目的は、さらに、プレガバリン、ガバベンチン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体の苦みをマスクした固体製剤もしくは圧縮固体製剤を提供することである。

【0062】

本発明の目的は、また、良好な含量均一性を有する、ガバベンチン、プレガバリン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する固体製剤もしくは圧縮固体製剤を提供することである。

本発明の目的は、また、上記の、課題の 1 つ、2 つ、3 つ、あるいは 4 つ以上を同時に解決しうる、 - アミノ酪酸誘導体を含有する固体製剤もしくは圧縮固体製剤を提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

【0063】

本発明者は、プレガバリン、ガバベンチン、バクロフェン等の - アミノ酪酸誘導体を含有する固体医薬組成物もしくは圧縮固体医薬組成物を提供すべく鋭意研究を行った結果、上記の課題が存在することを初めて認識し、これを解決すべく試行錯誤を重ね、洞察に基づいて自らその解決手段を見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、具体的には下記のとおりである。

【0064】

〔1〕

- アミノ酪酸構造を有する化合物及び薬学的に許容可能なその塩からなる群から選択される 1 以上の活性成分を含有し、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物から選択される 1、2、又は 3 以上のセルロース系添加物を含有しないか、又は、該活性成分が前記のセルロース系添加物と接触しない製剤構造を有する、固体製剤又は圧縮固体製剤。

30

【0065】

〔2〕

- アミノ酪酸構造を有する化合物及び薬学的に許容可能なその塩からなる群から選択される 1 以上の活性成分を含有し、結晶セルロース、酢酸セルロース、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、カルメロースカリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルメロースカルシウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、粉末セルロース、乳糖・結晶セルロース球状顆粒からなる群から選択される 1、2、又は 3 以上のセルロース系添加物を含有しないか、又は、該活性成分が前記のセルロース系添加物と接触しない製剤構造を有する、〔1〕に記載の固体製剤又は圧縮固体製剤。

40

【0066】

〔3〕

プレガバリン、ガバベンチン、バクロフェン及び薬学的に許容可能なこれらの塩からな

50

る群から選択される 1 以上の活性成分を含有し、結晶セルロース、酢酸セルロース、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、カルメロースカリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルメロースカルシウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、粉末セルロース、乳糖・結晶セルロース球状顆粒からなる群から選択される 1、2、又は 3 以上のセルロース系添加物を含有しないか、又は、該活性成分が前記のセルロース系添加物と接触しない製剤構造を有する、〔1〕又は〔2〕に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0067】

〔4〕

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、ポビドン、クロスポビドン、マクロゴール、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ゼラチン、デンプン、部分アルファー化デンプン、リン酸二水素カルシウムからなる群から選択される 1、2、又は 3 以上の添加物を含有しないか、又は、-アミノ酪酸構造を有する化合物及び薬学的に許容可能なその塩からなる群から選択される 1 以上の活性成分が前記の添加物と接触しない製剤構造を有する、〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0068】

〔5〕

化デンプン、白糖、アラビアゴムからなる群から選択される 1、2、又は 3 以上の添加物を含有しない、〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0069】

〔6〕

ヒドロキシプロピル置換セルロースを含有する、〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0070】

〔7〕

カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプン又は薬学的に許容可能なこれらの塩、及び糖アルコールから選択される 1 以上の成分を含有する、〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0071】

〔8〕

カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプン又は薬学的に許容可能なこれらの塩、及び糖アルコールを含有する、〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0072】

〔9〕

カルボキシメチルスターチナトリウム、及びヒドロキシプロピルスターチからなる群から選択される 1 以上の修飾されたデンプンを含有する、〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0073】

〔10〕

エリスリトール、マンニトール、キシリトール、イソマルト、還元水飴、還元パラチノース、還元麦芽糖水飴、マルチトール、ソルビトール、からなる群から選択される 1、2、又は 3 以上の糖アルコールを含有する、〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0074】

〔11〕

10

20

30

40

50

即時放出性である、〔1〕～〔10〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

〔12〕

密封包装されていない、〔1〕～〔11〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

〔13〕

気密包装されている、〔1〕～〔12〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0075】

〔14〕

ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、又はポリエチレンを使用したブリスター包装を用いて気密包装されている、〔1〕～〔13〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

〔15〕

錠剤である、〔1〕～〔14〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

〔16〕

フィルムコーティングされた錠剤である、〔1〕～〔15〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0076】

〔17〕

20N以上の硬度を有する、〔1〕～〔16〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

〔18〕

20で測定した2%水溶液の粘度が2～400mPa・sであるヒドロキシプロピル置換セルロースを含有する、〔1〕～〔17〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0077】

〔19〕

圧縮固形製剤1個当たりのヒドロキシプロピル置換セルロースの含有量が圧縮固形製剤全体の質量の1～15質量%である、〔1〕～〔18〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0078】

〔20〕

ヒドロキシプロピル置換セルロースと、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンの量比が、1質量部のヒドロキシプロピル置換セルロースに対して0.1～10質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンである、〔1〕～〔19〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0079】

〔21〕

- アミノ酪酸構造を有する化合物及び薬学的に許容可能なその塩からなる群から選択される1以上の活性成分と、ヒドロキシプロピル置換セルロースと、所望により任意の添加物を含有する湿式造粒物を含有する、〔1〕～〔20〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

【0080】

〔22〕

- アミノ酪酸構造を有する化合物及び薬学的に許容可能なその塩からなる群から選択される1以上の活性成分と、ヒドロキシプロピル置換セルロースと、所望により任意の添加物を含有する流動層造粒物を含有する、〔1〕～〔21〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤。

10

20

30

40

50

【0081】

〔23〕

〔1〕～〔22〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤の製造方法であつて、以下の工程を含む方法：

- (1) - アミノ酪酸構造を有する化合物または薬学的に許容可能なこれらの塩から選択される1以上の活性成分を、任意の添加剤とともに混合する工程、
- (2) 混合物をヒドロキシプロピル置換セルロース溶液を噴霧して造粒する工程、
- (3) 任意に、造粒物を1以上の任意の添加剤もしくは造粒物とともに混合する工程。

【0082】

〔24〕

10

〔1〕～〔23〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤の製造方法であつて、以下の工程を含む方法。

- (1) - アミノ酪酸構造を有する化合物または薬学的に許容可能なこれらの塩から選択される1以上の活性成分を、任意の添加剤とともに混合する工程、
- (2) 混合物をヒドロキシプロピル置換セルロース溶液を噴霧して造粒する工程、
- (3) 任意に、造粒物をカルボキシメチル基で修飾されたデンプンを含む1以上の任意の添加剤もしくは造粒物とともに混合する工程。

〔25〕

〔1〕～〔24〕のいずれか一項に記載の固形製剤又は圧縮固形製剤の製造方法であつて、以下の工程を含む方法。

20

- (1) - アミノ酪酸構造を有する化合物または薬学的に許容可能なこれらの塩から選択される1以上の活性成分を、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、ポビドン、クロスボビドン、マクロゴール、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ゼラチン、デンプン、部分アルファー化デンプン、リン酸二水素カルシウム、及びヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物からなる群から選択される1、2、又は3以上の添加物を含有しない任意の添加剤とともに混合する工程、

(2) 混合物をヒドロキシプロピル置換セルロース溶液を噴霧して造粒する工程、

(3) 任意に、造粒物を1以上の任意の添加剤もしくは造粒物とともに混合する工程。

〔26〕

30

〔23〕～〔25〕のいずれか一項に記載の製造方法によって製造された固形製剤又は圧縮固形製剤。

【発明の効果】

【0083】

本発明の圧縮固形製剤は、-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する圧縮固形製剤であるにもかかわらず、打錠の衝撃を契機として生じる経時的なラクタム体の生成がほとんどない。本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、40相対湿度75%の保存条件で6か月以上にわたってラクタム体の生成を1.0%以下に保つことができ、3年間の使用期限までの期間を通じて保存安定である。また、本発明の圧縮固形製剤は、これを、分割したり、解碎したりして、非圧縮状態にした後でもラクタム体の生成を1.0%以下に保つことができる。

40

【0084】

本発明の圧縮固形製剤の包装形態によれば、-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なこれらの塩を含有する圧縮固形製剤であるにもかかわらず、打錠の衝撃を契機として生じる経時的なラクタム体の生成がほとんどない。本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤の包装形態によれば、3年間の使用期限までの期間を通じて保存安定であり、ラクタム体の生成を1.0%以下に保つことができる。

【0085】

本発明の圧縮固形製剤は、経時的な硬度の低下がほとんど生じない。本発明の圧縮固形製剤は、製造から3年間の使用期限までの期間を通じて十分な硬度を保つことができる。

50

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、経時的な溶出性の低下が生じない。製造から3年間の使用期限までの期間を通じて十分な溶出性を保つことができる。また、本発明の圧縮固形製剤は、速やかに崩壊する。

【0086】

-アミノ酪酸誘導体は、付着性が高く、摩擦係数が大きく、嵩高い性質を有し、圧縮成形性及び流動性が極めて乏しいにも拘らず、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、圧縮前の紛体が良好な流動性を有し、キャッピング、スティッキング、ラミネーションなどの打錠障害が生じにくく、歩留まり良く安定的に製造することができる。

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、-アミノ酪酸誘導体の苦みをマスクすることができる。

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、良好な含量均一性を有する。

本発明の圧縮固形製剤は、同一の主薬含量を有するカプセル剤よりも小さく、しかも、のどに付着しにくく、飲みやすい。

本発明の圧縮固形製剤は、フィルムコーティングすることができ、分割も可能である。

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、-アミノ酪酸誘導体の苦みをマスクすることができると同時に、良好な溶出性を有する。

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤が口腔内崩壊錠である場合には、良好な口腔内崩壊性及び口腔内の触感（マウスフィール）を有する。

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、爽快な服用感を有する。

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、上記の効果の1つ、2つ、3つ、あるいは4つ以上を同時に奏することができる。

【図面の簡単な説明】

【0087】

【図1】本願発明の製造フローの例を示す図である。（実施例14）

【図2】主薬顆粒をステアリン酸カルシウムで乾式被覆した試作錠剤の精製水に対する溶出率の図である（実施例15）。

【図3】試作錠剤T-1についての、ステアリン酸カルシウムによる乾式被覆後、オイドラギットEによるコーティング（1）を行った後、D-マンニトールによるコーティング（2）を行った後の夫々の走査電子顕微鏡写真である（実施例17）。

【図4】試作錠剤S-1（図中の「試作品75mg錠」）をアルミ袋に密封して、40%相対湿度の加速条件で保存し、経時的なラクタム体の生成を測定した結果を示す図である（実施例18）。

【図5】試作錠剤S-1の経時的保存安定性を確認するために、試作錠剤S-1をアルミ袋に密封して、40%相対湿度の加速条件で保存し、保存開始する前（図中の「開始時」）、0.5月保存後（図中の「4075-0.5M」）、及び保存1月後（図中の「4075-1M」）の精製水に対する溶出率を測定した結果を示す図である（実施例19）。

【発明を実施するための形態】

【0088】

本発明において、固形製剤とは、圧縮固形製剤のほか、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ、顆粒をカプセルに充填したカプセル剤、湿製錠、加熱溶融押出成型物等の固形の製剤をいう。固形製剤は、圧縮固形製剤の上位概念である。

【0089】

本発明において、活性成分が添加物と接触しない製剤構造とは、活性成分と添加物とが接触して化学的な変化を生じない物理的または化学的な製剤構造をいう。活性成分が添加物と接触しない製剤構造は、例えば、複数の顆粒ないし造粒物（以下、「顆粒等」という。）を含有する製剤において、活性成分を含有する顆粒等及び添加物を含有する顆粒等のいずれか又は両方がコーティング剤により被覆されていることにより、活性成分と添加物とが接触して化学的な変化を生じない物理的または化学的な製剤構造である。複数の顆粒等を含有する製剤の例としては、複数の顆粒等を含有する錠剤、複数の顆粒等を含有する

10

20

30

40

50

カプセル剤、複数の顆粒等を含有する散剤、複数の顆粒等を含有する顆粒剤、複数の顆粒等を含有するドライシロップなどがある。また、例えば、有核錠の内核又は外殻のいずれか一方に活性成分が存在し、他の一方に添加物が存在する製剤構造もまた、活性成分が添加物と接触しない製剤構造である。同様に、2層錠のいずれか一方に活性成分が存在し、他の一方に添加物が存在する製剤構造もまた、活性成分が添加物と接触しない製剤構造である。活性成分が保存安定性を損なう添加物と接触しない製剤構造は、また、例えば、保存安定性を損なう添加物を含有しないことにより、活性成分が保存安定性を損なう添加物と接触しない製剤構造である。活性成分が、セルロース系添加物と接触しない製剤構造は、例えば、活性成分とセルロース系添加物が接触して化学的な変化を生じない物理的または化学的な製剤構造の他に、セルロース系添加物を含有しないことにより活性成分とセルロース系添加物が接触しない製剤構造がある。同様に、活性成分が、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、ポビドン、クロスボビドン、マクロゴール、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ゼラチン、デンプン、部分アルファー化デンプン、リン酸二水素カルシウムからなる群から選択される添加物と接触しない製剤構造には、これらの添加物と活性成分が接触して化学的な変化を生じない物理的または化学的な製剤構造の他に、これらの添加物を含有しないことによりこれらの添加物と活性成分が接触しない構造がある。10

【0090】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有し、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を含有しない、固形製剤又は圧縮固形製剤である。20

ここで、-アミノ酪酸誘導体とは、-アミノ酪酸の構造を有する化合物である限り特に限定されない。-アミノ酪酸構造を有する化合物とは、望ましくは、-アミノ酪酸の3位が置換された-アミノ酪酸誘導体であり、プレガバリン、ガバペンチン、又はバクロフェンがさらに望ましい。

【0091】

-アミノ酪酸誘導体は、その構造的特徴によって、いずれも分子内のアミノ基とカルボキシル基が脱水縮合してラクタム体を形成しやすいという共通した特質があり、医薬品として製剤化するためには、使用期限内のラクタム体の生成を1.0%以下に保たなければならないという点で、共通の課題を有しており、かかる課題は、本願発明の課題解決手段によって共通して解決しうるものである。30

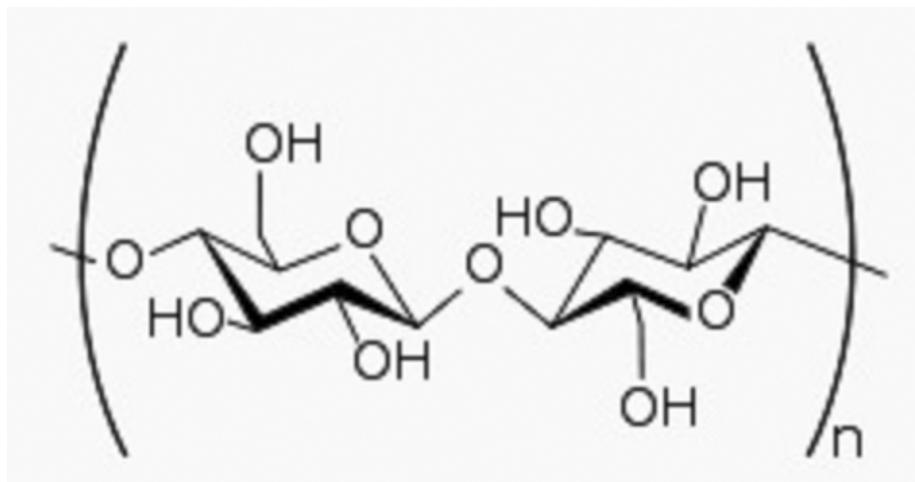
【0092】

-アミノ酪酸誘導体の薬学的に許容可能な塩は、製剤化可能である限り特に限定されない。

セルロース骨格とは、下記式VIIのような構成単位が任意の数(n個)連結したポリマーをいう。

【0093】

【化7】



10

式VII セルロース骨格

【0094】

ヒドロキシプロピルセルロース（以下、「HPC」ともいう。）とは、セルロースのブドウ糖残基のアルコールの一部をヒドロキシプロポキシル基（-O-C₃H₆OH）で置換したセルロースであって、乾燥重量中の53.4%～77.5%がヒドロキシプロポキシル基であるセルロースである。HPCは、セルロースの水酸基を酸化プロピレンでエーテル化することで得られる。HPCは、セルロースと異なり、水、アルコール類に溶ける。HPCは、水を加えると粘り気のある液となり、フィルム形成能が高いためフィルムコーティング剤として用いられる。また、HPCは、錠剤や顆粒剤の結合剤として使用される。

20

【0095】

HPCは、例えば、日本曹達株式会社から、HPC-SSL、HPC-SL、HPC-L、HPC-M、HPC-Hの商品名で各種のグレードの製品が市販されている。

HPC-SSLは、フィルムコーティング及び造粒・結合用のグレードであり、20で測定した2%水溶液の粘度が2～2.9mPa·s、GPC法により測定した分子量は約40KDaである。HPC-SSLは、50%粒子径(D50)が85～185μmである通常粒子タイプと、50%粒子径(D50)が20μmである超微粒子タイプの2種類が市販されている。

30

【0096】

HPC-SLは、フィルムコーティング用及び造粒・結合用のグレードであり、20で測定した2%水溶液の粘度が3～5.9mPa·s、GPC法により測定した分子量は約100KDaである。HPC-SLは、50%粒子径(D50)が85～185μmである通常粒子タイプと、50%粒子径(D50)が80～110μmである微粒子タイプの2種類が市販されている。

40

【0097】

HPC-Lは、フィルムコーティング用及び造粒・結合用のグレードであり、20で測定した2%水溶液の粘度が6～10mPa·s、GPC法により測定した分子量は約140KDaである。HPC-Lは、50%粒子径(D50)が85～185μmである通常粒子タイプと、50%粒子径(D50)が80～110μmである微粒子タイプの2種類が市販されている。

【0098】

HPC-Mは、造粒・結合用及び徐放性製剤用のグレードであり、20で測定した2%水溶液の粘度が150～400mPa·s、GPC法により測定した分子量は約620KDaである。HPC-Mは、50%粒子径(D50)が85～185μmである通常粒子タイプと、50%粒子径(D50)が80～110μmである微粒子タイプの2種類が

50

市販されている。

【0099】

HPC-Hは、徐放性製剤用のグレードであり、20で測定した2%水溶液の粘度が1000~4000mPa·s、GPC法により測定した分子量は約910KDaである。HPC-Hは、50%粒子径(D50)が85~185μmである通常粒子タイプと、50%粒子径(D50)が20μmである超微粒子タイプがある。

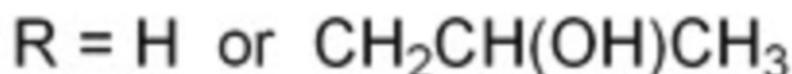
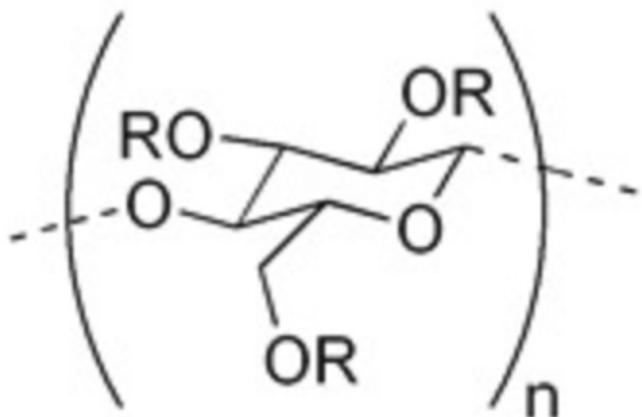
【0100】

本発明の固体製剤又は圧縮固体製剤に用いるHPCのグレードは、HPC-SSL、HPC-SL、HPC-L、又はHPC-Mに相当するグレードのHPCが好ましく、HPC-SL又はHPC-Lに相当するグレードのHPCがより好ましく、HPC-Lに相当するグレードのHPCが特に好ましい。したがって、本発明の固体製剤又は圧縮固体製剤に用いるHPCの2%水溶液を20で測定したときの粘度は、好ましくは2~400mPa·sであり、より好ましくは3~10mPa·sであり、特に好ましくは6~10mPa·sである。

本発明の固体製剤又は圧縮固体製剤に用いるHPCの粒子径としては、50%粒子径(D50)が85~185μmである通常粒子タイプが好ましい。

【0101】

【化8】



式VIII ヒドロキシプロピルセルロースの構造

【0102】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(以下、「L-HPC」ともいう。)とは、セルロースのブドウ糖残基のアルコールの一部をヒドロキシプロポキシル基(-OCH₂CH(OH)CH₃)で置換したセルロースであって、乾燥重量の5.0%~16.0%のヒドロキシプロポキシル基(-OCH₂CH(OH)CH₃)を含有するセルロースである。L-HPCは、セルロースのブドウ糖1単位当たり0.1~0.4のヒドロキシプロピル基を含有する。HPCとL-HPCとは、ヒドロキシプロポキシル基による置換率が異なるが、それ以外の点は共通する。HPCとL-HPCの性質の違いとしては、HPCが水溶性であるのに対し、L-HPCは水には不溶性であるが、吸水して膨潤する。この性質を利用して、L-HPCは経口固体医薬製剤の崩壊剤として利用しうる。また、L-HPCは纖維状であるため、錠剤の硬度を高める作用を有し、水との練合物が結合性を持つことから結合剤としても用いうる。

【0103】

本明細書においては、ヒドロキシプロポキシル基(-OCH₂CH(OH)CH₃)で置換されたセルロースを、その置換の割合に関わらず、ヒドロキシプロピル置換セルロース(以下、「

10

20

30

40

50

「H P 置換セルロース」ともいう。)と呼ぶ。本明細書においては、H P C と L - H P C を区別して別の物として扱い、H P C と L - H P C の両方を包含する上位概念としてヒドロキシプロピル置換セルロース(又は「H P 置換セルロース」)の用語を用いる。

本発明において使用するヒドロキシプロピル置換セルロースのヒドロキシプロポキシル基の乾燥重量%は、好ましくは4.0%~80.0%であり、より好ましくは5.0%~77.5%であり、さらに好ましくは53.0%~81.0%であり、よりさらに好ましくは53.4%~77.5%であり、特に好ましくは50.0%~75.0%である。

【0104】

ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物は、-アミノ酪酸構造を有する化合物を含有する固体製剤又は圧縮固体製剤において経時的なラクタム体の生成を促進して、その保存安定性を損なう。したがって、本発明の固体製剤又は圧縮固体製剤は、-アミノ酪酸構造を有する化合物が、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物から選択される1、2、または3以上のセルロース系添加物と接触しないことを特徴とする。

【0105】

ここで、-アミノ酪酸構造を有する化合物が、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物から選択される1、2、または3以上のセルロース系添加物と接触しない固体製剤又は圧縮固体製剤の好ましい態様は、以下のとおりである。

【0106】

本発明の固体製剤又は圧縮固体製剤は、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物から選択される1、2、または3以上のセルロース系添加物を含有しないか、全く含有しない態様が好ましい。また、本発明の固体製剤又は圧縮固体製剤が、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を含有する場合には、-アミノ酪酸構造を有する化合物とヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物とが、接触しない構造となっていることが好ましい。-アミノ酪酸構造を有する化合物とヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物とが接触しない構造の具体例としては、-アミノ酪酸構造を有する化合物又は-アミノ酪酸構造を有する化合物を含有する造粒物を被覆することが好ましい。あるいは、-アミノ酪酸構造を有する化合物とヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物とが接触しない構造の具体例としては、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物又はヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を含有する造粒物を被覆することが好ましい。-アミノ酪酸構造を有する化合物又は-アミノ酪酸構造を有する化合物、並びに、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物又はヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を含有する造粒物の、双方を被覆することがさらに好ましい。-アミノ酪酸構造を有する化合物とヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物とが接触しない構造の具体例としては、また、-アミノ酪酸構造を有する化合物を内核に含有し、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を外核に含有する有核錠、又は、-アミノ酪酸構造を有する化合物を外核に含有し、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を内核に含有する有核錠が好ましい。

【0107】

ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物の具体例としては、結晶セルロース、酢酸セルロース、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、カルメロースカリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルメロースカルシウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、粉末セルロース、乳糖・結晶セルロース球状顆粒が挙げられる。

【0108】

10

20

30

40

50

したがって、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、結晶セルロース、酢酸セルロース、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、カルメロースカリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルメロースカルシウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、粉末セルロース、乳糖・結晶セルロース球状顆粒からなる群から選択される1、2、または3以上のセルロース系添加物が、-アミノ酪酸構造を有する化合物と接触しないことを特徴とする。

【0109】

10

したがって、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、結晶セルロース、酢酸セルロース、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、カルメロースカリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルメロースカルシウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、粉末セルロース、乳糖・結晶セルロース球状顆粒からなる群から選択される1、2、または3以上のセルロース系添加物を含有しないことを特徴とする。

【0110】

20

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、結晶セルロース、酢酸セルロース、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、カルメロースカリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルメロースカルシウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、粉末セルロース、乳糖・結晶セルロース球状顆粒からなる群から選択されるセルロース系添加物のいずれも含有しないことが、特に好ましい。

【0111】

30

最も好ましくは、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を全く含有しないことを特徴とする。

【0112】

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、ポビドン、クロスポビドン、マクロゴール、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、及びゼラチン、デンプン、部分アルファー化デンプン、リン酸二水素カルシウムは、-アミノ酪酸誘導体を含有する固形製剤又は圧縮固形製剤において経時的なラクタム体の生成を促進して、その保存安定性を損なう。したがって、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、これらの添加物から選択される1、2、または3以上の添加物を含有しないことを特徴とする。

40

【0113】

なお、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムは、ノイシリン（商標、富士化学工業株式会社）の商品名で市販されている。

【0114】

-アミノ酪酸誘導体を含有する圧縮固形製剤に、化デンプン、白糖、アラビアゴム、及びゼラチンを微量（例えば1.7%）添加しただけで、圧縮固形製剤を40相対湿度75%で7日間保存した後の錠剤の硬度がゼロになってしまう。

したがって、本発明の圧縮固形製剤は、化デンプン、白糖、アラビアゴム、及びゼラチンからなる群から選択される1、2、または3以上の添加物を1.7%以上含有しないことを特徴とする。より好ましくは、本発明の圧縮固形製剤は、化デンプン、白糖、ア

50

ラビアゴム、及びゼラチンからなる群から選択される1、2、または3以上の添加物を全く含有しないことを特徴とする。さらに好ましくは、本発明の圧縮固形製剤は、化 денプン、白糖、アラビアゴム、及びゼラチンからなる群から選択される添加物のいずれも含有しないことを特徴とする。

【0115】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、ヒドロキシプロピル置換セルロースを含有してもよい。当該ヒドロキシプロピル置換セルロースは、HPC又はL-HPCであることが好ましい。

ヒドロキシプロピル置換セルロースとしてHPCを用いる場合には主薬顆粒の造粒液として用いられることが望ましい。ヒドロキシプロピル置換セルロースを含有する造粒液は、水溶液、エタノール溶液、又はこれらの混合溶媒液として用いることが望ましい。

【0116】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤の活性成分である、-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩は、ヒドロキシプロピル置換セルロース溶液を噴霧しながら湿式造粒することが望ましい。ここで、ヒドロキシプロピル置換セルロースは、HPC又はL-HPCが好ましく、HPCがより好ましい。

【0117】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤の活性成分である、-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩は、ヒドロキシプロピル置換セルロース溶液を噴霧しながら流動層造粒法により製造することが望ましい。ここで、ヒドロキシプロピル置換セルロースは、HPC又はL-HPCが好ましく、HPCがより好ましい。

【0118】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、ヒドロキシプロピル置換セルロースを含有しても良く、ヒドロキシプロピル置換セルロースを添加することによって、良好な硬度を保つことができる。また、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、L-HPCを添加することによって、良好な溶出性を保つことができる。但し、ヒドロキシプロピル置換セルロースの量が多すぎると、経時的にラクタム体の量が増加する。したがって、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤中のヒドロキシプロピル置換セルロースの量は、所定の範囲内であることが望ましい。

【0119】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤1個当たりのヒドロキシプロピル置換セルロースの含有量は、好ましくは1.4~14.8質量%（約1~約15質量%）であり、さらに好ましくは1.4~8.8質量%（約1~約9質量%）であり、さらに好ましくは1.7~8.4質量%（約1~約8質量%）であり、よりさらに好ましくは1.9~4.4質量%（約2~約4質量%）であり、最も好ましくは4.2~4.6質量%である。

ここで、ヒドロキシプロピル置換セルロースとしてはHPCがより好ましく、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤1個当たりのHPCの含有量は、好ましくは1.4~9.6質量%（約1~約10質量%）であり、さらに好ましくは1.7~8.4質量%（約2~約8質量%）であり、さらに好ましくは1.5~5.9質量%（約2~約6質量%）であり、よりさらに好ましくは1.9~4.4質量%（約2~約4質量%）であり、最も好ましくは4.2~4.6質量%である。

【0120】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤におけるラクタム体の生成は、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプン、及び糖アルコールからなる群から選択される1以上の成分を含有することによって抑制することができる。したがって、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、カルボキシメチル基で修飾されたデンプン、ヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプン、及び糖アルコールからなる群から選択される1以上の成分を含有することが望ましい。

【0121】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシ

10

20

30

40

50

ル基で修飾されたデンプンを含有することによって、経時的なラクタム体の生成を抑制することができる。経時的なラクタム体の生成抑制のために好ましい修飾されたデンプンは、ヒドロキシプロピルスターチ、又はカルボキシメチル基で修飾されたデンプンであり、カルボキシメチル基で修飾されたデンプンとしては、カルボキシメチルスターチのナトリウム塩（以下、「CMS・Na」ということがある。）が好ましい。カルボキシメチルスターチのナトリウム塩は、別名として、デンブングリコール酸ナトリウムとも呼ばれ、例えば、プリモジエル（商標）の商品名で販売されている。

【0122】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤においては、-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する湿式造粒物を別途作製し（以下、「主薬顆粒」と言うことがある。）、これを、カルボキシメチル基で修飾されたデンプンを含有する組成物（以下、「後添加物（あとでんかぶつ）」と言うことがある。）と混合して打錠することが好ましく、前記湿式造粒物は、流動層造粒物であることがさらに好ましい。なお、主薬顆粒と混合して用いる成分を「後添加物（あとでんかぶつ）」ということがある。

【0123】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤において好ましい糖アルコールの例としては、マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、イソマルト、オリゴ糖アルコール、還元水飴、還元パラチノース、還元麦芽糖水飴、マルチトール、が挙げられる。本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤において用いるより好ましい糖アルコールとしては、ソルビトール、イソマルト、D-マンニトール、還元麦芽糖水飴、マルチトールがより好ましく、還元麦芽糖水飴又はD-マンニトールが特に好ましい。

【0124】

ここで、イソマルトとは、-D-グルコピラノース-1,6-ソルビトール（グルコースとソルビトールが結合した二糖）と-D-グルコピラノシド-1,6-マンニトール（グルコースとマンニトールが結合した二糖）が1対1の比率で混じっている等モル混合物をいう。イソマルトには、糖衣用タイプ（例えばBENEOPalatinit社のgallenIQ980）、直打用タイプ（例えば同社のgallenIQ720）、トローチ用タイプ（例えば同社のgallenIQ990）、カプセル充填用タイプ（例えば同社のgallenIQ960）、湿式造粒用タイプ（例えば同社のgallenIQ800）などの各種があり、本発明に用いるイソマルトは湿式造粒用タイプのイソマルトが好ましい。

【0125】

本発明の-アミノ酪酸誘導体を含有する固形製剤又は圧縮固形製剤は、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプン、及び糖アルコールからなる群から選択される1以上の成分を含有することによって、圧縮後の経時的なラクタム体の生成を抑制することができる。本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤において、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプン、及び糖アルコールからなる群から選択される1以上の成分は、主薬顆粒中に添加しても、後添加物中に添加しても良い。主薬顆粒に添加する場合には、主薬顆粒の結合性-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩とともに湿式造粒することが好ましく、流動層造粒するさらに好ましい。後添加物中に添加する場合には、粉末のままで他の添加物と混合して用いることができる。

【0126】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、湿式造粒物を含有することが好ましく、当該湿式造粒物は、所望により任意の添加物を含有することができる。ここで、含有しても良い任意の添加物は、以下に列挙する好ましくない添加物以外の添加物であれば特に限定されない。すなわち、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、ポビドン、クロスポビドン、マクロゴール、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ゼラチン、デンプン、部分アルファー化デンプン、リン酸二水素カルシウム、白糖、又はアラビアゴ

10

20

30

40

50

ム以外の添加物であれば特に限定されず、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、pH調整剤、界面活性剤、安定化剤、矯味剤、香料、流動化剤、コーティング基剤、コーティング添加剤等が挙げられる。これらの添加剤は、特に述べない限り、製剤分野において慣用の量が用いられる。

【0127】

賦形剤の例としては、ラクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、フルクトース、乳糖、デキストロース、デキストリン／デキストレート、マルトデキストリン及び圧縮用糖類等の炭水化物；クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム及び硫酸カルシウム等の無機塩が挙げられる。

10

【0128】

崩壊剤の好適な例としては、カルボキシメチルスターチナトリウム、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スターチ等が挙げられる。なかでも、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。

【0129】

結合剤の好適な例としては、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

【0130】

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。なかでも、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウムがより好ましい。

20

【0131】

着色剤の好適な例としては、カロチノイド、酸化鉄、クロロフィル、及び着色料が挙げられる。着色料の例には、また、食用色素赤色第2号及び第3号、食用色素黄色第4号及び第5号、食用色素緑色第3号、食用色素青色第1及び第2号、これらの食用色素のアルミニウムレーキ、三二酸化鉄ならびに黄色三二酸化鉄等が挙げられる。

【0132】

pH調整剤の好適な例としては、クエン酸、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、酢酸ナトリウム等が挙げられる。これらは1種又は2種以上を組み合わせて用いてもよい。

30

【0133】

界面活性剤の好適な例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート等が挙げられる。

【0134】

安定化剤の好適な例としては、アスコルビン酸、エデト酸ナトリウム、エリソルビン酸、トコフェロール等が挙げられる。

【0135】

矯味剤の好適な例としては、クエン酸、リンゴ酸、酢酸、酒石酸、フマル酸、アスコルビン酸等の酸味料、サッカリン及びアスパルテーム等の甘味料が挙げられる。

40

【0136】

香料の好適な例としては、メントール、ハッカ油、オレンジ油及びレモン油等が挙げられる。

【0137】

流動化剤の好適な例としては、タルク等が挙げられる。

【0138】

コーティング基剤の好適な例としては、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤等が挙げられる。

【0139】

糖衣基剤としては、例えば、エリスリトール等の糖アルコールが用いられ、さらに、タ

50

ルク、沈降炭酸カルシウム、プルラン、カルナウバロウ等から選ばれる1種又は2種以上を併用してもよい。

【0140】

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE等の合成高分子；プルラン等の多糖類等が挙げられる。

【0141】

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーLD、メタアクリル酸コポリマーS等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物等が挙げられる。

10

【0142】

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液等のアクリル酸系高分子等が挙げられる。

【0143】

コーティング添加剤の好適な例としては、タルク等の流動化剤、及び／又は三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄等の着色剤；プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソルベート類等の可塑剤；クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸等の有機酸等が挙げられる。

【0144】

上記した添加剤は、2種以上を適宜の割合で混合して使用してもよい。

20

【0145】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤においてカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンを含有する場合には、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンをより多く添加することによって、ラクタム体の生成を抑制することができるとともに、良好な溶出性を得ることができる。一方で、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンをより多く添加することによって、経時的に硬度が低下する傾向が認められる。

【0146】

したがって、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤においてカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンを含有する場合には、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンの量は、所定の範囲内であることが好ましい。より好ましくは、カルボキシメチル基で修飾されたデンプンの量が所定の範囲内であることが好ましく、さらに好ましくは、カルボキシメチルスターの量が所定の範囲内であることがより好ましく、よりさらに好ましくは、CMS-Naの量が所定の範囲内であることが特に好ましい。

30

【0147】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤1個当たりのカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンの量は、好ましくは2.2質量%～4.6質量%であり、より好ましくは3.3質量%～4.5質量%であり、さらに好ましくは4.2質量%～4.6質量%である。

40

【0148】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤においてHPCをより多く添加することによって、経時的な錠剤硬度の低下を抑制することができる。一方で、打錠による経時的なラクタム体の生成を最小限にするためには、HPCは少ないに越したことはない。

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤においてヒドロキシプロピル置換セルロースと、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンとを含有する場合には、ヒドロキシプロピル置換セルロースと、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンの質量比が所定の範囲内であることが望ましい。

【0149】

50

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤において H P 置換セルロースと、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンと共に含有する場合には、ヒドロキシプロピル置換セルロースと、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンの量比は、1質量部のヒドロキシプロピル置換セルロースに対して、夫々、好ましくは 0.1 ~ 1.0 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンであり、より好ましくは 0.25 ~ 4.0 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンであり、さらに好ましくは、0.25 ~ 2.3 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンであり、よりさらに好ましくは 0.75 ~ 2.3 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンであり、なおさらに好ましくは 0.25 ~ 1.3 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンであり、最も好ましくは 0.75 ~ 1.3 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンである。

【 0150 】

ここで、ヒドロキシプロピル置換セルロースとしては H P C がより好ましく、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤においてカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンを含有する場合には、H P C とカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンの量比は、1質量部の H P C に対して、夫々、好ましくは 0.1 ~ 1.0 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンであり、より好ましくは 0.25 ~ 4.0 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンであり、さらに好ましくは、0.25 ~ 2.3 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンであり、よりさらに好ましくは 0.75 ~ 2.3 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンであり、なおさらに好ましくは 0.25 ~ 1.3 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンであり、最も好ましくは 0.75 ~ 1.3 質量部のカルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンである。

【 0151 】

また、ここで、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプンとしては、カルボキシメチル基で修飾されたデンプンが好ましく、C M S または C M S · N a がより好ましく、C M S · N a が特に好ましい。したがって、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤において C M S 又は C M S · N a を含有する場合には、H P C に対する C M S 又は C M S · N a の量比は、1質量部の H P C に対して、夫々、好ましくは 0.1 ~ 1.0 質量部の C M S 又は C M S · N a であり、より好ましくは 0.25 ~ 4.0 質量部の C M S 又は C M S · N a であり、さらに好ましくは、0.25 ~ 2.3 質量部の C M S 又は C M S · N a であり、よりさらに好ましくは 0.75 ~ 2.3 質量部の C M S 又は C M S · N a であり、なおさらに好ましくは 0.25 ~ 1.3 質量部の C M S 又は C M S · N a であり、最も好ましくは 0.75 ~ 1.3 質量部の C M S 又は C M S · N a である。

【 0152 】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤においては、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンプン、及び糖アルコールをともに含有することが望ましい。

【 0153 】

プレガバリンは、すみやかに吸収されて速やかに作用し、代謝されずにすみやかに排泄されることから、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、即時放出性の固形製剤又は圧縮固形製剤であることが望ましく、即時放出性の錠剤であることがさらに望ましい。ここで、即時放出性の固形製剤又は圧縮固形製剤とは、日本薬局方の溶出試験液中で 15 分以内に 85 % 以上溶出する固形製剤又は圧縮固形製剤をいう。本発明の溶出性の確認に用いる日本薬局方の試験液とは、溶出試験第 1 液 (p H 1.2) 、酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (p H 4.0) 、溶出試験第 2 液 (p H 6.8) 、及び水の各溶出試験液をいう。本発明

10

20

30

40

50

の固形製剤又は圧縮固形製剤は、チュアブル錠、フィルムコーティング錠、糖衣錠であっても良い。

【0154】

あるいは、本発明の圧縮固形製剤の代わりに、圧縮前の顆粒又は粉末をそのまま用いても良い。

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、使用期限までの期間にわたって安定であり、使用期限内に発生するラクタム体の量は1.0%以下、好ましくは0.5%以下である。

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤の使用期限は、最低でも製造日から3年間、好ましくは製造日から5年間である。

【0155】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、気体難透過性の素材を使用した密封包装用素材（例えば、アルミラミネート袋）を用いて密封包装するのではなく、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン等の気体透過性の素材を使用した容器中に気密包装することにより、ラクタム体の生成が抑えられる。例えば、本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤は、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン等の素材と、アルミシートを圧着したPTP包装（プリスター包装）に気密包装することによって、より安定性を保つことができる。また、気密包装の包材として、ポリ塩化ビニリデンを用いることもでき、この場合、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、及びポリエチレンよりも気体難透過性があるので、

- アミノ酪酸誘導体の保存安定性を保つためにはポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、及びポリエチレンよりも不利であるが、高湿度環境下で - アミノ酪酸誘導体の保存安定性を保つことができるという点ではメリットがある。

【0156】

本発明において、密閉包装とは、通常の取扱い、運搬又は保存状態において、固形の異物が混入しない包装を意味する。紙袋、箱などは密閉包装である。

本発明において、気密包装とは、通常の取扱い、運搬又は保存状態において、固形又は液状の異物は侵入しないが、気体は通過することもやむを得ない包装を意味する。プラスチック製の包装はほとんどが気密包装に属する。

【0157】

本発明において、密封包装とは、通常の取扱い、運搬又は保存状態において、気体の侵入しない包装を意味する。アンプル、バイアル、アルミラミネート袋は、密封包装である。

本発明において、密閉包装、気密包装、密封包装は互いに重複する概念であり、気密包装からは、密閉包装及び密封包装は除外される。

【0158】

本発明に用いる気密包装は、好ましくは気体難透過性ではない気密包装である。例えば、環状オレフィン重合体や、環状オレフィン共重合体などの気体難透過性の素材は、本発明の包装素材としては好ましくない。本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤の包装に用いる気密包装の素材としては、好ましくは、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン等の素材である。

【0159】

本発明の圧縮固形製剤は、使用期限中、好ましくは20N以上、より好ましくは25N以上、さらに好ましくは30N以上、よりさらに好ましくは35N以上、最も好ましくは40N以上の硬度を保つことができる。

【0160】

本発明の固形製剤又は圧縮固形製剤の好ましい製造方法は、以下の工程を含む。

(1) - アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なこれらの塩から選択される1以上の活性成分を、任意の添加剤とともに混合する工程、

(2) 混合物をヒドロキシプロピル置換セルロース溶液を噴霧して造粒する工程、

(3) 任意に、造粒物を少なくともカルボキシメチル基で修飾されたデンプンとともに混合する工程、

10

20

30

40

50

(4) 任意に、前記(3)で得た混合物を圧縮して固形製剤を製造する工程。

【0161】

ここで、工程(1)における任意の添加剤は、セルロース系添加物(ただし、ヒドロキシプロピル置換セルロースは使用しても良い)、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、クロスボビドン、ポビドン、アラビアゴム、マクロゴール、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ゼラチン、リン酸二水素カルシウム、デンプン、化デンプン、部分化デンプン、白糖からなる群から選択される1以上の添加剤は使用しないことが好ましい。工程(1)における任意の添加剤は糖アルコールであることが好ましく、特に好ましい糖アルコールの例としては、マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、オリゴ糖アルコール、還元水飴、還元パラチノース、還元麦芽糖水飴及びマルチトールからなる群から選択される1又は2以上の糖アルコールであり、より好ましくは、マンニトール、オリゴ糖アルコール、還元麦芽糖水飴及びマルチトールからなる群から選択される1又は2以上の糖アルコールであり、さらに好ましくは還元麦芽糖水飴である。なお、ビタミンB欠乏による神経の損傷を防止するために、任意の添加剤としてビタミンB類、特にビタミンB12を含有しても良いが、ビタミンB類を併用してもビタミンB欠乏による神経の損傷を防止しうるので、ビタミンB類(特にビタミンB12)を添加しない製剤とすることもできる。

【0162】

また、工程(2)のヒドロキシプロピル置換セルロース溶液を噴霧して造粒する工程は、流動層造粒することが好ましく、攪拌造粒ではなく流動層造粒によって、-アミノ酪酸誘導体及び薬学的に許容可能なその塩にヒドロキシプロピル置換セルロース溶液を噴霧することにより、原薬の物性を打ち消して良好な打錠性(成形性、付着性)を確保することができる。したがって、工程(2)は、「混合物をヒドロキシプロピル置換セルロース溶液を噴霧して流動層造粒する工程、」とすることが好ましい。

【0163】

また、工程(2)のヒドロキシプロピル置換セルロースとしては、経時的なラクタム体の生成の抑制及び経時的な硬度低下の抑制の観点からヒドロキシプロピルセルロースさらに好ましい。したがって、工程(2)は、「混合物をヒドロキシプロピルセルロース溶液を噴霧して流動層造粒する工程、」とすることがさらに好ましい。

【0164】

本発明は、上記の製造方法により製造された固形製剤又は圧縮固形製剤を包含する。

【実施例】

【0165】

以下のすべての実施例において、プレガバリンの原薬は、不純物0.1%、D10(積算10%の粒子径)が2.2μm、D50(同じく50%粒子径)が13.1μm、D90(同じく90%粒子径)が89.4μmの粒度のフリー体の原薬を用いた。

プレガバリン原薬の安息角は、50°~55°であり、摩擦係数が大きいことが観察された。

【0166】

また、プレガバリン原薬は、原薬を包装しているポリエチレン袋にも多量に付着しており、付着性が高いこともわかった。

また、プレガバリン原薬は、0.2g/mLのゆるめ嵩密度であったことから、嵩高いことがわかった。

【実施例1】

【0167】

配合変化試験:

プレガバリン原薬と添加物の配合変化試験を行った。

プレガバリン原薬と添加物を1対1の質量比で混合したのち、30~75%相対湿度、40~75%相対湿度、60~湿度コントロールなしの各条件下で保存し、保存開始時、及び2週間保存後のラクタム体の質量の、初期のプレガバリン原薬の質量に対する質量比

10

20

30

40

50

(%)を測定した(表1)。測定は1連又は2連で行った。

【0168】

ラクタム体の定量は、内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に5μmのオクタデシルシリル化シリカゲルを充てんしたカラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを用いた。移動相は、移動相Aと移動相Bの混合溶媒()を用い、流速毎分1mLで、OD 210nmで検出し、プレガバリンのラクタム体の標準品で相対保持時間を確認し、プレガバリンを内標準物質とした場合の相対保持時間2.7のピークをラクタム体と同定した。ラクタム体の定量は、0.15gのプレガバリンのピーク下面積を基準として、相対保持時間2.7のピーク下面積によって計算した。以下、すべての試験において、同じ方法でラクタム体を定量した。

10

【0169】

混合溶媒:

移動相A: リン酸水素ニアンモニウム5.28gを水1000mLに溶かし、リン酸を加えてpH 6.5に調整し、この液800mLにメタノール200mLを加えたもの。

移動相B: アセトニトリル/メタノール混液(9:1)

混合比: 0~10分(A:B = 98:2)、10~21分(A:B = 98:2から80:20に変化する直線濃度勾配)、21~45分(A:B = 80:20)

【0170】

配合変化試験の対象とした添加物は、乳糖水和物〔Pharmatose(商標)200M、DFE Pharma社〕、トウモロコシデンプン〔日食コーンスター(商標)〕、日本食品化工株式会社)、D-マンニトール〔マンニットP(商標)、三菱商事フードテック株式会社〕、結晶セルロース〔セオラスPH-101(商標)、旭化成株式会社〕、結晶セルロース〔セオラスKG-802(商標)、旭化成株式会社〕、イソマルト〔galenIQ800(商標)、BENEO-Palatinit GmbH〕、クロスポビドン〔Kollidon CL-F(商標)、BASFジャパン株式会社〕、クロスポビドン〔Polyplasdone Ultra-10(商標)、Ashland Inc.〕、軽質無水ケイ酸〔アドソリダ-101(商標)、フロイント産業株式会社〕、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC-L(商標)通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、ポビドン〔K30、BASFジャパン株式会社〕、ステアリン酸マグネシウム〔太平化学産業株式会社〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕、ショ糖脂肪酸エステル〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕、タルク〔リスプラン(商標)、三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕、ヒプロメロース〔TC-5R、信越化学工業株式会社〕、マクロゴール6000〔三洋化成工業株式会社〕、酸化チタン〔A-HR、フロイント産業株式会社〕、含水二酸化ケイ素B型〔フロイント産業株式会社〕を用いた。

20

【0171】

30

【表1】

配合成分	配合比	検体名	ラクタム体(%)				
			40°C 75%	60°C	開始時	2週間後	
プレガバリンのみ(配合成分なし)		U1 U2	0.019 0.011	— —	0.019 0.011	0.062 0.031	0.019 0.011
含水二酸化ケイ素日型	1:1	U3 U4	0.080 0.161	— —	0.080 0.161	47.350 56.060	0.080 0.161
軽質無水ケイ酸	1:1	U5 U6	0.066 0.135	— —	0.066 0.135	28.940 32.790	0.066 0.135
【アドシリダ-101(商標)】		U7	0.765	—	0.765	2.556	0.765
酸化チタン	1:1	U8	0.024	—	0.024	1.002	0.024
結晶セルロース	1:1	U9	0.021	0.269	0.021	0.968	0.021
【セオラスPH-101(商標)】		U10	0.032	—	0.032	1.467	0.032
結晶セルロース	1:1	U11	0.024	—	0.024	1.229	0.024
【セオラスKG-602(商標)】		U12	0.023	—	0.023	0.640	0.023
ヒプロメロース	1:1	U13	0.031	—	0.031	0.283	0.031
【TC-5R】		U14	0.050	—	0.050	0.420	0.050
クロスボビドン	1:1	U15	0.025	—	0.025	0.366	0.025
【Kollidon CL-F(商標)】		U16	0.024	0.071	0.024	0.215	0.035
クロスボビドン	1:1	U17	0.021	0.281	0.021	0.222	0.021
【Polyplasdone Ultra-10(商標)】		U18	0.017	—	0.017	0.234	0.017
ボビドン(K30)	1:1	U19	0.022	0.050	0.022	0.155	0.022
マクロゴール6000	1:1	U20	0.021	—	0.021	0.116	0.021
ショ糖脂肪酸エステル	1:1	U21	0.022	0.056	0.022	0.104	0.022
タルク	1:1	U22	0.022	0.045	0.022	0.085	0.022
トウモロコシデンプン	1:1	U23	0.013	—	0.013	0.068	0.013
【日食コーンスターク(商標)】		U24	0.010	—	0.010	0.053	0.010
イソマルト	1:1	U25	—	—	—	—	—
【日食コーンスターク(商標)】		U26	—	—	—	—	—
イソマルト	1:1	U27	—	—	—	—	—
【galenIQ800(商標)】		U28	—	—	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	1:1	U29	—	—	—	—	—
ステアリン酸カルシウム	1:1	U30	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	1:1	U31	—	—	—	—	—
【HPC-L(商標)】		U32	—	—	—	—	—
乳糖水和物	1:1	U33	—	—	—	—	—
【Pharmatose(商標) 200M】		U34	—	—	—	—	—
D-マニシニートール 【マンニットP(商標)】	1:1	U35	—	—	—	—	—

【0172】

イソマルトは、6-O-D-glucopyranosyl-D-sorbitolと1-O-D-glucopyranosyl-D-mannitol dihydrateが1対1の比率で混じっている混合物である。

【0173】

表1から分かるとおり、プレガバリン原薬の粉末を含水二酸化ケイ素もしくは軽質無水ケイ酸のいずれかと混合して60℃乾燥条件に2週間置くことによって、極めて著しい量のラクタム体の生成が確認された。酸化チタン、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスボビドンについても、これらのいずれかとプレガバリン原薬の粉末を混合して60℃乾燥条件に2週間置くことによって、著しい量のラクタム体が生じることが確認された。結晶セルロースについては、30%~75%相対湿度、40%~75%相対湿度の各保存条件でも同様に、2週間保存後に一定量のラクタム体の生成が確認された。

【0174】

10

20

30

40

50

ポビドン、マクロゴール 6000、ショ糖脂肪酸エステルについては、これらのいずれかとプレガバリン原薬の粉末を混合して 60 乾燥条件に 2 週間置くと、中程度の量のラクタム体が生じた（2 週間後の時点で、ポビドン群が 0.293%、マクロゴール 6000 群が 0.420%、ショ糖脂肪酸エステル群が 0.366%。）。タルク、トウモロコシデンプン、イソマルトについては、これらのいずれかとプレガバリン原薬の粉末を混合して 60 乾燥条件に 2 週間置くことによって、比較的少ない量とはいえ初期値に比べて約 10 倍量のラクタム体の生成が確認された（2 週間後の時点で、タルク群が 0.215%、トウモロコシデンプン群が 0.222%、イソマルト群が 0.234%。）。

【0175】

一方で、プレガバリン原薬の粉末を単体で 60 乾燥条件に 2 週間置いても、ラクタム体はほとんど生成しなかった。ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、D-マンニトールについては、これらのいずれかとプレガバリン原薬の粉末を混合して 60 乾燥条件に 2 週間置いても、ラクタム体はほとんど生成しないか、ラクタム体の生成量はごく僅かであった。

【0176】

結晶セルロース、ヒプロメロースなどのセルロース系添加物とプレガバリンとの配合によって著しい量のラクタム体を生成する中にあって、ヒドロキシプロピルセルロースに限っては、ごく僅かな量のラクタム体しか生じないことは、驚くべきことであった。

【実施例 2】

【0177】

配合変化試験（練合した場合）：
プレガバリン原薬と添加物の配合変化試験を行った。
各添加物の粉末を、プレガバリン原薬 75 質量部に対して添加物 1.125 質量部の質量比となるように添加して水とともに乳鉢で練合した後、検体乾燥機（富士特殊工業社、型番 FHB-10-1）を用いて 60 で 1 時間乾燥し、全量を 30 号メッシュで篩過したものを検体とした（検体名：W4～W13）。これらの検体の流動性を目視及び安息角測定法により確認し、とても良好（）、良好（）、やや悪い（+）、悪い（）、とても悪い（×）の 5 段階で評価した。また、同じ顆粒を、60 湿度コントロールなしの条件下で保存し、保存開始時、及び 3 日保存後のラクタム体の質量の、初期のプレガバリン原薬の質量に対する質量比（%）を測定した（表 2）。測定は 1 連で行った。

【0178】

なお、プレガバリン原薬（検体名：W1）、プレガバリン原薬のみを精製水で練合した検体（検体名：W2）、プレガバリン原薬のみを無水エタノールで練合した検体（検体名：W3）も作製して流動性を確認するとともに、保存開始時及び 60 湿度制御なしの条件で 3 日間保存後のラクタム体の質量の、初期のプレガバリン原薬の質量に対する質量比（%）を測定した（表 2）。測定は 1 連で行った。

また、リリカ（商標）カプセル 75 mg の内容物についても、その流動性を確認するとともに、これをそのまま打錠した検体（検体名：L13994）の保存開始時及び 60 湿度制御なしの条件で 3 日間保存後のラクタム体の質量の、初期のプレガバリン原薬の質量に対する質量比（%）を測定した（表 2）。測定は 1 連で行った。

【0179】

配合変化試験の対象とした添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC-L（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、D-マンニトール〔マンニットP（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、イソマルト〔galenIQ800（商標）、BENEO-Palatinat GmbH〕、D-ソルビトール〔メルク株式会社〕、濃グリセリン〔メルク株式会社〕、プロピレングリコール〔BASF ジャパン株式会社〕、マクロゴール 400〔三洋化成工業株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティ MR100（商標）〕、三菱商事フードテック株式会社〕、キシリトール〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕、エリスリトール〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕であった。

【0180】

10

20

30

40

50

【表2】

配合成分	配合比 (フレガバリン : 添加物)	調製方法	練合 ／打鉢 の状態	流動性	検体 名	ラクタム体(%)		
						開始時	3日後	14日後
フレガバリンのみ(配合成分なし)	—	—	—	△	W1	0.042	0.081	
精製水	—	下記で用いた溶媒の量と 同量の溶媒を用いて、 下記と同様に調製した。	練合	△	W2	0.024	0.033	
無水エタノール	—		練合	△	W3	0.035	0.054	
ヒドロキシプロピルセルロース 【HPC-L(商標)】	75:1:125		練合	◎	W4	0.036	0.068	
ローマンニトール 【マンニットP(商標)】	75:1:125	7%水溶液として主薬に対して1:125%量を添加して 乳鉢で練合した後、検体乾燥機を用いて60℃で1時間 乾燥し、全量を30号メッシュで篩過したものを検体 とした。	練合	◎	W5	0.033	0.040	
イソマルト 【GalenIQ800(商標)】	75:1:125		練合	○	W6	0.030	0.047	
ローノルビトール	75:1:125		練合	○	W7	0.028	0.031	
濃グリセリン	75:1:125		練合	×	W8	0.042	0.043	
プロピレングリコール	75:1:125		練合	×	W9	0.040	0.050	
マクロゴール400	75:1:125		練合	×	W10	0.047	0.076	
還元麦芽糖水飴	75:1:125		練合	◎	W11	0.045	0.040	
【アマリティMR100】								
キシリトール	75:1:125		練合	×	W12	0.046	0.042	
エリスリトール	75:1:125		練合	△+	W13	0.054	0.043	
シリカ(商標)カプセル75mgの内容物	75:25	内容物をそのまま打鉢した。	打鉢	×	L13994	0.342	0.583	0.745

【0181】

表2から分かるとおり、得られた顆粒の流動性については、プレガバリン原薬の粉末を濃グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール400、キシリトールのいずれかの水溶液とともに練合、乾燥、篩過して得られた顆粒、並びにリリカ（商標）カプセル75mgの内容物そのものの流動性は、「とても悪い（×）」であった。

プレガバリン原薬の原末を無添加で練合、乾燥、篩過して得られた顆粒、精製水とともに練合、乾燥、篩過して得られた顆粒、無水エタノールとともに練合、乾燥、篩過して得られた顆粒は、いずれも「悪い（○）」であった。

【0182】

プレガバリン原薬の粉末をエリスリトールの水溶液とともに練合、乾燥、篩過して得られた顆粒の流動性は「やや悪い（+）」であった。 10

プレガバリン原薬の粉末をイソマルト又はD-ソルビトールのいずれかの水溶液とともに練合、乾燥、篩過して得られた顆粒の流動性は、「良好（○）」であった。

【0183】

プレガバリン原薬の粉末をヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、還元麦芽糖水飴のいずれかの水溶液とともに練合、乾燥、篩過して得られた顆粒の流動性は、「とても良好（○）」であった。

【0184】

ラクタム体の生成については、プレガバリン原薬の粉末をヒドロキシプロピルセルロース水溶液とともに練合、乾燥、篩過して得られた顆粒を60 乾燥条件に3日間置いた場合、及び、プレガバリン原薬の粉末をD-マンニトール、イソマルト、D-ソルビトール、濃グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール400、還元麦芽糖水飴、キシリトール、エリスリトールのいずれかの粉末とともに混合し水を加えて練合、乾燥、篩過して得られた顆粒を60 乾燥条件に3日間置いた場合には、ラクタム体は、ほとんど生成しないか、ごくわずかしか生成しなかった。 20

【0185】

一方で、リリカ（商標）カプセル75mgの内容物をそのままハンドプレスで打錠した試作錠を60 乾燥条件に3日間又は2週間置くことによって、著しい量のラクタム体の生成が確認された。プレガバリン原薬の粉末のみを練合、乾燥、篩過してもラクタム体はほとんど生成しないこと、プレガバリン原薬の粉末を精製水又は無水エタノールとともに練合、乾燥、篩過して得られた顆粒を60 乾燥条件に3日間置いた場合には、ラクタム体は、ほとんど生成しないこと、および、リリカ（商標）カプセル75mgの状態では保存期間中のラクタム体は許容範囲内であるはずであることを考え合わせれば、打錠による衝撃によって、60 乾燥条件に3日間又は2週間置いた場合のラクタム体の生成が著しく増加したことが理解できた（表2）。 30

【実施例3】

【0186】

圧縮固形製剤の試作；

プレガバリンを含有する圧縮固形製剤の試作を行った。

【0187】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC-L（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔LH-11（商標）、信越化学工業株式会社〕、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム〔ノイシリン（商標）、富士化学工業株式会社〕、結晶セルロース〔セオラスKG-802（商標）、旭化成株式会社〕、カルメロースカルシウム〔ECG-505（商標）、五徳薬品株式会社〕、クロスカルメロースナトリウム〔Ac-Di-Sol（商標）、ウイルバー・エリス株式会社〕、部分化デンプン〔PCS（商標）、旭化成株式会社〕、トウモロコシデンプン〔日食コーンスターク（商標）、日本食品化工株式会社〕、リン酸二水素カルシウム〔太平化学産業株式会社〕、D-マンニトール〔マンニットP（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、直打用D-マンニトール〔パーテックM100（商標）、Merck Mill 40

ipore Corporation]、D-ソルビトール〔メルク株式会社〕、造粒乳糖水和物〔ダイラクトーズS(商標)、フロイント産業株式会社〕、イソマルト〔gallen IQ 800(商標)、BENEO-Palatinit GmbH〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕、ステアリン酸マグネシウム〔太平化学産業株式会社〕であった。

【0188】

表3に従って8000錠分の量の主薬及び添加剤を用いて試作錠剤を作製した。具体的には、プレガバリン原薬600g及び表3に記載の「造粒液中の添加物」の1錠あたりの量の8000倍の量の粉末を秤量して流動層(FD-MP-01型、パウレック)に投入し、精製水800gを毎分12gのスピードで、吸気温度80¹⁰、排気温度30¹⁰で、約67分間にわたって噴霧しながら造粒した。「造粒液中の添加物」の量は、例えば、1錠あたり4mgのD-マンニトールを加える場合32gのD-マンニトールを添加した。但し、ヒドロキシプロピルセルロースについては粉末で投入せずに、1錠あたり4mgのヒドロキシプロピルセルロースを加える場合には、予め調製しておいた800グラムの4質量%HPC水溶液を毎分12gのスピードで、吸気温度80²⁰、排気温度30²⁰で、約67分間にわたって噴霧しながら造粒した。同様に、1錠あたり2mgのヒドロキシプロピルセルロースを加える場合には、400グラムの4質量%HPC水溶液を毎分12gのスピードで、吸気温度80²⁰、排気温度30²⁰で、約33分間にわたって噴霧しながら造粒し、1錠あたり8mgのヒドロキシプロピルセルロースを加える場合には、1600グラムの4質量%HPC水溶液を毎分12gのスピードで、吸気温度80²⁰、排気温度30²⁰で、約133分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80²⁰で5分間乾燥し、メッシュ30のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物に表3に記載の後添加物を1錠あたりの量の8000倍の量で加えて混合し、単発打錠機(AUTOTAB-500、市橋精機)を用いて打錠圧0.8tで打錠した。その結果得られた1錠あたりの質量は、表3に記載のとおりであった。

【0189】

【表3】

試作番号	主成分性状	添加物の量 (HPC) 1gあたりの量	後添加物の量 1gあたりの量	後添加物の量 1gあたりの量	硬度 (N)	測定時間 (分)	検体名	ラクタム体 (%)		
								40°C 7日後	40°C 14日後	28日後
アレバ カリ ハリソ ン	添加物中の添加物の1g あたりの量 (HPC) 4%	後添加物の 1gあたりの量	後添加物の 1gあたりの量	後添加物の 1gあたりの量	硬度 (N)	測定時間 (分)	検体名	ラクタム体 (%)	ラクタム体 (%)	ラクタム体 (%)
HPC: 4mg	メタケイ酸アルミニ ウム (E-G-505) : 10.5mg	結晶セルロース (KG302) : 41mg	L-HPC (L+H+1) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	100	50.0	MP2-2-1	0.066	1.270	-
HPC: 2mg	カルメロースカル シウム (E-G-505) : 10mg	結晶セルロース (KG302) : 10.5mg	L-HPC (L+H+1) : 10mg	ステアリン酸マグ ネシジン : 1.5mg	129.5 131.5 135.5	71.0 - 95.5	75-M1 75-M2 75-M3	0.046 0.050 0.077	0.383 0.437 0.505	0.531 0.734 0.703
HPC: 4mg	カルメロースカル シウム (E-G-505) : 10mg	結晶セルロース (KG302) : 10.5mg	結晶セルロース (KG302) : 10.5mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	100	35.0	MP2-1-2	0.062	0.158	-
HPC: 8mg	クロスカルメロース ナトリウム (Ac-Di- S) : 10mg	クロスカルメロース ナトリウム (Ac-Di- S) : 2mg	結晶セルロース (KG302) : 10.5mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	100	36.0	MP2-1-3	0.062	0.149	0.234
HPC: 4mg	D-ソルビトール : 12.5mg	クロスカルメロース ナトリウム (Ac-Di- S) : 10mg	結晶セルロース (KG302) : 7.5mg	ステアリン酸カル シウム : 1mg	104.5	44.5	MP2-1-1	0.049	0.169	0.273
HPC: 10mg	D-ソルビトール : 10mg	クロスカルメロース ナトリウム (Ac-Di- S) : 2mg	結晶セルロース (KG302) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 1mg	99.5	52.6	MP2-1-3-5-1	0.074	0.106	-
HPC: 10mg	D-ソルビトール : 10mg	クロスカルメロース ナトリウム (Ac-Di- S) : 2mg	結晶セルロース (KG302) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 1mg	102	38.3	MP2-1-3-5	0.082	0.101	-
HPC: 10mg	D-ソルビトール : 10mg	クロスカルメロース ナトリウム (Ac-Di- S) : 2mg	結晶セルロース (KG302) : 5mg	ステアリン酸カル シウム : 1mg	97	48.1	MP2-1-3-5-2	0.076	0.100	-
HPC: 15mg	D-ソルビトール : 15mg	クロスカルメロース ナトリウム (Ac-Di- S) : 2mg	結晶セルロース (KG302) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 1mg	107	47.2	MP2-1-3-5-4	0.084	0.095	-
HPC: 4mg	D-ソルビトール : (マンニシタ)	結晶セルロース (KG302) : 10.5mg	L-HPC (L+H+1) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	104	42.0	MP3-1-1	0.062	0.151	-
75mg	HPC: 4mg	D-ソルビトール : 4mg	結晶セルロース (KG302) : 10.5mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	104	53.0	MP4-1-1	0.047	0.065	0.089
D-ソルビトール : 4mg	部分アルブニア化 デンプン (PC) :	10.5mg	L-HPC (L+H+1) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	100	26.5	MP5-1-1	0.034	0.073	-
D-ソルビトール : 8mg	D-ソルビトール : 8mg	部分アルブニア化 デンプン (PC) :	10.5mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	104	34.5	MP6-1-1	0.032	0.052	-
HPC: 4mg	D-ソルビトール : 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	L-HPC (L+H+1) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	100	28.5	MP2-9-1	0.062	0.150	-
HPC: 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	L-HPC (L+H+1) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	100	37.5	MP2-6-1	0.064	0.149	-
HPC: 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	L-HPC (L+H+1) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	100	35.5	MP2-8-1	0.059	0.139	-
HPC: 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	L-HPC (L+H+1) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	100	38.0	MP2-4-1	0.064	0.114	-
HPC: 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	L-HPC (L+H+1) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	100	29.0	MP2-7-1	0.061	0.103	-
HPC: 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	D-ソルビトール : 10.5mg	L-HPC (L+H+1) : 10mg	ステアリン酸カル シウム : 0.5mg	100	43.5	MP2-3-1	0.053	0.083	-
リリカ (商標) カナセル 75mg 内容物	乳糖水和物とコ コスターラとタルク の合計質量 425mg	乳糖水和物とコ コスターラとタルク の合計質量 425mg	乳糖水和物とコ コスターラとタルク の合計質量 425mg	リリカ (商標) 原葉 0.4t 原葉 0.8t 原葉 1.2t	0t 0.4t 0.8t 1.2t	100	-	リリカ (商標) 原葉 0.038 原葉 0.059 原葉 0.065	0.342 0.019 0.0297	0.269
原葉のみ (添加物なし、造粒なし)						-	-	原葉 0.4t 原葉 0.8t 原葉 1.2t	-	-

【0190】

試作した圧縮固形製剤の硬度：

試作した圧縮固形製剤の試作直後の硬度を、硬度測定機 (KHT-20N、藤原製作所) を用いて測定した。測定結果は、表3に記載のとおりであった。

表3に記載のとおり、錠剤の硬度については、主薬顆粒部分にD-ソルビトールを加えてヒドロキシプロピルセルロースを含有しない造粒液 (すなわち水) で造粒した後に後添加物として結晶セルロースとL-HPCとステアリン酸カルシウムを添加した場合 (検体名: MP5-1-1) と、主薬顆粒部分をHPC水溶液で造粒した後に後添加物として部分化デンプンとL-HPCとステアリン酸カルシウムを添加した場合 (検体名: MP2-9-1) と、主薬顆粒部分をHPC水溶液で造粒した後に後添加物として造粒乳糖水和物とL-HPCとステアリン酸カルシウムを添加した場合 (検体名: MP2-7-1) には、30N未満の硬度となった。しかし、これら以外の検体では、すべて30N以上の十分な硬度を得ることができた。

【0191】

試作した圧縮固体製剤の保存安定性：

それぞれの圧縮固体製剤を、40 75%相対湿度で1週間、2週間、又は4週間保存した。ただし、リリカ（商標）カプセル75mgの内容物は、打錠せずに、そのまま40 75%相対湿度で保存した。同様に、プレガバリン原薬のうちの一部は、打錠せずに、そのまま40 75%相対湿度で保存した。

【0192】

原薬のみを打錠した場合（検体名：原薬+0.4t、原薬+0.8t、原薬+1.2t）、打錠圧の強弱に関わらず、保存開始時にラクタム体の発生はなく、保存1週間後にもラクタム体はまったく増加しなかった。このことから、ラクタム体の経時的増加は、打錠のみによって生ずるのではなく、特定の添加剤と一緒に打錠したときにのみ生ずることがわかった。

【0193】

同様に、リリカ（商標）カプセル75mgの内容物を打錠せずに40 75%相対湿度で保存した場合（検体名：リリカ（商標））には、保存開始時のラクタム体の量は0.342%もあったにもかかわらず、保存2週間後及び保存4週間後のラクタム体はまったく増加しなかった。これに対して、実施例2において、リリカ（商標）カプセル75mgの内容物をそのまま打錠して60 乾燥条件で3日間及び14日間保存した場合（検体名：L13994）には、保存開始時のラクタム体の量が多さが同程度であったにもかかわらず、ラクタム体の顕著な増加が観察されたことと考え合わせると、リリカ（商標）カプセル75mgの内容物に含まれる乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルクと一緒にプレガバリンを打錠することが、打錠によって経時的にラクタム体が生成する原因であることがわかった。

【0194】

打錠する際に存在することで経時的ラクタム体生成の引き金となる添加物としては、後添加物としてメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（ノイシリン）を添加すると、保存開始時のラクタム体量0.066%に比較して、40 75%相対湿度で1週間保存した後に1.270%もの著しい量のラクタム体の生成を確認した（検体名MP2-2-1）。後添加物としてメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（ノイシリン）を添加した場合のラクタム体の生成量は、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに同じ量の部分化デンプン（検体名MP2-9-1）、リン酸二水素カルシウム（検体名MP2-6-1）、トウモロコシデンプン（検体名MP2-8-1）、直打用D-マンニトール（検体名MP2-4-1）、造粒乳糖水和物（検体名MP2-7-1）、イソマルト（検体名MP2-3-1）、D-ソルビトール（検体名MP2-5-1）を添加したときのラクタム体の生成量に比べても桁違いに多かった。

【0195】

後添加物として1錠あたり41mgの結晶セルロースを添加した場合にも同様に、保存開始時に比較して、40 75%相対湿度で2週間及び4週間保存した後に著しい量の経時的なラクタム体の生成を確認した（検体名75-M1、75-M2、75-M3）。40 75%相対湿度で2週間保存した後の経時的なラクタム体の生成量は、1錠あたり10.5mgの結晶セルロースを添加した場合に比べて、0.164%も多かった（検体名75-M2と検体名MP2-1-1を対比）。

【0196】

後添加物として1錠あたり41mgの結晶セルロースを添加した群の間でも、主薬顆粒に添加したヒドロキシプロピルセルロースの量が多いほど、40 75%相対湿度の条件下で2週間保存後のラクタム体が増加した（検体名75-M1、75-M2、75-M3）。

【0197】

後添加物としてセルロース系添加剤であるカルメロースカルシウム（検体名MP2-1-2）又はクロスカルメロースナトリウム（検体名MP2-1-3）を加えた場合にも、40 75%相対湿度の条件下で1週間保存後のラクタム体の量が保存開始時に比較して

10

20

30

40

50

増加した。

【0198】

しかし、後添加物として1錠あたり10.5mgの結晶セルロースを添加した場合であっても、主薬顆粒中にD-マンニトール(検体名MP3-1-1(ラクタム体が0.089%増加))又はD-ソルビトール(検体名MP4-1-1(ラクタム体が0.018%増加)、MP5-1-1(ラクタム体が0.039%増加)、MP6-1-1(ラクタム体が0.02%増加))を添加した場合には、40 75%相対湿度の条件下で1週間保存後のラクタム体の増加は、これらを添加しなかった場合(検体名MP2-1-1(ラクタム体が0.12%増加))に比べて抑制された。

【0199】

10

同様に、後添加物として結晶セルロースとクロスカルメロースナトリウムを共に添加した場合であっても、後添加物中にD-ソルビトール(検体名MP2-1-3-5-3(ラクタム体が0.031%増加)、MP2-1-3-5-1(ラクタム体が0.032%増加)、MP2-1-3-5(ラクタム体が0.019%増加)、MP2-1-3-5-2(ラクタム体が0.024%増加)、MP2-1-3-5-4(ラクタム体が0.011%増加))を添加した場合には、40 75%相対湿度の条件下で1週間保存後のラクタム体の増加は、これらを添加しなかった場合(検体名MP2-1-3(ラクタム体が0.087%増加))に比べて抑制された。

【0200】

20

後添加物として部分アルファー化デンプン(検体名MP2-9-1(ラクタム体が0.088%増加))、顆粒トウモロコシデンプン(検体名MP2-8-1(ラクタム体が0.080%増加))、又はリン酸二水素カルシウム(検体名MP2-6-1(ラクタム体が0.085%増加))を加えた場合には、保存開始時に比較して、40 75%相対湿度の条件下で1週間保存後のラクタム体が明らかに増加した。

【0201】

30

一方、主薬顆粒にはHPCのみを添加し、後添加物としてL-HPC以外にはセルロース系添加物を添加しなかった場合には、後添加物として部分アルファー化デンプン(検体名MP2-9-1)、顆粒トウモロコシデンプン(検体名MP2-8-1)、又はリン酸二水素カルシウム(検体名MP2-6-1)を加えた場合を除き、40 75%相対湿度の条件下で1週間保存したことによるラクタム体の増加は、全く見られないか(検体名MP2-5-1(見かけ上ラクタム体が0.019%減少))、ごく僅かであった(検体名MP2-3-1(ラクタム体が0.030%増加)、MP2-7-1(ラクタム体が0.042%増加)、MP2-4-1(ラクタム体が0.050%増加))。検体名MP2-5-1、MP2-3-1、MP2-7-1、MP2-4-1の各検体は、L-HPC及びステアリン酸カルシウム以外の後添加物として、検体名MP2-5-1がD-ソルビトールを含有し、MP2-3-1がイソマルトを含有し、MP2-7-1が乳糖水和物を含有し、MP2-4-1がD-マンニトールを含有することから、HPC及びL-HPC以外のセルロース系添加物を添加しなければ、打錠しても経時的なラクタム体の生成は生じないこと、並びに、HPC、L-HPC、D-ソルビトール、D-マンニトール、乳糖水和物、及びイソマルトを添加しても、打錠による経時的なラクタム体の生成は生じないことがわかった。

40

【0202】

試作した圧縮固形製剤の崩壊性：

検体名MP-2-2-1、MP2-1-2、MP2-1-3、MP2-1-1、MP4-1-1、MP2-8-1、MP2-5-1の圧縮固形製剤についてのみ、日本薬局方に規定する溶出試験の方法に従って、パドル法を用い、1分間に50回転の条件で、ベッセル内での水に対する崩壊時間を測定した。

その結果、下記のとおり、いずれの検体についても日本薬局方において素錠について求められている30分以内の崩壊が達成されており、十分に早い崩壊性を有することがわかった。

50

【0203】

検体名M P - 2 - 2 - 1 :

4 %のH P C水溶液(1錠あたりのH P Cは4m g)を用いて1錠あたり75m gのプレガバリンを造粒した後に、これに1錠あたり10.5m gのメタケイ酸アルミニン酸マグネシウム(ノイシリン)、1錠あたり10m gのL - H P C、及び1錠あたり0.5m gのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は12分であった。

【0204】

検体名M P 2 - 1 - 2 :

4 %のH P C水溶液(1錠あたりのH P Cは4m g)を用いて1錠あたり75m gのプレガバリンを造粒した後に、これに1錠あたり10.5m gの結晶セルロース、1錠あたり10m gのカルメロースカルシウム、及び1錠あたり0.5m gのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は11分であった。

10

【0205】

検体名M P 2 - 1 - 3 :

4 %のH P C水溶液(1錠あたりのH P Cは4m g)を用いて1錠あたり75m gのプレガバリンを造粒した後に、これに1錠あたり10.5m gの結晶セルロース、1錠あたり10m gのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり0.5m gのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は2.5分であった。

20

【0206】

検体名M P 2 - 1 - 1 :

4 %のH P C水溶液(1錠あたりのH P Cは4m g)を用いて1錠あたり75m gのプレガバリンを造粒した後に、これに1錠あたり10.5m gの結晶セルロース、1錠あたり10m gのL - H P C、及び1錠あたり0.5m gのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は13分であった。

【0207】

検体名M P 4 - 1 - 1 :

1錠あたり75m gのプレガバリンと1錠あたり4m gのD - ソルビトールを混合し、これに4 %のH P C水溶液を1錠あたり4m gのH P Cとなるように噴霧して造粒した後に、これに1錠あたり10.5m gの結晶セルロース、1錠あたり10m gのL - H P C、及び1錠あたり0.5m gのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は5.5分であった。

30

【0208】

検体名M P 2 - 8 - 1 :

4 %のH P C水溶液(1錠あたりのH P Cは4m g)を用いて1錠あたり75m gのプレガバリンを造粒した後に、これに1錠あたり10.5m gの顆粒トウモロコシデンブン(造粒コーンスターク)、1錠あたり10m gのL - H P C、及び1錠あたり0.5m gのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は9.5分であった。

40

【0209】

検体名M P 2 - 5 - 1 :

4 %のH P C水溶液(1錠あたりのH P Cは4m g)を用いて1錠あたり75m gのプレガバリンを造粒した後に、これに1錠あたり10.5m gのD - ソルビトール、1錠あたり10m gのL - H P C、及び1錠あたり0.5m gのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は6.5分であった。

【実施例4】

【0210】

圧縮固形製剤の試作 :

プレガバリンを含有する造粒物のみを打錠して圧縮固形製剤の試作を行った。

50

【0211】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC-L（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、D-マンニトール〔マンニットP（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、D-ソルビトール〔メルク株式会社〕であった。

【0212】

表4に従って8000錠分の量の主薬及び添加剤を用いて試作錠剤を作製した。具体的には、検体名が75-MPで始まる検体名の検体については、プレガバリン原薬600g及び表4に記載の「造粒液中の添加物」（D-マンニトール又はD-ソルビトール；HPCは造粒液中に添加）の1錠あたりの量の8000倍の量の粉末を秤量して流動層（FD-MP-01型、パウレック）に投入し、4質量%のヒドロキシプロピルセルロース水溶液800グラムを毎分12グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、約67分間にわたって噴霧しながら造粒した。例えば、1錠あたり4mgのD-マンニトールを加える場合32gのD-マンニトールを添加した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で5分間乾燥し、メッシュ30のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物を、単発打錠機（AUTOTAB-500、市橋精機）を用いて表4に記載の打錠圧で打錠した。その結果得られた1錠あたりの質量は、表4に記載のとおりであった。なお、打圧欄に「-」と表示されている場合には、打錠していないことを表示している。

【0213】

なお、検体名：75-M3の検体については、1錠あたり8mgのヒドロキシプロピルセルロースを含むので、4質量%のヒドロキシプロピルセルロース水溶液1600グラムを毎分12グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、約133分間にわたって噴霧しながら造粒し、それ以外は上記と同様にして、試作錠剤を作製した。

【0214】

10

20

【表4】

試作錠の安定性試験(主要顆粒のみで打錠。打圧と排気温度を検討)

プレガ パリン	造粒液中の添加物 の1錠あたりの量 (HPCは4%水溶液)	後添加物	1錠 質量 (mg)	包装 形態	打圧 (t)	乾燥終 点排氣 (℃)	検体名	ラクタム体(%)		
								開始時	40°C 75%	7日後
75mg	HPC: 4mg	- 75 シヤーレ 開放	0.4t 0.8t 1.2t - 40°C	- 40°C - 45°C - 40°C - 40°C	75-MP2-40 75-MP2-45 75-MP2-04 75-MP2-08	0.016 0.026 0.048 0.060	0.026 0.026 0.058 0.066	- - - - 0.074	- - - - 0.031	- - - - 0.028
	D-マンニトール: 4mg	- 83 シヤーレ 開放	0.4t 0.8t 1.2t	- 40°C - 40°C - 40°C	75-MP3-04 75-MP3-08 75-MP3-12	0.053 0.065 0.057	0.068 0.074 0.079	- - - 0.039	- - - 0.040	- - - 0.069
	D-ソルビトール: 4mg	- 83 シヤーレ 開放	0.4t 0.8t 1.2t	- 40°C - 40°C - 45°C	75-MP4-40 75-MP4-45 75-MP4-04	0.028 0.028 0.043	0.064 0.064 0.053	- - - 0.072	- - - 0.087	- - - 0.087
	HPC: 8mg リリカ カプセル 75mg	- 83 100	- -	先発製剤成分	0.342 0.297	- -	- -	- -	- -	- -

【0215】

試作した圧縮固形製剤の保存安定性：

表4に記載したとおり、それぞれの造粒物又は圧縮固形製剤を、40 75%相対湿度で7日間又は14日間保存した。リリカ(商標)カプセル75mgの内容物は、打錠せずに、そのまま40 75%相対湿度で保存した。

【0216】

リリカ(商標)カプセル75mgの内容物は、保存開始時点のラクタム体の量こそ多かったものの、40 75%相対湿度で14日間保存した後のラクタム体の量は全く増加しなかった。これに対して、実施例2において、リリカ(商標)カプセル75mgの内容物をそのまま打錠して60 乾燥条件で3日間及び14日間保存した場合(検体名:L13 994)には、保存開始時のラクタム体の量が多さが同程度であったにも関わらず、ラクタム体の顕著な増加が観察されたことと考え合わせると、ラクタム体の増加は、リリカ(商標)カプセル75mgの内容物に含まれる乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルクと一緒に打錠する衝撃を契機として経時的に進行することが理解できた。

10

【0217】

HPC、D-マンニトール、D-ソルビトールを含むプレガバリンの造粒物については、打錠しない限り、40 75%相対湿度で7日間保存した後のラクタム体の増加は全く見られなかった。すなわち、4%のHPC水溶液(1錠あたりのHPCは4mg)を用いてプレガバリン75mgを造粒して乾燥したもの(検体名:75-MP2-40、75-MP2-45)、4%のHPCとD-マンニトールの水溶液(1錠あたりのHPCとD-マンニトールは夫々4mg)を用いてプレガバリン75mgを造粒して乾燥したもの(検体名:75-MP3-40、75-MP3-45)、4%のHPCとD-ソルビトールの水溶液(1錠あたりのHPCとD-ソルビトールは夫々4mg)を用いてプレガバリン75mgを造粒して乾燥したもの(検体名:75-MP4-40、75-MP4-45)は、40 75%相対湿度で7日間保存したことによるラクタム体の増加量はいずれも0.012%以下であり、ラクタム体の増加は全く見られなかった。このことからも、ラクタム体の増加は、所定の添加剤と一緒に打錠する衝撃を契機として経時的に進行することが理解できた。

20

【0218】

HPC、D-マンニトール、D-ソルビトールを含むプレガバリンの造粒物を打錠した場合には、打錠しなかった場合に比較して、保存開始時のラクタム体の量はごく僅かに増加したものの、40 75%相対湿度で7日間保存したことによるラクタム体の増加はごく微量であった。すなわち、4%のHPC水溶液(1錠あたりのHPCは4mg)を用いてプレガバリン75mgを造粒して乾燥した後に0.4t、0.8t、1.2tで打錠したもの(検体名75-MP2-04、75-MP2-08、75-MP2-12)、4%のHPCとD-マンニトール(1錠あたりのHPCとD-マンニトールは夫々4mg)を用いてプレガバリン75mgを造粒して乾燥した後に0.4t、0.8t、1.2tで打錠したもの(検体名75-MP3-04、75-MP3-08、75-MP3-12)、及び4%のHPCとD-ソルビトール(1錠あたりのHPCとD-ソルビトールは夫々4mg)を用いてプレガバリン75mgを造粒して乾燥した後に0.4t、0.8t、1.2tで打錠したもの(検体名75-MP4-04、75-MP4-08、75-MP4-12)は、いずれも、40 75%相対湿度で7日間保存したことによるラクタム体の増加量はいずれも0.026%以下であり、ラクタム体の増加はごく微量であった。また、打圧とラクタム体の増加量との間に明確な関連は見いだせなかった。

30

【0219】

このことから、アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する圧縮固形製剤にHPCを添加しても、打錠の衝撃を契機として生じる経時的なラクタム体の生成をほとんど生じないことが分かった。

【0220】

また、アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する圧縮固形製剤

40

50

に D - マンニトール又は D - ソルビトールを添加しても、打錠の衝撃を契機として生じる経時的なラクタム体の生成をほとんど生じないことが分かった。

【実施例 5】

【0221】

圧縮固形製剤の試作；

プレガバリンを含有する圧縮固形製剤の試作を行った。

【0222】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔H P C - L (商標) 通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔L H - 11 (商標)、信越化学工業株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティM R 1 0 0 (商標)、三菱商事フードテック株式会社〕、結晶セルロース〔セオラスK G - 8 0 2 (商標)、旭化成株式会社〕、クロスカルメロースナトリウム〔A c - D i - S o l (商標)、ウイルバー・エリス株式会社〕、直打用D - マンニトール〔パー テックM 2 0 0 (商標)、M e r c k M i l l i p o r e C o r p o r a t i o n〕、D - ソルビトール〔メルク株式会社〕、造粒乳糖水和物〔ダイラクトーズS (商標) フロイント産業株式会社〕、エリスリトール〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕であった。

【0223】

表5に従って8 0 0 0錠分の量の主薬及び添加剤を用いて試作錠剤を作製した。具体的には、プレガバリン原薬6 0 0 g 及び表5に記載の「造粒部分の添加物(粉末)」の1錠あたりの量の8 0 0 0倍の量を秤量して流動層(F D - M P - 0 1型、パウレック)に投入し、4質量%H P C水溶液を毎分1 2グラムのスピードで、吸気温度8 0 、排気温度3 0 で、噴霧しながら造粒した。「造粒部分の添加物(粉末)」の添加量は、1錠あたり4 m gのD - ソルビトールを加える場合には3 2 gのD - ソルビトールを粉末で添加し、1錠あたり7 m gの還元麦芽糖水飴を加える場合には5 6 gの還元麦芽糖水飴を粉末で添加し、1錠あたり7 m gのエリスリトールを加える場合には5 6 gのエリスリトールを粉末で添加した。H P C水溶液の噴霧量及び噴霧時間は、1錠あたり4 m gのH P Cを加える場合には8 0 0グラムの4質量%のH P C水溶液を約6 7分間にわたって噴霧しながら造粒し、1錠あたり6 m gのH P Cを加える場合には1 2 0 0グラムの4質量%のH P C水溶液を約1 0 0分間にわたって噴霧しながら造粒し、1錠あたり8 m gのH P Cを加える場合には1 6 0 0グラムの4質量%のH P C水溶液を約1 3 3分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて8 0 で5分間乾燥し、メッシュ3 0のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物に表5に記載の後添加物を1錠あたりの量の8 0 0 0倍の量で加えて混合し、単発打錠機(A U T O T A B - 5 0 0、市橋精機)を用いて打錠圧0 . 8 tで打錠した。その結果得られた1錠あたりの質量は、表5に記載のとおりであった。

【0224】

【表5】

試作粒の安全性試験 フレガ パリン	造粒部分の添加物 (粉末) の1錠あたりの量	造粒液 (4%水溶液) (1錠あたりの量)	後添加物 の1錠あたりの量			打圧 (t)	1錠 質量 (mg)	包装 形態	硬度(N)	崩壊 時間 (分)	検体名	ラクタム体(%) 開始時 40°C 75% 7日後
			結晶セルロース (KGB02): 10mg	クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	96							
D-シルビトール: 4mg	HPC: 4mg	結晶セルロース (KGB02): 10mg 直打用ロマンニトール(ハイ テックM200): 10mg 造粒乳糖水和物(ダイラク トース): 10mg L-HPC(LH-11): 10mg 造粒乳糖水和物(ダイラク トース): 10mg L-HPC(LH-11): 10mg 結晶セルロース (KGB02): 10mg	クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	98	79.7	14.3	8分	MP7-2(1)	0.037	0.086		
			クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	98	77.0	11.5	-	MP7-2(2)	0.028	0.081		
			クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	98	69.7	8.5	-	MP7-2(3)	0.031	0.082		
			クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	98	73.0	17.8	-	MP7-2(4)	0.036	0.093		
			クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	108	86.5	20.7	-	MP7-2(5)	0.044	0.096		
			クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	108	85.2	19.8	15分	MP7-3(1)	0.045	0.100		
			クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	101	85.8	51.5	-	MP8-2(1)	0.073	0.145		
			クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	101	93.0	41.2	7分	MP8-2(2)	0.064	0.127		
			クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	101	77.5	46.3	-	MP8-2(3)	0.067	0.132		
			クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	101	80.7	46.5	-	MP8-2(4)	0.074	0.136		
還元麦芽糖水飴: 7mg (アマリリオMR-100)	HPC: 6mg	L-HPC(LH-11): 10mg 造粒乳糖水和物(ダイラ クトース): 10mg L-HPC(LH-11): 10mg	クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	111	79.2	45.7	-	MP8-2(5)	0.082	0.144		
			クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	101	66.5	42.5	-	MP9-2(3)	0.056	0.126		
エリスリトール: 7mg	HPC: 6mg	エリスリトール(ハイ テックM200): 10mg	クロスカルメロース ナトリウム: 2mg ステアリン酸カル シウム: 1mg								20	30

【0225】

表5に示す通り、造粒液は、4%のHPC溶液を1錠あたり4mg、6mg又は8mgの含有量となるように用い、プレガバリンを含有する造粒部分の添加物としてD-ソルビトール、還元麦芽糖水飴、エリスリトールを検討した。なお、後添加物中のセルロース系添加物としては、いずれの検体もクロスカルメロースナトリウムを1錠あたり2mg含有していた。また、検体名：MP7-1(1)、MP7-2(1)、MP7-3(1)、MP8-2(1)の各検体では、さらに1錠あたり10mgの結晶セルロースを含有していた。

【0226】

試作した圧縮固体製剤の硬度：

10

試作した圧縮固体製剤の試作直後の硬度を、硬度測定機（KHT-20N、藤原製作所）を用いて測定した。測定結果は、表5に記載のとおりであった。

表5に記載のとおり、錠剤の硬度については、いずれの試作錠剤とも、保存開始時点での硬度は66N以上あり、十分な硬度を有していた。

【0227】

しかしながら、造粒部分の添加物としてD-ソルビトールを用いた試作錠剤を40-75%相対湿度で3日間保存した場合には、いずれも、約20N以下に硬度が低下した（検体名MP7-1(1)、MP7-2の(1)～(5)、MP7-3(1)）。一方、造粒部分の添加物として還元麦芽糖水飴又はエリスリトールを用いた試作錠剤を40-75%相対湿度で3日間保存した場合には、いずれも40Nを超える硬度を維持していた（検体名MP8-2の(1)～(5)、MP9-2(3)）。

20

【0228】

試作した圧縮固体製剤の保存安定性：

それぞれの圧縮固体製剤を、40-75%相対湿度で7日間保存した。

造粒部分の添加物としてD-ソルビトールを用いた試作錠剤は、40-75%相対湿度で7日間保存することによってラクタム体の量がおよそ倍以上に増加したが、それでも保存後のラクタム体の量は0.1%以下であり、40-75%相対湿度で7日間保存したことによって増加したラクタム体の量は0.057%以下であった（検体名MP7-1(1)、MP7-2の(1)～(5)、MP7-3(1)）。このことから、結晶セルロース及び/又はクロスカルメロースナトリウムを後添加物に含んでいても、造粒部分にD-ソルビトールを含んでいれば、ラクタム体の増加を十分に抑制しうることがわかった。

30

【0229】

一方、造粒部分の添加物として還元麦芽糖水飴又はエリスリトールを用いた試作錠剤は、40-75%相対湿度で7日間保存した後のラクタム体の量はおよそ0.145%以下であり、40-75%相対湿度で7日間保存したことによって増加したラクタム体の量は0.072%以下であった（検体名MP8-2の(1)～(5)、MP9-2(3)）。このことから、結晶セルロース及び/又はクロスカルメロースナトリウムを後添加物に含んでいても、造粒部分に還元麦芽糖水飴又はエリスリトールを含んでいれば、ラクタム体の増加を十分に抑制しうることがわかった。

【0230】

40

試作した圧縮固体製剤の崩壊性：

検体名：MP7-1(1)、MP7-2(1)、MP7-3(1)、MP8-2(2)の圧縮固体製剤についてのみ、日本薬局方に規定する溶出試験の方法に従って、パドル法を用い、1分間に50回転の条件で、ベッセル内での水に対する崩壊時間を測定した。

その結果、下記のとおり、いずれの検体についても日本薬局方において素錠について求められている30分以内の崩壊が達成されており、十分に早い崩壊性を有することがわかった。

【0231】

検体名MP7-1(1)：

4%のHPC水溶液（1錠あたりのHPCは4mg）を用いて1錠あたり75mgのブ

50

レガバリンと1錠あたり4mgのD-ソルビトールとを造粒した後に、これに1錠あたり10mgの結晶セルロース(KG802)、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は4分であった。

【0232】

検体名MP7-2(1)：

4%のHPC水溶液(1錠あたりのHPCは6mg)を用いて1錠あたり75mgのプレガバリンと1錠あたり4mgのD-ソルビトールとを造粒した後に、これに1錠あたり10mgの結晶セルロース(KG802)、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は8分であった。

10

【0233】

検体名MP7-3(1)：

4%のHPC水溶液(1錠あたりのHPCは8mg)を用いて1錠あたり75mgのプレガバリンと1錠あたり4mgのD-ソルビトールとを造粒した後に、これに1錠あたり10mgの結晶セルロース(KG802)、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は15分であった。

【0234】

検体名MP8-2(2)：

20

4%のHPC水溶液(1錠あたりのHPCは6mg)を用いて1錠あたり75mgのプレガバリンと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴とを造粒した後に、これに1錠あたり10mgの直打用D-マンニトール(パーテックM200)、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は7分であった。

【0235】

実施例5のまとめ：

以上のとおり、結晶セルロース及び/又はクロスカルメロースナトリウムを後添加物に含む製剤では、崩壊時間は十分に早かった。しかしながら、造粒部分の添加物としてD-ソルビトールを用いた試作錠剤は、40-75%相対湿度で7日間保存した場合の保存安定性は良好であった一方で、40-75%相対湿度で3日間保存した後の硬度が著しく低下した。造粒部分の添加物として還元麦芽糖水飴又はエリスリトールを用いた試作錠剤は、40-75%相対湿度で7日間保存した場合の保存安定性が良好であるとともに、40-75%相対湿度で3日間保存した後の硬度も良好であった。

30

【実施例6】

【0236】

圧縮固形製剤の試作：

1%、2%、または3%の水分を含有する主薬顆粒を用いて、プレガバリンを含有する圧縮固形製剤の試作を行った。

【0237】

40

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース[HPC-L(商標)通常粒子タイプ、日本曹達株式会社]、還元麦芽糖水飴[アマルティMR100(商標)、三菱商事フードテック株式会社]、結晶セルロース[セオラスKG-802(商標)、旭化成株式会社]、クロスカルメロースナトリウム[Ac-Di-Sol(商標)、ウイルバー・エリス株式会社]、ステアリン酸カルシウム[太平化学産業株式会社]であった。

【0238】

表6に従って8000錠分の量の主薬及び添加剤を用いて試作錠剤を作製した。具体的には、プレガバリン原薬600g及び還元麦芽糖水飴56gを秤量して流動層(FD-MP-01型、パウレック)に投入し、4%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液800gを毎分12グラムのスピードで、吸気温度80°、排気温度30°で、約67分間にわた

50

つて噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80℃で乾燥し、得られた造粒物を水分計(MOC-120H、島津製作所製)を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%、2%、または3%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物に表6に記載の後添加物を1錠あたりの量の8000倍の量で加えて混合し、単発打錠機(AUTOTAB-500、市橋精機)を用いて打錠圧0.8tで打錠した。その結果得られた1錠あたりの質量は、表6に記載のとおりであった。

【0239】

【表 6】

試作錠の安定性試験(水分量の検討)		主薬顆粒 の水分 含有量	造粒液中の添加物 の1錠あたりの量 (4%水溶液)	①後添加物 1錠あたりの量	打圧 (t)	1錠 質量 (mg)	検体名	包装 形態	ラクタム(体)(%)
開始時	7日後								40℃ 75%
1%	結晶セルロース(KGB02)： 10mg クロスカルメロースナトリウム(AC-DI-SO)： 2mg ステアリン酸カルシウム： 1mg	88	水分1%の主薬顆粒 用いた打錠用顆粒	- 101 101	0.022 0.026 0.065	ラクタム(体)(%) 40℃ 75%	0.020 0.040 0.100		
								0.022 0.026 0.065	
								0.020 0.040 0.100	
2%	結晶セルロース(KGB02)： 10mg クロスカルメロースナトリウム(AC-DI-SO)： 2mg ステアリン酸カルシウム： 1mg	88	水分1%の主薬顆粒 用いた打錠用顆粒	- 101 101	0.030 0.028 0.069	ラクタム(体)(%) 40℃ 75%	0.029 0.043 0.111		
								0.029 0.043 0.111	
								0.029 0.043 0.111	
3%	結晶セルロース(KGB02)： 10mg クロスカルメロースナトリウム(AC-DI-SO)： 2mg ステアリン酸カルシウム： 1mg	88	水分1%の主薬顆粒 用いた打錠用顆粒	- 101 101	0.031 0.034 0.055	ラクタム(体)(%) 40℃ 75%	0.033 0.049 0.090		
								0.033 0.049 0.090	
								0.033 0.049 0.090	

【0240】

試作した圧縮固形製剤の保存安定性：

1%、2%、または3%の水分を含有する主薬顆粒を用いて、主薬顆粒そのものの保存安定性、主薬顆粒を結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸カルシウムとともに混合した打錠用顆粒の保存安定性、及び打錠用顆粒を0.8tで打錠した試作錠剤のそれぞれを、40 75%相対湿度で7日間保存した。

【0241】

その結果、水分含有量が1%、2%及び3%である主薬顆粒の夫々において、40 75%相対湿度で7日間保存したことによるラクタム体の増加量は、打錠しない場合が夫々0.014%、0.015%、0.015%であったのに対して、打錠した場合には0.035%、0.042%、0.035%であったことから、水分含有量に関わらず、打錠による衝撃によって、ラクタム体の経時的な増加が生じることが改めて確認された。一方で、主薬顆粒、打錠用顆粒、及び試作した圧縮固形製剤における経時的なラクタム体の増加は、主薬顆粒の水分含有量によっては変化しなかった。

【実施例7】

【0242】

圧縮固形製剤の試作：

加速条件で保存した後も錠剤の硬度を維持しうるプレガバリン製剤の検討を行った。

【0243】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔H P C - L (商標) 通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティM R 100 (商標)、三菱商事フードテック株式会社〕、化デンプン〔日濱化學株式会社〕、白糖〔メルク株式会社〕、アラビアゴム〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕、ゼラチン〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕、ステアリン酸〔太平化学産業株式会社〕、デンブングリコール酸ナトリウム〔プリモジエル (商標)、D F E P h a r m a 社〕、クロスカルメロースナトリウム〔A c - D i - S o l (商標)、ウイルバー・エリス株式会社〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕であった。

【0244】

表7に従って乳鉢を用いて200錠分の試作錠剤を作製した。具体的には、プレガバリン15g及び還元麦芽糖水飴1.4gを乳鉢で混合し、各造粒用水溶液(0.3gのH P C、0.3gの化デンプン、0.3gの白糖、0.3gのアラビアゴム、又は0.3gのゼラチンを含む6gの水溶液)を添加後、乳鉢内で造粒し、80の乾燥機(電気定温乾燥機、萱垣医理科工業株式会社)で乾燥し、得られた造粒物を水分計(M O C - 120 H、島津製作所製)を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%以下となるまで乾燥した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物を100錠分秤取し、表7に記載の後添加物を1錠あたりの量の100倍の量で加えて混合し、単発打錠機(A U T O T A B - 500、市橋精機)を用いて打錠圧0.8tで打錠した。その結果得られた1錠あたりの質量は、表7に記載のとおりであった。

【0245】

なお、ステアリン酸を含有する試作錠剤については、プレガバリン15g及び還元麦芽糖水飴1.4gを乳鉢で混合し、ステアリン酸の粉末1.6gを添加して80の乾燥機(電気定温乾燥機、萱垣医理科工業株式会社)で加熱して溶融しながら造粒した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。篩過後の造粒物に表7に記載の後添加物を1錠あたりの量の100倍の量で加えて混合し、単発打錠機(A U T O T A B - 500、市橋精機)を用いて打錠圧0.8tで打錠した。その結果得られた1錠あたりの質量は、表7に記載のとおりであった。

【0246】

【表7】

試作紙の安定性試験(硬度低下対策の検討) フレガ バリン	造粒用溶液中の 添加物の 量	造粒顆粒中に粉末 で添加する添加物 の1錠あたりの量	後添加物 の1錠あたりの量	打圧 (t)	1錠 質量 (mg)	包装 形態	ラクタム体(%)	
							40℃ 75% 開始時	7日後
HFC: 1.5mg (水 溶液)	1錠あたりの量				86.5	21.5	10.0	N3-4
α化デンプン: 1.5mg (水溶液)					86.5	17.0	0.0	N3-5
白糖: 1.5mg (水 溶液)					86.5	20.0	0.0	N3-6
還元麦芽糖水飴: 7mg (粉末)		クロスカルメロースナ トリウム: 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg		86.5	17.0	0.0	N3-7
アラビアゴム: 1.5mg (水溶液)					0.8t シャーレ 開放	86.5	17.5	0.0
ゼラチン: 1.5mg (水溶液)		デンブングリコール酸 ナトリウム: 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg		86.5	20.5	10.5	N3-8
HFC: 1.5mg (水 溶液)		還元麦芽糖水飴: 7mg (粉末)	クロスカルメロースナ トリウム: 2mg		93.0	25.0	17.0	N4-1
-		ステアリン酸: 8mg (粉末)						

【0247】

表7に示す通り、検体名：N3-4乃至N3-8の各試作錠剤については、後添加物の種類及び量を1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムに固定し、造粒顆粒中に粉末で添加する還元麦芽糖水飴の量を1錠あたり7mgに固定した上で、造粒液中に溶かして添加する添加物を様々に変えて、40 75%相対湿度で保存した後の錠剤硬度とラクタム体の増加を検討した。

【0248】

検体名：N3-9の1群のみは、造粒顆粒中に1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を粉末で添加するとともに、1錠あたり1.5mgのHPCを造粒液中に溶かして造粒液とともに噴霧して造粒し、後添加物として1錠あたり2mgのデンブングリコール酸ナトリウムと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加し、混合した後に打錠して試作錠剤を作製し、検体名：N3-4の試作錠剤と対比した。

10

【0249】

検体名：N4-1の試作錠剤は、ステアリン酸を用いた溶融造粒の可能性を検討したものである。1錠あたりの成分としては、検体名：N3-4の試作錠剤で用いた1錠あたり1.5mgのHPCの代わりに、検体名：N4-1の試作錠剤では1錠あたり8mgのステアリン酸を添加しているので、検体名：N3-4の試作錠剤と検体名：N4-1の試作錠剤とを対比した。

【0250】

試作した圧縮固形製剤の硬度：

20

試作した圧縮固形製剤の試作直後の硬度を、硬度測定機（KHT-20N、藤原製作所）を用いて測定した。測定結果は、表7に記載のとおりであった。

表7に記載のとおり、錠剤の硬度については、いずれの試作錠剤とも、保存開始時点での硬度が25N以下であり、保存開始時の硬度としては十分な硬度ではなかった。このことから、主薬顆粒中に還元麦芽糖水飴を1錠あたり7mg添加すると錠剤の硬度が低下することがわかった。

【0251】

また、造粒部分の添加物として、1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴とともに1錠あたり1.5mgの化デンプンを加えた場合（検体名N3-5）、同じく1錠あたり1.5mgの白糖を加えた場合（検体名N3-6）、同じく1錠あたり1.5mgのアラビアゴムを加えた場合（検体名N3-7）、同じく1錠あたり1.5mgのゼラチンを加えた場合（検体名N3-8）には、40 75%相対湿度で7日間保存した後の錠剤の硬度は0（ゼロ）Nまで低下した。このことから、少なくとも、造粒部分に化デンプン、白糖、アラビアゴム又はゼラチンを加えた場合には、使用期限中の錠剤の硬度を維持できないことがわかった。

30

【0252】

一方、造粒液中の添加物として1錠あたり1.5mgのHPCと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を用いた場合（検体名N3-4、N3-9）には、40 75%相対湿度で7日間保存した後の錠剤の硬度は約10Nを維持しており、造粒部分にHPCを加えることで、使用期間中のプレガバリン錠の硬度を維持できる可能性のあることがわかった。

40

【0253】

また、造粒液中の添加物として1錠あたり8mgのステアリン酸と1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を用いて溶融造粒した場合（検体名N4-1）には、保存開始時に25Nの錠剤硬度があり、40 75%相対湿度で7日間保存した後にも17Nの硬度を維持できていたことから、造粒部分にステアリン酸を加えた溶融造粒によってプレガバリン製剤の硬度を上昇させるとともに、保存中の錠剤硬度低下を来しにくいことがわかった。

【0254】

試作した圧縮固形製剤の保存安定性：

それぞれの圧縮固形製剤を、40 75%相対湿度で保存して、内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に5μmのオクタデシルシリカゲルを充てんしたカラム

50

を用いた高速液体クロマトグラムで 7 日後及び 14 日後のラクタム体を定量した。

【0255】

造粒部分の添加物として、1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴とともに 1錠あたり 8 mg のステアリン酸を加えて溶融造粒した場合（検体名 N 4 - 1）、保存開始時のラクタム体含有量は 0.064% であったのに対して、40 75% 相対湿度で 14 日間保存した後のラクタム体含有量は 0.437% に増加しており、ステアリン酸を加えた溶融造粒によって経時的なラクタム体の増加が観察された。

【0256】

同様に、造粒部分の添加物として、1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴とともに 1錠あたり 1.5 mg のゼラチンを加えた場合（検体名 N 3 - 8）、40 75% 相対湿度で 14 日間保存した後のラクタム体含有量は 0.176% に増加しており、ゼラチンを加えることによって経時的なラクタム体の増加が観察された。

10

【0257】

造粒部分の添加物として、1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴とともに 1錠あたり 1.5 mg の HPC を加えた場合（検体名 N 3 - 4）、同じく 1錠あたり 1.5 mg の化デンプンを加えた場合（検体名 N 3 - 5）、同じく 1錠あたり 1.5 mg の白糖を加えた場合（検体名 N 3 - 6）、同じく 1錠あたり 1.5 mg のアラビアゴムを加えた場合（検体名 N 3 - 7）には、40 75% 相対湿度で 14 日間保存した後のラクタム体含有量は 0.103% ~ 0.124% の間であり、40 75% 相対湿度で 14 日間保存したことによるラクタム体の増加量も 0.042% ~ 0.067% であったことから、僅かな経時的なラクタム体の増加が観察された。

20

【0258】

これに対して、造粒液中の添加物を 1錠あたり 1.5 mg の HPC と 1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴とし、後添加物として 1錠あたり 2 mg のデンプングリコール酸ナトリウムと 1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムを用いた場合（検体名 N 3 - 9）には、40 75% 相対湿度で 14 日間保存した後のラクタム体含有量は 0.066% にとどまり、40 75% 相対湿度で 14 日間保存したことによるラクタム体の増加も 0.028% に過ぎなかったことから、後添加物としてデンプングリコール酸ナトリウムを用いるのが好ましく、検体名：N 3 - 4 等との対比から、後添加物としてクロスカルメロースナトリウムを加えることは保存安定性を保つ上で好ましくないことがわかった。

30

【実施例 8】

【0259】

圧縮固形製剤の試作：

試作した圧縮固形製剤の保存安定性の検討を行った。

【0260】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC - L（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、D - ソルビトール〔メルク株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティ M R 100（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、エリスリトール〔三栄源工フ・エフ・アイ株式会社〕、結晶セルロース〔セオラス K G - 802（商標）、旭化成株式会社〕、クロスカルメロースナトリウム〔A c - D i - S o l（商標）、ウイルバー・エリス株式会社〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕、ステアリン酸マグネシウム〔太平化学産業株式会社〕、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔L H - 11（商標）、信越化学工業株式会社〕であった。

40

【0261】

表 8 に従って 8000錠分の量の主薬及び添加剤を用いて試作錠剤を作製した。具体的には、プレガバリン原薬 600 g 及び表 8 に記載の「造粒顆粒中に粉末で加える添加物」の 1錠あたりの量の 8000 倍の量を秤量して流動層（F D - M P - 01 型、パウレック）に投入し、予め造粒用に調製しておいた 4 質量% の HPC 水溶液を毎分 12 グラムのスピードで、吸気温度 80、排気温度 30 で、噴霧しながら造粒した。HPC 水溶液の噴霧量及び噴霧時間は、1錠あたり 4 mg の HPC を加える場合には 4 質量% の HPC 水

50

溶液 800 g を約 67 分間にわたって噴霧しながら造粒し、1錠あたり 6 mg の HPC を加える場合には 4 質量% の HPC 水溶液 1200 g を約 100 分間にわたって噴霧しながら造粒し、1錠あたり 8 mg の HPC を加える場合には 4 質量% の HPC 水溶液 1600 g を約 133 分間にわたって噴霧しながら造粒した。「造粒顆粒中に粉末で加える添加物」の添加量は、1錠あたり 1 mg の D-ソルビトールを加える場合には 8 g の D-ソルビトールを粉末で添加し、1錠あたり 4 mg の D-ソルビトールを加える場合には 32 g の D-ソルビトールを粉末で添加し、1錠あたり 7 mg の D-ソルビトールを加える場合には 56 g の D-ソルビトールを粉末で添加した。還元麦芽糖水飴及びエリスリトールについても、同様に粉末で添加した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて 80 °C で乾燥し、得られた造粒物を水分計 (MOC-120H、島津製作所製) を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が 1% となるまで乾燥した。その後、メッシュ 30 のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物に表 8 に記載の後添加物を 1錠あたりの量の 8000 倍の量で加えて混合し、単発打錠機 (AUTOTAB-500、市橋精機) を用いて打錠圧 0.8 t で打錠した。その結果得られた 1錠あたりの質量は、表 8 に記載のとおりであった。

【0262】

【表 8】

試作錠の安定性試験 プレガ パリン	造粒用溶媒 粉末で加える添加物の 1錠あたりの量	造粒顆粒中に 粉末で加える添加物の 1錠あたりの量	後添加物 の1錠あたりの量	後添加物 の1錠あたりの量	後添加物 の1錠あたりの量	打圧 (t)	1錠 質量 (mg)	包装 形態	硬度 (N)	崩壊 時間 (分)	ラクタム体(%)					
											40°C	75%	開始時	7日後	14日後	28日後
HPC: 4mg	-	クロスカルメロース ナトリウム: 2mg	結晶セルロース ス: 10mg	ステアリン酸カリ ウム: 1mg	92	33.8	-	N1	0.049	0.195	0.369	-				
HPC: 4mg	D-ソルビトール: 1mg D-ソルビトール: 4mg D-ソルビトール: 7mg	クロスカルメロース ナトリウム: 2mg	結晶セルロース ス: 10mg	ステアリン酸カリ ウム: 1mg	93	36.3	-	N2-1	0.027	0.103	0.205	-				
75mg	還元麦芽糖水飴: 1mg 還元麦芽糖水飴: 4mg 還元麦芽糖水飴: 7mg	クロスカルメロース ナトリウム: 2mg	結晶セルロース ス: 10mg	ステアリン酸カリ ウム: 1mg	96	42.3	-	N2-2	0.033	0.078	0.136	-				
HPC: 4mg	エリスリトール: 1mg エリスリトール: 4mg エリスリトール: 7mg	クロスカルメロース ナトリウム: 2mg	結晶セルロース ス: 10mg	ステアリン酸カリ ウム: 1mg	99	48.0	-	N2-3	-	-	0.137	-				
HPC: 4mg	D-ソルビトール: 4mg	L-HPC: 10mg	結晶セルロース ス: 10mg	ステアリン酸カリ ウム: 1mg	0.8t	37.0	-	N3-1	0.051	0.125	0.253	-				
75mg	HPC: 4mg	D-ソルビトール: 4mg	L-HPC: 2mg	結晶セルロース ス: 10mg	ステアリン酸カリ ウム: 1mg	0.8t	45.5	-	N3-2	0.043	0.091	0.182	-			
75mg	HPC: 4mg	D-ソルビトール: 4mg	クロスカルメロース ナトリウム: 2mg	結晶セルロース ス: 5mg	ステアリン酸カリ ウム: 1mg	91	51.8	-	N3-3	0.044	0.086	0.178	-			
75mg	HPC: 2mg	-	クロスカルメロース ナトリウム: 2mg	結晶セルロース ス: 20mg	ステアリン酸カリ ウム: 1mg	0.8t	34.2	-	N4-1	0.037	0.117	0.219	-			
75mg	HPC: 4mg	HPC: 8mg	L-HPC: 10mg	結晶セルロース ス: 41mg	ステアリン酸マグネ シウム: 1.5mg	0.8t	30.0	-	N4-2	0.039	0.123	0.230	-			
							29.3	-	N4-3	0.041	0.125	0.230	-			
							53.0	5.5分	MP4-1-1 (再)	0.047	0.065	0.089	-			
							63.0	-	MP4-1-1 (再)	0.046	0.086	0.159	-			
							56.7	-	MP4-1-2	0.045	0.075	0.121	-			
							53.7	-	MP4-2-1	-	-	0.150	-			
							56.7	-	MP4-2-2	0.046	0.085	0.158	-			
							74.3	-	MP4-2-3	0.050	0.105	0.182	-			
							71.0	-	75-M1	0.046	-	0.383	0.531			
							81.5	-	75-M2	0.050	-	0.437	0.704			
							95.5	-	75-M3	0.077	-	0.505	0.703			

【0263】

表8に示す通り、検体名がNで始まる試作錠剤においては、1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液を造粒液として用い、プレガバリンを含有する造粒部分の添加物としてD-ソルビトール、還元麦芽糖水飴、又はエリスリトールを1錠あたり1mg、4mg、又は7mgとなるように粉末で添加した。後添加物は、1錠あたり10mgの結晶セルロース、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを含む組成であった。

【0264】

検体名がMで始まる試作錠剤においては、1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液を造粒液として用い、プレガバリンを含有する造粒部分の添加物としてD-ソルビトールを1錠あたり4mgとなるように粉末で添加した。

10

【0265】

後添加物は、表8に記載のとおり、結晶セルロースとステアリン酸カルシウムの1錠あたりの量を固定してL-HPCの量を1錠あたり10mgまたは2mgに変化させた(検体名MP4-1-1とMP4-1-2)。

【0266】

あるいは、後添加物は、表8に記載のとおり、クロスカルメロースとステアリン酸カルシウムの1錠あたりの量を固定して結晶セルロースの量を1錠あたり5mg、10mg、又は20mgに変化させた(検体名MP4-2-1、MP4-2-2、及びMP-4-2-3)。

20

【0267】

さらに、検体名が75で始まる試作錠剤においては、後添加物を1錠あたり41mgの結晶セルロース、1錠あたり10mgのL-HPC、及び1錠あたり1.5mgのステアリン酸マグネシウムに固定して、プレガバリンを含有する造粒物の製造に用いる造粒液を1錠あたり2mg、4mg又は8mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液の液量を増減して造粒した(検体名MP75-M1、75-M2、及び75-M3)。

【0268】

試作した圧縮固体製剤の硬度:

試作した圧縮固体製剤の試作直後の硬度を、硬度測定機(KHT-20N、藤原製作所)を用いて測定した。測定結果は、表8に記載のとおりであった。

30

表8に記載のとおり、錠剤の硬度については、いずれの試作錠剤とも、保存開始時点での硬度は約30N以上あり、十分な硬度を有していた。

【0269】

試作した圧縮固体製剤の保存安定性:

それぞれの圧縮固体製剤を、40-75%相対湿度で保存し、7日後、14日後、又は28日後のラクタム体の量を定量した。

【0270】

造粒部分の添加物として1錠あたり4mgのHPCのみを添加し、後添加物として10mgの結晶セルロース、2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1mgのステアリン酸カルシウムを加えた場合(検体名:N1)には、試作錠剤中のラクタム体は経時的に増加し、40-75%相対湿度で2週間保存したことによるラクタム体の増加量は0.320%であった。このことから、結晶セルロースやクロスカルメロースナトリウムなどのセルロース系添加物と一緒にプレガバリンを打錠することによって、経時的にラクタム体の量が増加することが窺えた。

40

【0271】

これに対して、造粒部分の添加物として1錠あたり4mgのHPCに加えて、1錠あたり1mg、4mg、又は7mgのエリスリトールを添加した場合には、40-75%相対湿度で2週間保存したことによる試作錠剤中のラクタム体の経時的増加量は0.182%~0.191%に抑制されたものの、エリスリトールの添加量に比例した効果は見られなかった(検体名:N4-1、N4-2、N4-3)。

50

【0272】

造粒部分の添加物として1錠あたり4mgのHPCに加えて、1錠あたり1mg、4mg、または7mgの還元麦芽糖水飴を添加した場合には、試作錠剤中のラクタム体の経時的増加は、添加した還元麦芽糖水飴の量が多いほど抑制され、40 75%相対湿度で2週間保存したことによる試作錠剤中のラクタム体の経時的増加量は、1錠あたり1mgの還元麦芽糖水飴を加えた場合に0.202%、1錠あたり4mgの還元麦芽糖水飴を加えた場合に0.139%、1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を加えた場合に0.134%であった。そのため、1錠あたり4mg又は7mgの還元麦芽糖水飴を加えた検体では、同じ量のエリスリトールを添加した場合より少ない量のラクタム体量に維持することができた（検体名：N3-1、N3-2、N3-3）。

10

【0273】

造粒部分の添加物として1錠あたり4mgのHPCに加えて、1錠あたり1mg、4mg、または7mgのD-ソルビトールを加えた場合には、試作錠剤中のラクタム体の経時的増加は、添加したD-ソルビトールの量が多いほど抑制され、40 75%相対湿度で2週間保存したことによる試作錠剤中のラクタム体の経時的増加量は、1錠あたり1mgのD-ソルビトールを加えた場合に0.178%、1錠あたり4mgのD-ソルビトールを加えた場合に0.103%であった。また1錠あたり7mgのD-ソルビトールを加えた場合、40 75%相対湿度で2週間保存した後のラクタム体の絶対量は0.137%にとどまっていた（保存開始時のデータがないのでラクタム体の経時的増加量は不明）。このように、1錠あたり1mg、4mg、または7mgのD-ソルビトールを加えた検体では、同じ量の還元麦芽糖水飴を添加した場合よりもさらに少ない量のラクタム体量に維持することができた（検体名：N2-1、N2-2、N2-3）。

20

【0274】

造粒部分の添加物として1錠あたり4mgのHPC及び1錠あたり4mgのD-ソルビトールを添加し、後添加物として1錠あたり10mgの結晶セルロース、1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウム、及び1錠あたり2mgのL-HPCを加えた場合（検体名：MP4-1-2）には、40 75%相対湿度で2週間保存したことによる試作錠剤中のラクタム体の経時的増加量は0.076%にとどまり、当該検体のL-HPC量を同量のクロスカルメロースナトリウムに変更した場合の40 75%相対湿度で2週間保存したことによる試作錠剤中のラクタム体の経時的増加量0.103%（検体名：N2-2）に比べても、さらに少ない経時的ラクタム体の生成量に維持することができた。このことから、打錠による衝撃を契機とした経時的なラクタム体の増加抑制には、クロスカルメロースナトリウムは好ましくなく、L-HPCが好ましいことがわかった。

30

【0275】

しかも、上記MP4-1-2のL-HPCの量を1錠あたり2mgから1錠あたり10mgに増やしても、経時的なラクタム体の生成量はほぼ同等であった（検体名N4-1-1）。このことから、L-HPCは、経時的なラクタム体の増加にあまり影響しないことがわかった。

【0276】

造粒部分の添加物として1錠あたり4mgのHPC及び1錠あたり4mgのD-ソルビトールを添加し、後添加物として1錠あたり10mgの結晶セルロース、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを加えた検体（検体名：MP4-2-2）を40 75%相対湿度で2週間保存した後のラクタム体の量（0.158%）に比べて、後添加物の結晶セルロースの量を1錠あたり5mgに減らした検体（検体名4-2-1）を40 75%相対湿度で2週間保存した後のラクタム体の量は0.150%に減少し、後添加物の結晶セルロースの量を1錠あたり20mgに増やした検体（検体名4-2-3）を40 75%相対湿度で2週間保存した後のラクタム体の量は0.132%に増加した。このことから、結晶セルロースと一緒にブレガバリンを打錠することによって、経時的にラクタム体の量が増加し、結晶セルロースの添加量が多いほど経時的なラクタム体の生成量が多いことがわかった。

40

50

【0277】

造粒部分の添加物として1錠あたり2mg、4mgまたは8mgのHPCのみを添加し、後添加物として1錠あたり41mgの結晶セルロース、1錠あたり10mgのL-HPC、及び1錠あたり1.5mgのステアリン酸マグネシウムを加えた検体（検体名75-M1、75-M2、75-M3）を40-75%相対湿度で2週間保存したことによるラクタム体の生成量は、1錠あたり2mgのHPC添加で0.337%、1錠あたり4mgのHPC添加で0.387%、1錠あたり8mgのHPC添加で0.428%であり、いずれも、経時的なラクタム体の生成量が多すぎて実用には程遠い製剤であった。このことから、1錠あたり41mgもの結晶セルロース添加した場合には、基本的に経時的なラクタム体の生成が多すぎることがわかった。また、加えたHPCの量が多いと経時的なラクタム体の生成量が微増する傾向が見られたことから、ある程度の量までのHPCであれば、経時的なラクタム体の生成量が許容できる範囲内であるとしても、経時的なラクタム体の生成抑制のためには、HPCの量は少ない方が好ましいことがわかった。10

【0278】

試作した圧縮固体製剤の崩壊性：

検体名MP4-1-1の圧縮固体製剤についてのみ、日本薬局方に規定する溶出試験の方法に従って、パドル法を用い、1分間に50回転の条件で、ベッセル内での水に対する崩壊時間を測定した。

その結果、下記のとおり、検体名：MP4-1-1の検体は、日本薬局方において素錠について求められている30分以内の崩壊が達成されており、十分に早い崩壊性を有することがわかった。20

【0279】

検体名MP4-1-1：

4%のHPC水溶液（1錠あたりのHPCは4mg）を用いて1錠あたり75mgのプレガバリンと1錠あたり4mgのD-ソルビトールとを造粒した後に、これに1錠あたり10mgの結晶セルロース（KG802）、1錠あたり10mgのL-HPC、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを加えて混合して0.8tの圧力で打錠した場合の崩壊時間は5.5分であった。

【実施例9】

【0280】

圧縮固体製剤の試作：

40-75%相対湿度で保存した場合に硬度を維持することができ、かつ、保存安定なプレガバリン製剤の処方を確立するべく、様々な試作錠剤の硬度とラクタム体の量を検討した。実施例9の試作では、結晶セルロースはラクタム体の経時的な増加を引き起こすので使用しなかった。30

【0281】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC-L（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、D-マンニトール〔マンニットP（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、D-ソルビトール〔メルク株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティMR100（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、エリスリトール〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕、イソマルト〔g a l e n I Q 8 0 0（商標）、B E N E O - P a l a t i n i t G m b H〕、クロスカルメロースナトリウム〔A c - D i - S o l（商標）〕、ウイルバー・エリス株式会社〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕であった。40

【0282】

表9に従って8000錠分の量の主薬及び添加剤を用いて試作錠剤を作製した。具体的には、プレガバリン原薬600g及び表9に記載の「造粒顆粒中に粉末で加える添加物」の1錠あたりの量の8000倍の量を秤量して粉末で流動層（FD-MP-01型、パウレック）に投入し、予め造粒用に調製しておいた4質量%のHPC水溶液を毎分12グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、噴霧しながら造粒した。HPC水50

溶液の噴霧量及び噴霧時間は、1錠あたり4mgのHPCを加える場合には4質量%のHPC水溶液800gを約67分間にわたって噴霧しながら造粒し、1錠あたり8mgのHPCを加える場合には4質量%のHPC水溶液1600gを約133分間にわたって噴霧しながら造粒した。「造粒顆粒中に粉末で加える添加物」の添加量は、1錠あたり4mgのD-ソルビトールを加える場合には32gのD-ソルビトールを粉末で添加し、1錠あたり4mgのD-マンニトールを加える場合には32gのD-マンニトールを粉末で添加し、1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を加える場合には56gの還元麦芽糖水飴を粉末で添加し、1錠あたり7mgのエリスリトールを加える場合には56gのエリスリトールを粉末で添加した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計(MOC-120H、島津製作所製)を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物に表9に記載の後添加物を1錠あたりの量の8000倍の量で加えて混合し、単発打錠機(AUTOTAB-500、市橋精機)を用いて打錠圧0.8tで打錠した。その結果得られた1錠あたりの質量は、表9に記載のとおりであった。

【0283】

【表 9】

試作錠の更富と安定性 プレガ バリン	造粒水溶液中の 添加物の 1錠あたりの量	造粒顆粒中に粉末で 加える添加物の 1錠あたりの量	後添加物 の1錠あたりの量				打圧 (t)	1錠 質量 (mg)	包装 形態	硬度(N) 40°C 75% 開始時 7日後	検体名	ラクタム体(%) 40°C 75% 開始時 7日後						
			クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg		ステアリン酸カル シウム: 1mg													
			シウム: 1mg	シウム: 1mg	シウム: 1mg	シウム: 1mg												
75mg	HPC: 4mg	HPC: 4mg	-	-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	82	31.5	38.0	MP2-A	0.059	0.187						
	HPC: 4mg	HPC: 4mg	-	-	-	シウム: 1mg	80	29.5	40.3	MP2-B	0.058	0.071						
	HPC: 4mg	HPC: 4mg	D-マンニトール: 4mg	-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	0.8t	86	36.0	MP3	0.068	0.185						
	HPC: 4mg	HPC: 4mg	D-ソルビトール: 4mg	-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	86	41.5	0.0	MP4	0.059	0.094						
	-	D-ソルビトール: 4mg	-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	82	22.0	0.0	MP5	0.059	0.078							
	HPC: 4mg	HPC: 4mg	D-ソルビトール: 4mg	-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	86	52.5	6.0	MP7-1	0.046	0.112						
	HPC: 8mg	HPC: 8mg	D-ソルビトール: 4mg	-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	90	59.5	12.5	MP7-3	0.053	0.114						
	HPC: 4mg	HPC: 4mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	89	55.0	49.8	MP8-1	0.080	0.147						
	HPC: 8mg	HPC: 8mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	93	64.0	53.0	MP8-3	0.080	0.156						
	HPC: 4mg	HPC: 4mg	エリスリトール: 7mg	-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	89	51.0	44.0	MP9-1	0.059	0.139						
	HPC: 8mg	HPC: 8mg	エリスリトール: 7mg	-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	93	62.0	49.5	MP9-3	0.061	0.158						
	HPC: 4mg	HPC: 4mg	-	イソマルト: 10mg	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	92	36.5	40.3	MP2-A-1	0.078	0.165						
	HPC: 4mg	HPC: 4mg	-	D-ソルビトール: 10mg	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	92	42.5	0.0	MP2-A-2	0.076	0.117						
	HPC: 4mg	HPC: 4mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	イソマルト: 10mg	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	99	60.5	8.0	MPB-1-1	0.081	0.118						
	HPC: 8mg	HPC: 8mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	イソマルト: 10mg	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	103	75.5	20.0	MPB-3-1	0.078	0.126						
	HPC: 4mg	HPC: 4mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	D-ソルビトール: 10mg	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	99	69.8	0.0	MPB-1-2	0.078	0.101						
	HPC: 8mg	HPC: 8mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	D-ソルビトール: 10mg	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	103	79.5	0.0	MPB-3-2	0.079	0.102						

【0284】

検体名：M P 2 - B の試作錠剤においては、1錠あたり 4 mg の H P C 含有量となるように 4 % の H P C 溶液のみを造粒液として用い、後添加物として 1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムのみを添加した。検体名：M P 2 - A の試作錠剤においては、前記 M P 2 - B の試作錠剤に、1錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウムを後添加物として加えた。

【0285】

検体名：M P 5 の試作錠剤においては、検体名：M P 2 - A の試作錠剤で用いた H P C 溶液による造粒の代わりに、1錠あたり 4 mg の D - ソルビトールの粉末を添加して、水を噴霧して造粒した。

10

検体名：M P 3 の試作錠剤においては、検体名：M P 2 - A の試作錠剤のプレガバリンを含有する造粒部分の添加物として、さらに 1錠あたり 4 mg の D - マンニトールを粉末で添加した。

【0286】

検体名：M P 4 の試作錠剤においては、検体名：M P 2 - A の試作錠剤のプレガバリンを含有する造粒部分の添加物として、さらに 1錠あたり 4 mg の D - ソルビトールを粉末で添加した。

【0287】

検体名：M P 7 - 1、M P 7 - 3、M P 8 - 1、M P 8 - 3、M P 9 - 1、M P 9 - 3 の試作錠剤においては、後添加物を 1錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウムと 1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムに固定して、プレガバリンを含有する造粒部分の添加物として、1錠あたり 4 mg の D - ソルビトール（検体名：M P 7 - 1、M P 7 - 3）、1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴（検体名：M P 8 - 1、M P 8 - 3）、又は 1錠あたり 7 mg のエリスリトール（検体名：M P 9 - 1、M P 9 - 3）を添加するとともに、これらの夫々において、造粒に用いる H P C の量を 1錠あたり 4 mg（検体名：M P 7 - 1、M P 8 - 1、M P 9 - 1）又は 8 mg（検体名：M P 7 - 3、M P 8 - 3、M P 9 - 3）とした。

20

【0288】

検体名：M P 2 - A - 1 及び M P 2 - A - 2 の試作錠剤においては、1錠あたり 4 mg の H P C 含有量となるように 4 % の H P C 溶液のみを造粒液として用い、後添加物として 1錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウム及び 1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムを添加した試作錠剤（検体名：M P 2 - A）の後添加物に加えて、さらに 1錠あたり 10 mg のイソマルト（検体名：M P 2 - A - 1）又は 1錠あたり 10 mg の D - ソルビトール（検体名：M P 2 - A - 2）を後添加した。

30

【0289】

検体名：M P 8 - 1 - 1 の試作錠剤は、検体名：M P 2 - A - 1 の試作錠剤の造粒物中に、1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴を粉末で添加した試作錠剤である。すなわち、M P 8 - 1 - 1 の試作錠剤では、1錠あたり 75 mg のプレガバリンと 1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴を混合したものの、1錠あたり 4 mg の H P C 含有量となるように 4 % の H P C 溶液を噴霧して得た造粒物に、後添加物として 1錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウム、1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウム、及び 1錠あたり 10 mg のイソマルトを添加した。

40

【0290】

検体名：M P 8 - 3 - 1 の試作錠剤は、検体名：M P 8 - 1 - 1 の試作錠剤の造粒物中の H P C 含有量を 1錠あたり 8 mg に增量した試作錠剤である。すなわち、M P 8 - 3 - 1 の試作錠剤では、1錠あたり 75 mg のプレガバリンと 1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴を混合したものの、1錠あたり 8 mg の H P C 含有量となるように 4 % の H P C 溶液を噴霧して得た造粒物に、後添加物として 1錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウム、1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウム、及び 1錠あたり 10 mg のイソマルトを添加した。

50

【0291】

検体名：M P 8 - 1 - 2 の試作錠剤においては、1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液のみを造粒液として用い、後添加物として1錠あたり10mgのD-ソルビトール、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加した試作錠剤（検体名：M P 2 - A - 2）の造粒物中に、1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を添加した試作錠剤である。すなわち、M P 8 - 1 - 2 の試作錠剤では、1錠あたり75mgのプレガバリンと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を混合したものに、1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液を噴霧して得た造粒物に、後添加物として1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウム、及び1錠あたり10mgのD-ソルビトールを添加した。10

【0292】

さらに、検体名M P 8 - 3 - 2 の試作錠剤は、検体名：M P 8 - 1 - 2 の試作錠剤のHPC量を1錠あたり8mgに增量した試作錠剤とした。すなわち、M P 8 - 3 - 2 の試作錠剤では、1錠あたり75mgのプレガバリンと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を混合したものに、1錠あたり8mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液を噴霧して得た造粒物に、後添加物として1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウム、及び1錠あたり10mgのD-ソルビトールを添加した。20

【0293】

試作した圧縮固体製剤の硬度：

試作した圧縮固体製剤の試作直後の硬度を、硬度測定機（KHT-20N、藤原製作所）を用いて測定した。測定結果は、表9に記載のとおりであった。

【0294】

表9に記載のとおり、HPCを用いずにD-ソルビトールのみを用いて造粒したプレガバリン含有顆粒に、後添加物として1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合した後に0.8tの打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：M P 5）の保存開始時の硬度が22Nしかなかったことを除けば、それ以外のHPC水溶液を用いて造粒したプレガバリン含有顆粒を用いた試作錠剤は、いずれも、保存開始時点での硬度は約30N以上あり、十分な硬度を有していた。30

【0295】

しかしながら、造粒物中の添加物として1錠あたり4mgのD-ソルビトールを含有する試作錠剤（検体名：M P 4、M P 5、M P 7 - 1、M P 7 - 3）は、いずれも、40-75%相対湿度で7日間保管した後には、20N未満の錠剤硬度に低下してしまい、錠剤硬度の維持が不十分であった。造粒物中のHPCの含有量を1錠あたり4mgから8mgに増やすことによって、40-75%相対湿度で7日間保管した後の錠剤硬度が6N（検体名：M P 7 - 1）から12.5N（検体名：M P 7 - 3）に増加したものの、依然として20N未満であった（検体名M P 7 - 3）。

【0296】

同様に、後添加物として1錠あたり10mgのD-ソルビトールを添加した場合にも、40-75%相対湿度で7日間保管した後の錠剤硬度は0Nに低下してしまい、錠剤硬度の維持は全く不十分であった（検体名：M P 2 - A - 2、M P 8 - 1 - 2、M P 8 - 3 - 2）。

【0297】

1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液のみを造粒液として用い、後添加物として1錠あたり10mgのイソマルト、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加した試作錠剤（検体名：M P 2 - A - 1）の錠剤硬度は、保存開始時の錠剤硬度が36.5Nあり、40-75%相対湿度で7日間保管した後にも40.3Nの錠剤硬度を維持していた。50

【0298】

しかしながら、検体名：M P 2 - A - 1 の前記試作錠剤の造粒物中の添加物として 1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴を添加した場合には、保存開始時には 60.5 N あった錠剤硬度が、40.75 % 相対湿度で 7 日間保管した後には僅か 8.0 N の錠剤硬度に低下していた（検体名：M P 8 - 1 - 1）。前記の検体名：M P 8 - 1 - 1 の試作錠剤の造粒物中の H P C 含有量を 1錠あたり 8 mg に増加した場合には、40.75 % 相対湿度で 7 日間保管した後にも 20.0 N の錠剤硬度を維持していたが、依然として満足できる錠剤硬度ではなかった（検体名：M P 8 - 3 - 1）。

【0299】

これに対して、1錠あたり 4 mg の H P C 含有量となるように 4 % の H P C 溶液のみを 10 造粒液として用い、後添加物として 1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムのみを添加した試作錠剤（検体名：M P 2 - B）、前記 M P 2 - B の試作錠剤に 1錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウムを後添加物として加えた試作錠剤（検体名：M P 2 - A）、及び前記 M P 2 - A の試作錠剤のプレガバリンを含有する造粒部分の添加物として 1錠あたり 4 mg の D - マンニトールを添加した試作錠剤（検体名：M P 3）においては、保存開始時においても、40.75 % 相対湿度で 7 日間保管した後にも、約 30 N 以上の十分良い錠剤硬度を有していた。

【0300】

同様に、1錠あたり 4 mg 又は 8 mg の H P C と 1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴と 20 1錠あたり 7.5 mg のプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、1錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウムと 1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムを後添加して、混合し、打錠した試作錠剤（検体名：M P 8 - 1、M P 8 - 3）は、40.75 % 相対湿度で 7 日間保管した後にも、約 50 N 以上の極めて良好な錠剤硬度を維持していた。

【0301】

同様に、1錠あたり 4 mg 又は 8 mg の H P C と 1錠あたり 7 mg のエリスリトールと 30 1錠あたり 7.5 mg のプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、1錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウムと 1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムを後添加して、混合し、打錠した試作錠剤（検体名：M P 9 - 1、M P 9 - 3）は、40.75 % 相対湿度で 7 日間保管した後にも、44.0 N 以上の良好な錠剤硬度を維持していた。

【0302】

これらの実験結果から、D - ソルビトールを添加すると、加速条件で保存した後の錠剤硬度が著しく低下すること、及び、還元麦芽糖水飴とイソマルトを組み合わせて用いると加速条件で保存した後の錠剤硬度が著しく低下することがわかった。また、エリスリトールは加速条件で保存した後の錠剤硬度を低下させないこと、及び、イソマルト又は D - ソルビトールと組み合わせて使用しない限り、還元麦芽糖水飴を主薬造粒部に加えることによって、加速条件で保存した後の錠剤硬度が著しく向上することがわかった。

【0303】

試作した圧縮固形製剤の保存安定性：

それぞれの圧縮固形製剤を、40.75 % 相対湿度で保存し、7 日後のラクタム体の量を高速液体クロマトグラフィーによって定量した。 40

【0304】

表 9 に記載のとおり、1錠あたり 4 mg の H P C 含有量となるように 4 % の H P C 溶液のみを造粒液として用い、後添加物として 1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムのみを添加して混合した後に 0.8 t の打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：M P 2 - B）では、40.75 % 相対湿度で 7 日間保管した後においてもラクタム体の量はほとんど増えなかった。

このことから、1錠あたり 4 mg の H P C 含有量では、本質的に、打錠後の経時的なラクタム体の増加は見られないことがわかった。

【0305】

10

20

30

40

50

1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液のみを造粒液として用い、後添加物として1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合した後に0.8tの打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：MP2-A）では、40 75%相対湿度で7日間保管した後のラクタム体の量が著しく増加していた。

このことから、クロスカルメロースナトリウムを添加することによって、打錠後の経時的なラクタム体の生成が著しく増加することがわかった。

【0306】

これに対して、前記の検体名：MP2-Aの試作錠剤の造粒物中に1錠あたり4mgのD-ソルビトールを添加した試作錠剤（検体名：MP4、MP7-1）では、経時的なラクタム体の増加は大幅に抑制された。 10

このことから、1錠あたり4mgのD-ソルビトールを添加することによって、打錠後の経時的なラクタム体の生成を大幅に抑制できることがわかった。

【0307】

そして、検体名：MP2-Aの試作錠剤の造粒物中から1錠あたり4mgのHPCを除外すると経時的なラクタム体の増加はさらに僅かに抑制され（検体名：MP5）、造粒物中のHPC量を1錠あたり8mgに增量すると経時的なラクタム体の増加の抑制度合いは低下した（検体名：MP7-3）。

このことから、HPCは、本質的に、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないものの、添加量に応じて、わずかに、打錠後の経時的なラクタム体を生じさせることができた。 20

【0308】

同様に、前記の検体名：MP2-Aの試作錠剤の造粒物中に4mgのD-ソルビトールを添加する代わりに、後添加物として1錠あたり10mgのD-ソルビトールを添加した試作錠剤（検体名：MP2-A-2）でも、経時的なラクタム体の増加は大幅に抑制された。

このことからも、D-ソルビトールを添加することによって、打錠後の経時的なラクタム体の生成を大幅に抑制できることができた。

【0309】

さらに、前記の検体名：MP2-A-2の試作錠剤の造粒物中に1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を加えた試作錠剤（検体名：MP8-1-2）でも、検体名：MP2-A-2の試作錠剤と同程度に経時的なラクタム体の増加は大幅に抑制された。 30

このことから、1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を添加しても、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないことがわかった。

【0310】

そして、検体名：MP8-1-2の試作錠剤における経時的なラクタム体の増加の大幅な抑制は、造粒物中のHPCの量を1錠あたり8mgに增量した試作錠剤（検体名：MP8-3-2）においても、同程度に抑制されたままであった。

このことからも、HPCは、本質的に、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないことがわかった。 40

【0311】

1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液のみを造粒液として用い、後添加物として1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合した後に0.8tの打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：MP2-A）に対して、この試作錠剤の造粒物中に1錠あたり4mgのD-マンニトールを添加した試作錠剤（検体名：MP3）では、経時的なラクタム体の増加はまったく抑制されなかった。

このことから、1錠あたり4mgのD-マンニトールは、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促進することも抑制することもしないことがわかった。

【0312】

同様に、1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液のみを造粒液として用い、後添加物として1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合した後に0.8tの打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：MP2-A）に対して、この試作錠剤の後添加物として1錠あたり10mgのイソマルトを添加した試作錠剤（検体名：MP2-A-1）では、経時的なラクタム体の増加は僅かに抑制されたにとどまった。

このことから、1錠あたり10mgのイソマルトは、打錠後の経時的なラクタム体の生成を僅かに抑制することがわかった。

【0313】

これに対して、前記の検体名：MP2-A-1の試作錠剤に対して、その造粒物中に1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を添加した試作錠剤（検体名：MP8-1-1）では、経時的なラクタム体の増加は大幅に抑制された。

このことから、1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を添加することによって、打錠後の経時的なラクタム体の生成を抑制できることがわかった。

【0314】

そして、前記検体名：MP8-1-1の試作錠剤の造粒物中のHPCの量を1錠あたり8mgに増量した試作錠剤（検体名：MP8-3-1）においても、経時的なラクタム体の増加は大幅に抑制されたままであった。

このことからも、HPCは、本質的に、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないことがわかった。

【0315】

1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液のみを造粒液として用い、後添加物として1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合した後に0.8tの打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：MP2-A）に対して、この試作錠剤の造粒物中に7mgの還元麦芽糖水飴を添加した試作錠剤（検体名：MP8-1）では、4mgのD-ソルビトールを添加した試作錠剤（検体名：MP4、MP7-1）ほどの大幅な経時的なラクタム体の増加抑制ではなかったものの、経時的なラクタム体の増加はある程度抑制された。

このことからも、1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を添加することによって、打錠後の経時的なラクタム体の生成を抑制できることがわかった。

【0316】

検体名：MP8-1の試作錠剤の造粒物中のHPC量を1錠あたり8mgに増量した試作錠剤（検体名：MP8-3）でも、検体名：MP8-1の試作錠剤と同様に中程度の経時的なラクタム体の増加抑制が観察されたが、造粒物中のHPC量を増量することによって経時的なラクタム体の生成量がやや増加した。

このことから、HPCは、本質的に、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないものの、添加量に応じて、わずかに、打錠後の経時的なラクタム体を生じさせることができた。

【0317】

1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液のみを造粒液として用い、後添加物として1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウム、及び1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合した後に0.8tの打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：MP2-A）に対して、この試作錠剤の造粒物中に1錠あたり7mgのエリスリトールを添加した試作錠剤（検体名：MP9-1）では、4mgのD-ソルビトールを添加した試作錠剤（検体名：MP4、MP7-1）ほどの大幅な経時的なラクタム体の増加抑制ではなかったものの、経時的なラクタム体の増加はある程度抑制された。

このことから、1錠あたり7mgのエリスリトールを添加することによって、打錠後の経時的なラクタム体の生成をある程度まで抑制できることができた。

【0318】

検体名：MP9-1の試作錠剤の造粒物中のHPC量を1錠あたり8mgに増量した試

10

20

30

40

50

作錠剤（検体名：MP 9 - 3）でも、検体名：MP 9 - 1 の試作錠剤と同様に中程度の経時的なラクタム体の増加抑制が観察されたが、造粒物中のHPC量を増量することによって経時的なラクタム体の生成量がやや増加した。

このことから、HPCは、本質的に、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないものの、添加量に応じて、わずかに、打錠後の経時的なラクタム体を生じさせることができた。

【0319】

これらの実験結果から、40 75% 相対湿度で7日間保管した後のラクタム体の量は、クロスカルメロースの後添加によって大幅に増加することがわかった。

【0320】

この経時的なラクタム体の増加は、造粒物中のHPCの量を増やすことによって僅かに増加する一方、造粒物中にD-マンニトールを添加してもラクタム体の量に変化はなく、造粒物中に還元麦芽糖水飴又はエリスリトールを添加することによって中程度に抑制されることがわかった。また、この経時的なラクタム体の増加は、造粒物中にD-ソルビトールを添加することによって大幅に抑制されること、及び、後添加物としてイソマルトと又はD-ソルビトールを添加することによっても大幅に抑制されることがわかった。

【0321】

しかしながら、40 75% 相対湿度で7日間保管した後の錠剤硬度は、造粒物中にD-ソルビトールを添加した場合と、後添加物としてD-ソルビトールを添加した場合には、錠剤硬度を保つことができないこともわかった。40 75% 相対湿度で7日間保管した後の錠剤硬度は、造粒物中にプレガバリン原薬とHPCと還元麦芽糖水飴を含有し、かつ、後添加物としてイソマルトを添加した場合にも、錠剤硬度を保つことができないことがわかった。

したがって、表9に記載の試作錠剤では、1錠あたり4mgのHPC含有量となるように4%のHPC溶液のみを造粒液として用い、後添加物として1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムのみを添加した試作錠剤（検体名：MP 2 - B）を除き、使用期限中の錠剤硬度の維持と保存安定性とを両立させることはできなかった。

【実施例10】

【0322】

圧縮固形製剤の試作 ;

40 75% 相対湿度で保存した場合に硬度を維持することができ、かつ、保存安定なプレガバリン製剤の処方を確立するべく、さらに様々な試作錠剤を作製して、その錠剤硬度とラクタム体の量を検証した。

【0323】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC-L（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティMR100（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、デンブングリコール酸ナトリウム〔プリモジエル（商標）、松谷化学工業〕、ヒドロキシプロピルスター〔HPS-101（商標）、フロイント産業株式会社〕、トウモロコシデンプン〔日食コーンスター〔商標〕、日本食品化工株式会社〕、部分化デンプン〔PCS（商標）、旭化成株式会社〕、化デンプン〔アミコール（商標）、日濾化學〕、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔LH-11（商標）、信越化学工業株式会社〕、直打用D-マンニトール〔パーテックM100（商標）、Merck Millipore Corporation〕、クロスカルメロースナトリウム〔Ac-Di-Sol（商標）、ウイルバー・エリス株式会社〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕であった。

【0324】

表10に従って800錠分の量の主薬及び添加剤を用いて試作錠剤を作製した。具体的には、プレガバリン原薬600グラム及び還元麦芽糖水飴の粉末を秤量して流動層（FD-MP-01型、パウレック）に投入し、予め造粒用に調製しておいた4質量%のHPC水溶液を毎分12グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、噴霧しな

がら造粒した。HPC水溶液の噴霧量及び噴霧時間は、1錠あたり4mgのHPCを加える場合には4質量%のHPC水溶液800gを約67分間にわたって噴霧しながら造粒し、1錠あたり1.3mgのHPCを加える場合には4質量%のHPC水溶液260gを約22分間にわたって噴霧しながら造粒した。還元麦芽糖水飴の添加量は、1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴を加える場合には56gの還元麦芽糖水飴を粉末で添加し、1錠あたり20mgの還元麦芽糖水飴を加える場合には160gの還元麦芽糖水飴を粉末で添加した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計(MOC-120H、島津製作所製)を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物に表10に記載の後添加物を1錠あたりの量の8000倍の量で加えて混合し、単発打錠機(AUTOTAB-500、市橋精機)を用いて打錠圧0.8tで打錠した。その結果得られた1錠あたりの質量は、表10に記載のとおりであった。

【0325】

【表 10】

試作絆の種類と安定性 フレガ パリソ ン	造粒水溶液中 の添加物の 1錠あたりの量	造粒顆粒中に粉末 で加える添加物の 1錠あたりの量	後添加物 の1錠あたりの量			打圧 (t)	1錠 質量 (mg)	包装 形態	重量(N) 40°C 75% 開始時 7日後		検体名 40°C 75% 開始時 7日後
			デンブングリコール酸 ナトリウム: 4mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 3mg	ヒドロキシプロビルスター チ: 4mg				91	47.8	
75mg	HPC: 4mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	コーンスター: 4mg 部分&化デングン: 4mg α化デングン: 4mg (アミコールC)	ヒドロキシプロビルスター チ: 4mg ステアリン酸カル シウム: 1mg	91	42.5	25.3	MP10-2	0.049	0.062	MP10-1
			レ-HPC: 4mg	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	91	PTP	50.0	MP10-4	0.049	0.085	MP10-3
			-	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 1mg	91	51.3	45.8	MP10-5	0.050	0.091	MP10-6
				クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 1mg	91	52.0	46.5	MP10-7	0.047	0.087	MP10-8
				クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 1mg	91	52.3	46.0	MP10-9	0.061	0.120	MP10-10
75mg	HPC: 4mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 3mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 7mg	91	PTP	58.8	MP10-11	0.048	0.116	MP11-1
75mg	HPC: 1.3mg	還元麦芽糖水飴: 20mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 3mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 20mg	91	PTP	52.5	MP11-2	0.060	0.104	MP11-3
				直打用D-マンニトール: 40mg	91.2	59.8	25.5	MP11-4	0.061	0.118	MP11-5

【0326】

表10に記載の試作錠剤のうち、検体名がMP10で始まる検体については、いずれも、1錠あたり4mgのHPCと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムに加えて、表10に記載の添加物を表10に記載の1錠あたりの添加量となるように添加して、混合し、0.8tの打錠圧で打錠することによって、錠剤硬度の維持とラクタム体の経時的増加防止を両立しうる試作錠剤の検討を行った。

【0327】

表10に記載の試作錠剤のうち、検体名がMP11で始まる検体については、1錠あたり1.3mgのHPCと1錠あたり20mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり0.7mgのステアリン酸カルシウム及び1錠あたり3mgのデンプングリコール酸ナトリウムに加えて、1錠あたり20mg又は40mgの直打用D-マンニトールを添加して、混合し、0.6tの打錠圧で打錠することによって、錠剤硬度の維持とラクタム体の経時的増加防止を両立しうる試作錠剤の検討を行った。

【0328】

まず、検体名：MP10-8の試作錠剤においては、1錠あたり4mgのHPCと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムに加えて、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムを添加して、混合し、0.8tの打錠圧で打錠した。

【0329】

検体名：MP10-9の試作錠剤においては、クロスカルメロースナトリウムの量を1錠あたり1mgに減量した以外は、検体名：MP10-8の試作錠剤と同様に製造した。

【0330】

検体名：MP10-1の試作錠剤においては、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムの代わりに1錠あたり4mgのデンプングリコール酸ナトリウムを後添加した以外は、検体名：MP10-8の試作錠剤と同様に製造した。

【0331】

検体名：MP10-2の試作錠剤においては、デンプングリコール酸ナトリウムの量を1錠あたり3mgに減量した以外は、検体名：MP10-1の試作錠剤と同様に製造した。

【0332】

検体名：MP10-3の試作錠剤においては、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムの代わりに1錠あたり4mgのヒドロキシブリピルスターを後添加した以外は、検体名：MP10-8の試作錠剤と同様に製造した。

【0333】

検体名：MP10-4の試作錠剤においては、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムの代わりに1錠あたり4mgのコーンスターを後添加した以外は、検体名：MP10-8の試作錠剤と同様に製造した。

【0334】

検体名：MP10-5の試作錠剤においては、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムの代わりに1錠あたり4mgの部分化デンプンを後添加した以外は、検体名：MP10-8の試作錠剤と同様に製造した。

【0335】

検体名：MP10-6の試作錠剤においては、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムの代わりに1錠あたり4mgの化デンプンを後添加した以外は、検体名：MP10-8の試作錠剤と同様に製造した。

【0336】

検体名：MP10-7の試作錠剤においては、1錠あたり2mgのクロスカルメロース

10

20

30

40

50

ナトリウムの代わりに 1 錠あたり 4 mg の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを後添加した以外は、検体名：MP 10 - 8 の試作錠剤と同様に製造した。

【0337】

検体名：MP 10 - 10 の試作錠剤においては、1 錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウムに加えて 1 錠あたり 3 mg のデンブングリコール酸ナトリウムを後添加した以外は、検体名：MP 10 - 8 の試作錠剤と同様に製造した。

【0338】

検体名：MP 10 - 11 の試作錠剤においては、1 錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウムの代わりに 1 錠あたり 7 mg のデンブングリコール酸ナトリウムと 1 錠あたり 60 mg の直打用マンニトールを後添加した以外は、検体名：MP 10 - 8 の試作錠剤と同様に製造した。 10

【0339】

検体名：MP 11 - 1 の試作錠剤においては、1 錠あたり 1.3 mg のHPC と 1 錠あたり 20 mg の還元麦芽糖水飴と 1 錠あたり 75 mg のプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥した後に、1 錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムに加えて、1 錠あたり 3 mg のデンブングリコール酸ナトリウムと 1 錠あたり 20 mg の直打用マンニトールを加えて、混合し、0.8 t の打錠圧で打錠した。

【0340】

検体名：MP 11 - 2 試作錠剤においては、直打用マンニトールの量を 1 錠あたり 40 mg に增量した以外は、検体名：MP 11 - 1 の試作錠剤と同様に製造した。 20

【0341】

試作した圧縮固形製剤の経時的な硬度変化及びラクタム体の増加：

試作した圧縮固形製剤を、40 75 % 相対湿度で保存し、保存開始時及び 7 日後の錠剤硬度及びラクタム体の量を測定した。測定結果は、表 10 に記載のとおりであった。

【0342】

1 錠あたり 4 mg のHPC と 1 錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴と 1 錠あたり 75 mg のプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥した後に、1 錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウムと 1 錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムを加えて混合し、0.8 t の打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：MP 10 - 8）は、40 75 % 相対湿度で 7 日間保存した後も、39.5 N の錠剤硬度を維持し、経時的なラクタム体の増加量も少量であった。この結果は、同じ処方である実施例 9（表 9）の検体名：MP 8 - 1 の試作錠剤でも錠剤硬度が維持され、経時的ラクタム体增加が中程度であったことと概ね符合した。 30

【0343】

このことから、1 錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウムを後添加することによる打錠後の経時的なラクタム体の生成は、主薬顆粒中に 1 錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴を添加することによって、ある程度抑制できることがわかった。

【0344】

前記の検体名：MP 10 - 8 の試作錠剤において、クロスカルメロースナトリウムの添加量を 1 錠あたり 1 mg に減量した試作錠剤（検体名：MP 10 - 9）においても、同様に、40 75 % 相対湿度で 7 日間保存した後も錠剤硬度が維持され、かつ、経時的なラクタム体の増加量もさらに少量にとどまった。 40

このことから、クロスカルメロースナトリウムの添加量は、少ない方が、打錠後の経時的なラクタム体の生成が少ないことがわかった。

【0345】

前記の検体名：MP 10 - 8 の試作錠剤における 1 錠あたり 2 mg のクロスカルメロースナトリウムの代わりに 1 錠あたり 4 mg のデンブングリコール酸ナトリウムを後添加した試作錠剤（検体名：MP 10 - 1）においては、40 75 % 相対湿度で 7 日間保存したことによって、経時的なラクタム体の増加量は全く観察されなかつたが、錠剤硬度は 15.0 N に低下した。 50

のことから、デンブングリコール酸ナトリウムは、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないことがわかったが、同時に、経時的に錠剤硬度を低下させることがわかった。

【0346】

検体名：MP10-1の試作錠剤の1錠あたり4mgのデンブングリコール酸ナトリウム量を1錠あたり3mgに減らした試作錠剤（検体名：MP10-2）でも、40 75%相対湿度で7日間保存したことによって、経時的なラクタム体の増加量は全く観察されなかつたが、錠剤硬度は20.0Nに低下した。

のことから、デンブングリコール酸ナトリウムは、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないことがわかるとともに、デンブングリコール酸ナトリウムの添加量に応じて経時的に錠剤硬度を低下させることがわかった。

【0347】

前記の検体名：MP10-8の試作錠剤における1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムの代わりに、1錠あたり4mgのヒドロキシブリピルスターを後添加した試作錠剤（検体名：MP10-3）、1錠あたり4mgのコーンスターを後添加した試作錠剤（検体名：MP10-4）、1錠あたり4mgの部分化デンプンを後添加した試作錠剤（検体名：MP10-5）、1錠あたり4mgの化デンプンを後添加した試作錠剤（検体名：MP10-6）、1錠あたり4mgのL-HPCを後添加した試作錠剤（検体名：MP10-7）は、いずれも、40 75%相対湿度で7日間保存した後も、錠剤硬度は約38N以上に維持されており、かつ、経時的なラクタム体の増加量も僅かな量にとどまつた。

したがって、これらの処方は、使用期限中の錠剤硬度の維持と、打錠後の経時的なラクタム体の生成抑制とを両立しうる処方であることがわかった。

【0348】

前記の検体名：MP10-8の試作錠剤において、さらに1錠あたり3mgのデンブングリコール酸ナトリウムを後添加した試作錠剤（検体名：MP10-10）では、40 75%相対湿度で7日間保存した後の経時的なラクタム体の増加量はごく微量にとどまつたが、錠剤硬度は23.8Nに低下した。

のことから、デンブングリコール酸ナトリウムは、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないことがわかったが、同時に、経時的に錠剤硬度を低下させることがわかった。

【0349】

前記の検体名MP10-8の試作錠剤において、1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムの代わりに、1錠あたり7mgのデンブングリコール酸ナトリウムと1錠あたり60mgの直打用マンニトールを後添加した試作錠剤（検体名：MP10-11）では、40 75%相対湿度で7日間保存した後の経時的なラクタム体の増加量は少量にとどまつたが、錠剤硬度は20.5Nに低下した。

のことからも、デンブングリコール酸ナトリウムは、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないことがわかったが、同時に、経時的に錠剤硬度を低下させることがわかった。

【0350】

前記の検体名：MP10-11の試作錠剤における添加物の量を調整して、1錠あたり1.3gのHPCと1錠あたり20mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり3mgのデンブングリコール酸ナトリウムと1錠あたり20mgの直打用D-マンニトールと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを加えて混合し、0.8tの打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：MP11-1）は、40 75%相対湿度で7日間保存した後の経時的なラクタム体の増加量は少量にとどまつたが、錠剤硬度は15.0Nに低下した。

のことからも、デンブングリコール酸ナトリウムは、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないことがわかったが、同時に、経時的に錠剤硬度を低下させることがわかつ

10

20

30

40

50

た。

【0351】

前記の検体名：M P 1 1 - 1 の試作錠剤における直打用D - マンニトールの量を1錠あたり40mgに增量した試作錠剤（検体名：M P 1 1 - 2）では、40 75%相対湿度で7日間保存した後の経時的なラクタム体の増加量はさらに微増し、錠剤硬度は13.5Nに低下した。

のことからも、デンブングリコール酸ナトリウムは、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないことがわかったが、同時に、経時的に錠剤硬度を低下させることがわかった。また、直打用D - マンニトールは、打錠後の経時的なラクタム体の生成を促さないことがわかったが、同時に、添加量に応じて経時的に錠剤硬度を低下させることがわかった。

【0352】

以上の実験結果から、1錠あたり4mgのH P Cと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムとともに添加する後添加物としては、1錠あたり4mgのヒドロキシプロピルスター（検体名：M P 1 0 - 3）、1錠あたり4mgのコーンスター（検体名：M P 1 0 - 4）、1錠あたり4mgの部分化デンプン（検体名：M P 1 0 - 5）、1錠あたり4mgの化デンプン（検体名：M P 1 0 - 6）、1錠あたり4mgのL - H P C（検体名：M P 1 0 - 7）は、40 75%相対湿度で7日間保存した後も、錠剤硬度は約38N以上に維持されており、かつ、経時的なラクタム体の増加量も僅かな量にとどまつたことから、錠剤硬度の維持と経時的なラクタム体生成の防止の両立の為に、最も適していた。

【0353】

また、1錠あたり4mgのH P Cと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムとともに添加する後添加物としては、1錠あたり4mgのデンブングリコール酸ナトリウム（検体名：M P 1 0 - 1）又は1錠あたり3mgのデンブングリコール酸ナトリウム（検体名：M P 1 0 - 2）を用いた場合には、40 75%相対湿度で7日間保存した後も、経時的なラクタム体の増加が全く観察されず、経時的なラクタム体生成の防止という点で最も優れていたが、錠剤硬度の維持は不十分であった。

【0354】

1錠あたり4mgのデンブングリコール酸ナトリウム（検体名：M P 1 0 - 1）又は1錠あたり3mgのデンブングリコール酸ナトリウム（検体名：M P 1 0 - 2）を用いた場合には、デンブングリコール酸ナトリウムの添加量に比例して錠剤硬度が低下する傾向が観察されたものの、1錠あたり4mgのデンブングリコール酸ナトリウムを含有する試作錠剤（検体名：M P 1 0 - 1）は、1錠あたり4mgのヒドロキシプロピルスター（検体名：M P 1 0 - 3）、1錠あたり4mgのコーンスター（検体名：M P 1 0 - 4）、1錠あたり4mgの部分化デンプン（検体名：M P 1 0 - 5）、1錠あたり4mgの化デンプン（検体名：M P 1 0 - 6）、1錠あたり4mgのL - H P Cを用いた場合に比べて、良好な崩壊性を示した。すなわち、溶出試験機で水、50回転の崩壊時間を確認したところ、1錠あたり4mgのデンブングリコール酸ナトリウムを含有する試作錠剤（検体名：M P 1 0 - 1）が約12～13分で崩壊したのに対して、M P 1 0 - 3乃至M P 1 0 - 6の試作錠剤の崩壊時間は15分以上であった。

【0355】

これらの結果から、検体名：M P 1 0 - 1又は検体名：M P 1 0 - 2の処方におけるデンブングリコール酸ナトリウムの添加量をさらに検討して最適化することを検討する必要があると考えられた。

【実施例11】

【0356】

実施例9及び実施例10の結果を受けて、実施例9の検体名：M P 2 - Aの試作錠剤（

10

20

30

40

50

検体名：M P 2 主薬顆粒、M P 2 打錠用末、M P 2 錠剤、M P 2 錠剤粉碎品）、及び実施例10の検体名：M P 1 0 - 2 の試作錠剤のデンブングリコール酸ナトリウムの量を1錠あたり2m gに減量した試作錠剤（検体名：M P 8 - 1 - 4 主薬顆粒、M P 8 - 1 - 4 打錠用末、M P 8 - 1 - 4 錠剤、M P 8 - 1 - 4 錠剤粉碎品）の夫々について、その主薬顆粒、その打錠用粉末、錠剤、及び錠剤を乳鉢で粉碎したものについて、40 75%相対湿度で7日間保管前後の状態のラクタム体の量を検討した。また、検体名：M P 2 の試作錠剤、及び検体名：M P 8 - 1 - 4 の試作錠剤については、40 75%相対湿度で7日間保管前後の状態の錠剤硬度を測定した。

【0357】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔H P C - L（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティM R 1 0 0（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、デンブングリコール酸ナトリウム〔プリモジエル（商標）、松谷化学工業〕、クロスカルメロースナトリウム〔A c - D i - S o l（商標）、ウイルバー・エリス株式会社〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕であった。

【0358】

表11に従って8000錠分の量の主薬及び添加剤を用いて試作錠剤を作製した。具体的には、検体名：M P 8 - 1 - 4 の検体については、プレガバリン原薬600g及び還元麦芽糖水飴の粉末56gを秤量して流動層（F D - M P - 0 1型、パウレック）に投入し、予め造粒用に調製しておいた4質量%H P C水溶液800gを毎分12グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、約67分間にわたって噴霧しながら造粒した。検体名：M P 2 の検体については、プレガバリン原薬600gを秤量して流動層（F D - M P - 0 1型、パウレック）に投入し、予め造粒用に調製しておいた4質量%H P C水溶液800gを毎分12グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、約67分間にわたって噴霧しながら造粒した。

得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計（M O C - 1 2 0 H、島津製作所製）を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物に表11に記載の後添加物を1錠あたりの量の8000倍の量で加えて混合し、単発打錠機（A U T O T A B - 5 0 0、市橋精機）を用いて打錠圧0.8tで打錠した。その結果得られた1錠あたりの質量は、表11に記載のとおりであった。

10

20

30

【表 1-1】

試作錠の硬度と安定性 フレガ パリノ	造粒水溶液中 の添加物の 1錠あたりの量	造粒顆粒中に粉末 で加える添加物の 1錠あたりの量	後添加物 の1錠あたりの量	打圧 (t)	1錠 質量 (mg)	包装 形態	硬度(N)		検体名	ラクタム体(%) 40°C 75% 開始時 7日後		
							40°C 75% 開始時 7日後					
							40°C 75% 開始時	7日後				
75mg	HPC: 4mg	—	—	—	—	—	—	—	MP2 主葉黒頭粒	0.023 0.034		
		クロスカルメロース ナトリウム(AC-Di- So): 2mg	ステアリン酸カリウム: 1mg	0.8t	82	シャーレ 開放	—	—	MP2 打錠用未 錠剤	0.024 0.049		
		—	—	0.8t	82	—	35.3	38	MP2 錠剤	0.080 0.190		
75mg	HPC: 4mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	デンブングリコール ナトリウム: 2mg	—	—	—	—	—	MP2 錠剤粉砕品	0.096 0.203		
		—	—	—	—	—	—	—	MPB-1-4 主葉黒頭粒	0.024 0.039		
		—	—	—	—	—	—	—	MPB-1-4 打錠用未 錠剤	0.026 0.045		
		—	—	—	—	—	57.3	36.3	MPB-1-4 錠剤	0.084 0.072		
		—	—	—	—	—	—	—	錠剤粉砕品	0.110 0.110		

10

20

30

40

50

【0359】

まず、検体名がMP2で始まる検体については、1錠あたり4mgのHPCと1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥して、「主薬顆粒」を製造し、これに1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合して、「打錠用末」を製造し、これを0.8tの打錠圧で打錠して試作錠剤を製造し、さらに、これを、乳鉢を用いて粉碎した「錠剤粉碎品」を製造した。

【0360】

検体名がMP8-1-4で始まる検体については、1錠あたり4mgのHPCと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥して、「主薬顆粒」を製造し、これに1錠あたり2mgのデンブングリコール酸ナトリウムと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合して、「打錠用末」を製造し、これを0.8tの打錠圧で打錠して試作錠剤を製造し、さらにこれを乳鉢を用いて粉碎した「錠剤粉碎品」を製造した。

10

【0361】

試作した圧縮固体製剤の経時的な硬度変化及びラクタム体の増加：

試作した圧縮固体製剤の圧縮固体製剤を、40 75%相対湿度で保存し、保存開始時及び7日後の錠剤硬度及びラクタム体の量を測定した。測定結果は、表11に記載のとおりであった。

【0362】

20

1錠あたり4mgのHPCと1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥して得た「主薬顆粒」（検体名：MP2主薬顆粒）のラクタム体の量は、40 75%相対湿度で7日間保存した前後においてほとんど変化しなかった。

【0363】

当該「主薬顆粒」（検体名：MP2主薬顆粒）に1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合して得た「打錠用末」（検体名：MP2打錠用末）のラクタム体の量も、40 75%相対湿度で7日間保存した前後においてほとんど変化しなかった。

【0364】

30

しかし、当該「打錠用末」（検体名：MP2打錠用末）を0.8tの打錠圧で打錠して得た「錠剤」（検体名：MP2錠剤）は、40 75%相対湿度で7日間保存することによって経時にラクタム体の量が顕著に増加した。当該「錠剤」（検体名：MP2錠剤）は、40 75%相対湿度で7日間保存した前後において、その錠剤硬度がほとんど変化せず、7日間保存後において38Nの錠剤硬度を維持していた。

【0365】

このことから、クロスカルメロースを添加しても、それだけでは、経時的なラクタム体の生成は生じないものの、これを打錠すると、経時的なラクタム体の生成が生じることがわかった。また、クロスカルメロースを含有する検体名：MP2の錠剤は、錠剤硬度の維持という点では優れていることがわかった。

【0366】

40

当該「錠剤」（検体名：MP2錠剤）を乳鉢で粉碎して得た「錠剤粉碎品」（検体名：MP2錠剤粉碎品）もまた、40 75%相対湿度で7日間保存することによって経時にラクタム体の量が顕著に増加した。

このことから、打錠後の経時的なラクタム体の生成は、単に圧密状態によってではなく、打錠の衝撃によってラクタム体の経時的な生成が促進されて保存安定性が損なわれ、一旦打錠した後は、解碎して圧密状態を解いてもラクタム体の経時的な生成が促進されたままであることがわかった。

【0367】

一方、1錠あたり4mgのHPCと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥して得た「主薬顆粒」（検

50

体名：M P 8 - 1 - 4 主薬顆粒) のラクタム体の量は、40 75% 相対湿度で7日間保存した前後においてほとんど変化しなかった。

【0368】

当該「主薬顆粒」(検体名：M P 8 - 1 - 4 主薬顆粒)に1錠あたり2mgのデンブングリコール酸ナトリウムと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合して得た「打錠用末」(検体名M P 8 - 1 - 4 打錠用末)のラクタム体の量も、40 75% 相対湿度で7日間保存した前後においてほとんど変化しなかった。

【0369】

当該「打錠用末」(検体名：M P 8 - 1 - 4 打錠用末)を0.8tの打錠圧で打錠して得た「錠剤」(検体名：M P 8 - 1 - 4 錠剤)のラクタム体の量も、40 75% 相対湿度で7日間保存した前後においてほとんど変化しなかった。当該「錠剤」(検体名：M P 8 - 1 - 4 錠剤)は、40 75% 相対湿度で7日間保存することによって錠剤硬度が57.3Nから36.3Nに低下したが、依然として十分な錠剤硬度を有していた。

【0370】

したがって、H P Cと還元麦芽糖水飴を用いて主薬顆粒を造粒し、後添加物中の1錠あたりのデンブングリコール酸ナトリウムの量を2mgに抑えた検体名：M P 8 - 1 - 4 の試作錠剤は、使用期限中の錠剤硬度の維持と、打錠後の経時的なラクタム体の生成抑制とを両立しうる処方であることがわかった。

【0371】

当該「錠剤」(検体名：M P 8 - 1 - 4 錠剤)を乳鉢で粉碎して得た「錠剤粉碎品」(検体名：M P 8 - 1 - 4 錠剤粉碎品)のラクタム体の量も、40 75% 相対湿度で7日間保存した前後においてほとんど変化しなかった。

このことから、打錠後の経時的なラクタム体の生成が生じない処方であれば、これを粉碎しても、同様に打錠後の経時的なラクタム体の生成が生じないことがわかった。

【0372】

以上の実験結果から、1錠あたり4mgのH P Cと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥して「主薬顆粒」を製造し、これに1錠あたり2mgのデンブングリコール酸ナトリウムと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合して「打錠用末」を製造し、これを0.8tの打錠圧で打錠して得た試作錠剤(検体名：M P 8 - 1 - 4)は、経時的なラクタム体の増加が全く見られない上に、40 75% 相対湿度で7日間保存した後にも、36.3Nという十分な錠剤硬度を保持できることがわかった。

【0373】

一方、1錠あたり4mgのH P Cと1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥して、「主薬顆粒」を製造し、これに1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合して、「打錠用末」を製造し、これを0.8tの打錠圧で打錠して得た試作錠剤(検体名：M P 2 錠剤)は、40 75% 相対湿度で7日間保存した後の錠剤硬度は十分であったものの、経時的なラクタム体の顕著な増加がみられた。

【0374】

これは、検体名「M P 2 錠剤」の試作錠剤が、経時的なラクタム体の増加をもたらすセルロース系化合物であるクロスカルメロースナトリウムを含有する上に、カルボキシメチル基又はヒドロキシプロポキシル基で修飾されたデンブンも糖アルコールも全く含まないために経時的なラクタム体の増加を抑制することができなかったためと考えられた。

【0375】

また、検体名「M P 2 錠剤」の試作錠剤を粉碎して、圧密状態を解いた検体であっても、粉碎しなかった場合と同様の経時的なラクタム体の顕著な増加が観察されたことは、打錠品の経時的なラクタム体の増加が、保存中の「圧密状態」によってもたらされるのではなく、打錠の衝撃によって、ラクタム体の増加が開始することを意味しており、驚くべき結果であった。

10

20

30

40

50

【実施例 12】

【0376】

圧縮固形製剤の試作；

40 75%相対湿度で保存した場合に、硬度を維持することができ、かつ、打錠後の経時的なラクタム体生成が生じず、さらに、良好な溶出性を有するプレガバリン製剤の処方を確立するべく、さらに様々な試作錠剤の硬度とラクタム体の量を、シャーレ開放条件とアルミ密封条件で検討した。

【0377】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC-L（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティMR100（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、デンブングリコール酸ナトリウム〔プリモジェル（商標）、松谷化学工業〕、クロスカルメロースナトリウム〔Ac-Di-Sol（商標）、ウイルバー・エリス株式会社〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕であった。

10

【0378】

表12に従って8000錠分の量の主薬及び添加剤を用いて試作錠剤を作製した。具体的には、プレガバリン原薬600g及び還元麦芽糖水飴の粉末56gを秤量して流動層（FD-MP-01型、パウレック）に投入し、予め造粒用に調製しておいた4質量%のHPC水溶液を毎分12グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、噴霧しながら造粒した。HPC水溶液の噴霧量及び噴霧時間は、1錠あたり4mgのHPCを加える場合には4質量%のHPC水溶液800gを約67分間にわたって噴霧しながら造粒し、1錠あたり8mgのHPCを加える場合には4質量%のHPC水溶液1600gを約133分間にわたって噴霧しながら造粒し、1錠あたり1.5mgのHPCを加える場合には4質量%のHPC水溶液300gを約25分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計（MOC-120H、島津製作所製）を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物に表12に記載の後添加物を1錠あたりの量の8000倍の量で加えて混合し、単発打錠機（AUTOTAB-500、市橋精機）を用いて打錠圧0.8tで打錠した。その結果得られた1錠あたりの質量は、表12に記載のとおりであった。

20

【0379】

30

【表 1 2】

試作体の運営と安定性 フレガ パリン	造粒水溶液中 の添加物の 1錠あたりの量	造粒顆粒中に粉末 で加える添加物の 1錠あたりの量	後添加物 の1錠あたりの量	打圧 (t)		1錠 質量 (mg)	包装 形態	溶出性 (水) (15分)	湿度(N) 40°C 75% 開始時 7日後 14日後	液体名	テクタム体(%) 40°C 75% 開始時 7日後 14日後	
				88	89							
HPC: 4mg 75mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 1mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	0.8t	88	シャーレ開放	65.5 % 80.5 %	55.8 57.3	41.3 36.3	MF6-1-3 MF6-1-4	0.074 0.085
HPC: 8mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 4mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 1mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	0.8t	91	99.0 %	52.0 54.5 %	23.3 64.7	23.0 28.0	MF6-1-5 MF6-3-3	0.060 0.091
HPC: 4mg 75mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 2mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 4mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	0.8t	88	アルミ袋密封	52.0	52.0	0.078	MF6-1-4 MF6-3-3	0.085 0.091
HPC: 8mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 4mg	クロスカルメロースナトリウ ム(Ac-Di-Sol): 2mg	ステアリン酸カル シウム: 1mg	0.8t	91	95	21.5 86.5	10.0 86.5	N3-4 N3-9	0.041 0.038	0.059 0.066
HPC: 1.5mg 75mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	デンブングリコール酸 ナトリウム: 2mg	-	-	-	-	シャーレ開放	-	20.5 86.5	10.5 -	MF6-1-3 MF6-3-3	0.074 0.085

【0380】

まず、検体名：M P 8 - 1 - 3 の試作錠剤においては、1錠あたり 4 m g のH P C と 1錠あたり 7 m g の還元麦芽糖水飴と 1錠あたり 7 5 m g のプレガバリンを含有する混合物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり 1 m g のデンブングリコール酸ナトリウムと 1錠あたり 1 m g のステアリン酸カルシウムを添加して混合し、0 . 8 t の打錠圧で打錠した。

【0381】

検体名：M P 8 - 1 - 4 の試作錠剤においては、デンブングリコール酸ナトリウムの量を 1錠あたり 2 m g に增量した以外は、検体名：M P M P 8 - 1 - 3 の試作錠剤と同様に製造した。

10

【0382】

検体名：M P 8 - 1 - 5 の試作錠剤においては、デンブングリコール酸ナトリウムの量を 1錠あたり 4 m g に增量した以外は、検体名：M P M P 8 - 1 - 3 の試作錠剤と同様に製造した。

【0383】

検体名：M P 8 - 3 - 3 の試作錠剤においては、デンブングリコール酸ナトリウムの量を 1錠あたり 4 m g に增量するとともに、H P C の量を 1錠あたり 8 m g に增量した以外は、検体名：M P M P 8 - 1 - 3 の試作錠剤と同様に製造した。

【0384】

検体名：N 3 - 9 の試作錠剤においては、1錠あたり 1 . 5 m g のH P C と 1錠あたり 7 m g の還元麦芽糖水飴と 1錠あたり 7 5 m g のプレガバリンを含有する混合物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり 2 m g のデンブングリコール酸ナトリウムと 1錠あたり 1 m g のステアリン酸カルシウムを添加して混合し、0 . 8 t の打錠圧で打錠した

20

【0385】

検体名：N 3 - 4 の試作錠剤においては、検体名：N 3 - 9 の試作錠剤における 1錠あたり 2 m g のデンブングリコール酸ナトリウムを 1錠あたり 2 m g のクロスカルメロースナトリウムに変更した以外、検体名 N 3 - 9 の試作錠剤と同様に製造した。

【0386】

試作した圧縮固体製剤の溶出性、経時的な硬度変化及びラクタム体の増加：

検体名：M P 8 - 1 - 3 、検体名：M P 8 - 1 - 4 、検体名：M P 8 - 1 - 5 、及び検体名：M P 8 - 3 - 3 の試作錠剤は、夫々、4 0 7 5 % 相対湿度で、シャーレ開放条件及びアルミ袋に密封した状態で保存し、保存開始時、7 日後、1 4 日後の錠剤硬度及びラクタム体の量を測定した。

30

【0387】

検体名：N 3 - 9 の試作錠剤と検体名：N 3 - 4 の試作錠剤は、4 0 7 5 % 相対湿度で、シャーレ開放条件でのみ保存し、保存開始時及び7日保存後の錠剤硬度、及び保存開始時、7 日後、1 4 日後のラクタム体の量を測定した。

測定結果は、表 1 2 に記載のとおりであった。

【0388】

1錠あたり 4 m g のH P C と 1錠あたり 7 m g の還元麦芽糖水飴と 1錠あたり 7 5 m g のプレガバリンを含有する混合物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり 1 m g のデンブングリコール酸ナトリウムと 1錠あたり 1 m g のステアリン酸カルシウムを加えて混合し、0 . 8 t の打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：M P 8 - 1 - 3 ）は、4 0 7 5 % 相対湿度中にシャーレ開放条件で 1 4 日間保存した後も、経時的なラクタム体の増加はほとんど見られず、同じく 7 日間保存した後の錠剤硬度も 4 1 . 3 N の良好な錠剤硬度を維持していたものの、水における 1 5 分後の溶出率は 6 5 . 5 % にとどまり、溶出性が不十分であった。

40

【0389】

検体名：M P 8 - 1 - 3 の試作錠剤において後添加する 1錠あたり 1 m g のデンブングリコール酸ナトリウムを 1錠あたり 2 m g に增量した試作錠剤（検体名：M P 8 - 1 - 4

50

) は、40 75% 相対湿度中にシャーレ開放条件で14日間保存した後も、経時的なラクタム体の増加はほとんど見られず、同じく7日間保存した後の錠剤硬度も36.3Nの良好な錠剤硬度を維持していたものの、水における15分後の溶出率は80.5%にとどまり、溶出性が不十分であった。

【0390】

検体名：MP8-1-3の試作錠剤において後添加する1錠あたり1mgのデンプングリコール酸ナトリウムを1錠あたり4mgに增量した試作錠剤（検体名：MP8-1-5）は、40 75% 相対湿度中にシャーレ開放条件で14日間保存した後も、経時的なラクタム体の増加はほとんど見られず、水における15分後の溶出率も99.0%に達して極めて良好であったが、40 75% 相対湿度中にシャーレ開放条件で7日間保存した後の錠剤硬度は、23.3Nに低下しており、錠剤硬度を20N以上に維持できない可能性があった。そこで、40 75% 相対湿度中にシャーレ開放条件で14日間保存した後の錠剤硬度を追跡したところ、依然として23.0Nの錠剤硬度を維持していたことから、これ以上の錠剤硬度の低下が進行しないことを確認できた。
10

このことから、検体名：MP8-1-3の試作錠剤は、40 75% 相対湿度で保存した場合に、硬度を維持することができ、かつ、打錠後の経時的なラクタム体生成が生じず、さらに、良好な溶出性を有するプレガバリン製剤の処方であることがわかった。

【0391】

検体名：MP8-1-3の試作錠剤において後添加する1錠あたり1mgのデンプングリコール酸ナトリウムを1錠あたり4mgに增量するとともに、造粒物中のHPCの量を1錠あたり4mgから1錠あたり8mgに增量した試作錠剤（検体名：MP8-3-3）は、40 75% 相対湿度中にシャーレ開放条件で14日間保存した後に経時的なラクタム体の増加が僅かに認められ、同じく7日間保存した後の錠剤硬度も29.0Nを維持していたが、水における15分後の溶出率も54.5%にとどまり、溶出性が不十分であった。
20

【0392】

一方、上記の検体名：MP8-1-3、MP8-1-4、MP8-1-5、及びMP8-3-3の試作錠剤をアルミ袋に密封して40 75% 相対湿度の環境下で保存したところ、これらすべての試作錠剤において、14日後のラクタム体の量が著しく増加していた。
30

このことから、アミノ酪酸誘導体を含有する錠剤を密封保存することは、却って打錠後の経時的なラクタム体の生成を促進するので望ましくないこと、したがって、密封包装ではなく、気密包装の包装形態とすることが望ましいことがわかった。

【0393】

1錠あたり1.5mgのHPCと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する混合物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり2mgのデンプングリコール酸ナトリウムと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを加えて混合し、0.8tの打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：N3-9）は、40 75% 相対湿度中にシャーレ開放条件で14日間保存した後も、経時的なラクタム体の増加はほとんど見られなかつたが、錠剤硬度は、保存開始時の時点でも20.5Nしかなく、7日経過後には10.5Nに低下しており、錠剤硬度が不十分であった。
40

このことから、錠剤硬度を維持するためには、主薬顆粒中のHPCの量が1錠あたり1.5mgでは不十分であり、1錠あたり4mg以上のHPCが必要であることがわかった。

【0394】

検体名：N3-9の試作錠剤における1錠あたり2mgのデンプングリコール酸ナトリウムの後添加物を1錠あたり2mgのクロスカルメロースナトリウムに変更した試作錠剤（検体名：N3-4）についても、40 75% 相対湿度中にシャーレ開放条件で14日間保存した後の経時的なラクタム体の増加は少量にとどまつたが、錠剤硬度は、保存開始時の時点でも21.5Nしかなく、7日経過後には10.0Nに低下しており、錠剤硬度が
50

不十分であった。

このことからも、錠剤硬度を維持するためには、主薬顆粒中のHPCの量が1錠あたり1,5mgでは不十分であり、1錠あたり4mg以上のHPCが必要であることがわかった。

【0395】

以上の実験結果から、1錠あたり4mgのHPCと1錠あたり7mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する造粒物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり4mgのデンブングリコール酸ナトリウムと1錠あたり1mgのステアリン酸カルシウムを後添加して混合し、0.8tの打錠圧で打錠した試作錠剤（検体名：MP8-1-5）が、極めて良好な溶出性を示すとともに、40 75%相対湿度中にシャーレ開放条件で14日間保存した後も、経時的なラクタム体の増加はほとんど見られず、かつ良好な錠剤硬度を維持できることが確認できた。

【0396】

しかしながら、これをアルミ袋などを用いて密封する包装形態とすると、経時的なラクタム体の著しい増加を生じることから、密封包装とすべきではないことがわかった。通常、医薬製剤の安定性保持のために好ましい包装形態は、（1）密封包装、（2）気密包装、（3）密閉包装の順であり、密封包装が最も好ましいので、密封包装することによって、プレガバリン製剤中のプレガバリンの安定性が損なわれることは、驚くべき事であった。

【実施例13】

【0397】

圧縮固形製剤の試作；

40 75%相対湿度で保存した場合に、錠剤硬度を維持することができ、良好な溶出性を有し、かつ、保存安定なプレガバリン製剤の処方を確立するべく、さらに様々な試作錠剤を作製して検討した。

【0398】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC-L（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティMR100（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、デンブングリコール酸ナトリウム〔プリモジエル（商標）、松谷化学工業〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕、酸化チタン〔フロイント産業株式会社〕、タルク〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕であった。

【0399】

表13に従って8000錠分の量の主薬及び添加剤を用いて試作錠剤を作製した。具体的には、検体名：MP10S、MP10-1、MP10-2、MP10-3、MP10-4の各試作錠剤については、プレガバリン原薬600g及び還元麦芽糖水飴の粉末56gを秤量して流動層（FD-MP-01型、パウレック）に投入し、予め造粒用に調製しておいた4質量%のHPC水溶液800gを毎分12グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、約67分間にわたって噴霧しながら造粒した。検体名：MP11S、MP11-1、MP11-2、MP11-4の各試作錠剤については、プレガバリン原薬600g及び還元麦芽糖水飴の粉末480gを秤量して流動層（FD-MP-01型、パウレック）に投入し、予め造粒用に調製しておいた4質量%のHPC水溶液1400gを毎分12グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、約117分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計（MOC-120H、島津製作所製）を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物に表13に記載の後添加物を1錠あたりの量の8000倍の量で加えて混合し、単発打錠機（AUTOTAB-500、市橋精機）を用いて打錠圧0.8tで打錠した。その結果得られた素錠及びフィルムコーティング錠の1錠あたりの質量は、表13に記載のとおりであった。

10

20

30

40

【表 13】

試作粒の硬度と安定性 フレガ パリン 中 の添 加物の 添加物の 粉未で加える 造粒顆粒中に 造粒水溶液	後添加物 の1錠あたりの量	コートイング (内層)		コートイング (外層)	打圧 (\pm)	1錠 質量 (mg)	包装 形態	溶出性 (水) (15分)	硬度(N)	40°C 75% 開始時 7日後	検体名	フラム体(%) 40°C 75% 開始時 7日後
		ステアリン酸 カルシウム: 1mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 4mg									
75mg HPC: 4mg	還元麦芽糖水 飴: 7mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 4mg	ステアリン酸 カルシウム: 1mg	-	-	91		95.0 %	55.0	20.0	MP10S	0.033 0.071
75mg HPC: 4mg	還元麦芽糖水 飴: 7mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 4mg	ステアリン酸 カルシウム: 1mg	HPC: 0.9mg 還元麦芽糖水飴: 0.1mg	-	92					MP10-1	0.026 0.065
75mg HPC: 4mg	還元麦芽糖水 飴: 7mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 4mg	ステアリン酸 カルシウム: 1mg	HPC: 1.8mg 還元麦芽糖水飴: 0.2mg	-	93	シャーレ 開放	95.0 %	65.0	23.0	MP10-2	0.031 0.070
75mg HPC: 4mg	還元麦芽糖水 飴: 7mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 4mg	ステアリン酸 カルシウム: 1mg	HPC: 1.8mg 還元麦芽糖水飴: 0.2mg	0.8t						MP10-3	0.029 0.072
75mg HPC: 4mg	還元麦芽糖水 飴: 7mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 4mg	ステアリン酸 カルシウム: 1mg	HPC: 1.8mg 還元麦芽糖水飴: 0.2mg		94						
75mg HPC: 4mg	還元麦芽糖水 飴: 7mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 4mg	ステアリン酸 カルシウム: 1mg	HPC: 1.8mg 還元麦芽糖水飴: 0.2mg		95		95.0 %	65.0	23.0	MP10-4	0.031 0.076
75mg HPC: 7mg	還元麦芽糖水 飴: 60mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 7mg	ステアリン酸 カルシウム: 2mg	-	-	151		77.0 %	60.0	30.0	MP11S	0.036 0.095
75mg HPC: 7mg	還元麦芽糖水 飴: 60mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 7mg	ステアリン酸 カルシウム: 2mg	HPC: 0.9mg 還元麦芽糖水飴: 0.1mg	-	152					MP11-1	0.030 0.079
75mg HPC: 7mg	還元麦芽糖水 飴: 60mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 7mg	ステアリン酸 カルシウム: 2mg	HPC: 1.8mg 還元麦芽糖水飴: 0.2mg	-	153	シャーレ 開放	73.0 %	70.0	23.0	MP11-2	0.032 0.091
75mg HPC: 7mg	還元麦芽糖水 飴: 60mg	デンパングリコー ル酸ナトリウム: 7mg	ステアリン酸 カルシウム: 2mg	HPC: 1.8mg 還元麦芽糖水飴: 0.2mg		155		79.0 %	70.0	23.0	MP11-4	0.038 0.100

【0400】

各試作錠剤の製造方法は、以下のとおりであった。

まず、検体名：M P 1 0 S の試作錠剤（素錠）においては、1錠あたり 4 mg の H P C と 1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴と 1錠あたり 7 5 mg のプレガバリンを含有する混合物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり 4 mg のデンブングリコール酸ナトリウムと 1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムを添加して混合し、0.8 t の打錠圧で打錠した。

【0401】

検体名：M P 1 0 - 1 の試作錠剤においては、検体名：M P 1 0 S の試作錠剤（素錠）に、1錠あたり 0.9 mg の H P C と 1錠あたり 0.1 mg の還元麦芽糖水飴によるコーティングを施した。

10

【0402】

検体名：M P 1 0 - 2 の試作錠剤においては、検体名：M P 1 0 S の試作錠剤（素錠）に、1錠あたり 1.8 mg の H P C と 1錠あたり 0.2 mg の還元麦芽糖水飴によるコーティングを施した。

【0403】

検体名：M P 1 0 - 3 の試作錠剤においては、検体名：M P 1 0 - 2 の試作錠剤（F C 錠）に、さらに、1錠あたり 0.8 mg の H P C と、1錠あたり 0.1 mg の酸化チタンと、1錠あたり 0.1 mg のタルクによる 2 層目のコーティングを施した。

20

【0404】

検体名：M P 1 0 - 4 の試作錠剤においては、検体名：M P 1 0 - 2 の試作錠剤（F C 錠）に、さらに、1錠あたり 1.6 mg の H P C と、1錠あたり 0.2 mg の酸化チタンと、1錠あたり 0.2 mg のタルクによる 2 層目のコーティングを施した。

【0405】

次に、検体名：M P 1 1 S の試作錠剤（素錠）においては、1錠あたり 7 mg の H P C と 1錠あたり 6 0 mg の還元麦芽糖水飴と 1錠あたり 7 5 mg のプレガバリンを含有する混合物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり 7 mg のデンブングリコール酸ナトリウムと 1錠あたり 2 mg のステアリン酸カルシウムを添加して混合し、0.55 t の打錠圧で打錠した。

30

【0406】

検体名：M P 1 1 - 1 の試作錠剤においては、検体名：M P 1 1 S の試作錠剤（素錠）に、1錠あたり 0.9 mg の H P C と 1錠あたり 0.1 mg の還元麦芽糖水飴によるコーティングを施した。

【0407】

検体名：M P 1 1 - 2 の試作錠剤においては、検体名：M P 1 1 S の試作錠剤（素錠）に、1錠あたり 1.8 mg の H P C と 1錠あたり 0.2 mg の還元麦芽糖水飴によるコーティングを施した。

【0408】

検体名：M P 1 1 - 4 の試作錠剤においては、検体名：M P 1 1 - 2 の試作錠剤（F C 錠）に、さらに、1錠あたり 1.6 mg の H P C と、1錠あたり 0.2 mg の酸化チタンと、1錠あたり 0.2 mg のタルクによる 2 層目のコーティングを施した。

40

【0409】

試作した圧縮固形製剤の溶出性、経時的な硬度変化及びラクタム体の増加：

1錠あたり 4 mg の H P C と 1錠あたり 7 mg の還元麦芽糖水飴と 1錠あたり 7 5 mg のプレガバリンを含有する混合物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり 4 mg のデンブングリコール酸ナトリウムと 1錠あたり 1 mg のステアリン酸カルシウムを添加して混合し、0.8 t の打錠圧で打錠した素錠（検体名：M P 1 0 S の試作錠剤）を有する試作錠剤（検体名：M P 1 0 S、M P 1 0 - 1、M P 1 0 - 2、M P 1 0 - 3、M P 1 0 - 4）は、すべて、40~75% 相対湿度中にシャーレ開放条件で 7 日間保存した後の経時的なラクタム体の増加はごく微量にとどまった。

50

【0410】

また、これらのうちで、検体名：M P 1 0 S、M P 1 0 - 2、M P 1 0 - 4 の試作錠剤は、保存開始時点において、水に対して15分後に95%溶出し、極めて良好な溶出性を示した（検体名：M P 1 0 - 1 及びM P 1 0 - 3 の溶出性は未確認。）。

【0411】

同様に、検体名：M P 1 0 S、M P 1 0 - 2、M P 1 0 - 4 の試作錠剤は、40 75 %相対湿度中にシャーレ開放条件で7日間保存した後も、夫々順に、20.0 N、23.0 N、23.0 Nの錠剤硬度を有しており、いずれも許容可能な錠剤硬度であった（検体名：M P 1 0 - 1 及びM P 1 0 - 3 の錠剤硬度は未確認。）。

【0412】

これらのことから、検体名：M P 1 0 S の試作錠剤及びこれにフィルムコーティングを施した試作錠剤（検体名：M P 1 0 - 1、M P 1 0 - 2、M P 1 0 - 3、M P 1 0 - 4 ）は、40 75 %相対湿度で保存した場合に、錠剤硬度を維持することができ、良好な溶出性を有し、かつ、保存安定なプレガバリン製剤の処方であることがわかった。

【0413】

1錠あたり7mgのH P Cと1錠あたり60mgの還元麦芽糖水飴と1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する混合物を流動層造粒し、乾燥した後に、1錠あたり7mgのデンブングリコール酸ナトリウムと1錠あたり2mgのステアリン酸カルシウムを添加して混合し、0.55tの打錠圧で打錠した素錠（検体名：M P 1 1 S の試作錠剤）を有する試作錠剤（検体名：M P 1 1 S、M P 1 1 - 1、M P 1 1 - 2、M P 1 1 - 4 ）は、すべて、40 75 %相対湿度中にシャーレ開放条件で7日間保存した後の経時的なラクタム体の増加は少量にとどまったが、前記の検体名：M P 1 0 S、M P 1 0 - 1、M P 1 0 - 2、M P 1 0 - 3、M P 1 0 - 4 の試作錠剤よりは明らかに多かった。

【0414】

また、これらのうちで、検体名：M P 1 1 S、M P 1 1 - 2、M P 1 1 - 4 の試作錠剤は、保存開始時点における、水に対する15分後の溶出割合が、夫々順に、77.0%、73.0%、79.0%であり、85%に満たない不十分な溶出性であった。

【0415】

これらの検体名：M P 1 1 S、M P 1 1 - 2、M P 1 1 - 4 の試作錠剤を、40 75 %相対湿度中にシャーレ開放条件で7日間保存した後の錠剤硬度は、夫々順に、30.0 N、23.0 N、23.0 Nの錠剤硬度を有しており、いずれも許容可能な錠剤硬度であった。

【0416】

以上の実験結果から、主薬顆粒中に多量の還元麦芽糖水飴を含む検体名：M P 1 1 S、M P 1 1 - 1、M P 1 1 - 2、M P 1 1 - 4 の試作錠剤の配合比は、打錠後の経時的なラクタム体の生成は少量にとどまり、十分な錠剤硬度を維持できるものの、溶出性の点で好ましくないことがわかった。

【0417】

また、H P Cの添加量は1錠質量中の4.4%程度（1錠あたり4mg）である場合に錠剤硬度を維持することができ、デンブングリコール酸ナトリウムの添加量は1錠質量中の4.4%程度（1錠あたり4mg）である場合に良好な溶出性をもたらすことがわかった（検体名：M P 1 0 - 1、M P 1 0 - 2、M P 1 0 - 3、M P 1 0 - 4 ）。また、打錠後の経時的なラクタム体生成を抑制するためには、1錠質量中の7.7%程度（1錠あたり7mg）の還元麦芽糖水飴を含有すれば十分であること（検体名：M P 1 0 - 1、M P 1 0 - 2、M P 1 0 - 3、M P 1 0 - 4 ）、及び、1錠質量中40%程度（1錠あたり60mg）の還元麦芽糖水飴を含有すると、溶出性が悪化することがわかった（検体名：M P 1 1 S、M P 1 1 - 1、M P 1 1 - 2、M P 1 1 - 4 ）。

【0418】

このように、検体名：M P 1 0 S、M P 1 0 - 1、M P 1 0 - 2、M P 1 0 - 3、M P 1 0 - 4 の各試作錠剤と検体名：M P 1 1 S、M P 1 1 - 1、M P 1 1 - 2、M P 1 1 -

10

20

30

40

50

4の試作錠剤の対比から、還元麦芽糖水飴を增量しても、打錠後の経時的なラクタム体の増加が抑制されることはなく、錠剤硬度の経時的な低下が抑制されることもなく、溶出性はむしろ低下することがわかった。

【0419】

一方、主薬顆粒中の還元麦芽糖水飴の量が少ないMP10S、MP10-1、MP10-2、MP10-3、MP10-4の試作錠剤の配合比であれば、経時的ラクタム体の増加が極めて少なく、極めて良好な溶出性を有し、かつ、加速条件で保管した後も十分な錠剤硬度を有することがわかった。なお、錠剤硬度は、フィルムコーティングによって改善することがわかった。

【実施例14】

10

【0420】

圧縮固形製剤の試作 :

実施例1～13の結果から、実施例13の検体名：MP10Sの試作錠剤を1錠あたり75mgのプレガバリンを含有する錠剤（以下、「75mg錠」という。）の処方として決定し、当該試作錠剤の各添加物の量を倍量にした錠剤を1錠あたり150mg（以下、「150mg錠」という。）のプレガバリンを含有する錠剤の仮最終処方（製造処方）として決定して、加速試験を実施した。なお、以下の製造処方には、実施例13に用いたのと同じ添加物を用いた。

【0421】

20

75mg錠の実際の製造処方としては、5万錠スケールで2バッチ製造した。具体的には、プレガバリン原薬3750g及び還元麦芽糖水飴の粉末350gを秤量して流動層（FLO-5、フロイント産業）に投入し、予め造粒用に調製しておいた4質量%HPC水溶液5000gを毎分50グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、100分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計（MOC-120H、島津製作所製）を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。これを2回繰り返し、2バッチ分の乾燥、篩過後の造粒物にデンブングリコール酸ナトリウム400g及びステアリン酸カルシウム100gを添加して混合し、打錠機（HT-P18A、畠鐵工所）を用いて、1錠あたり91mgの質量で、打錠圧0.8tで打錠した。

30

【0422】

150mg錠の実際の製造処方としては、2.5万錠スケールで2バッチ製造した。具体的には、プレガバリン原薬3750g及び還元麦芽糖水飴の粉末350gを秤量して流動層（FLO-5、フロイント産業）に投入し、予め造粒用に調製しておいた4質量%HPC水溶液5000gを毎分50グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、100分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計（MOC-120H、島津製作所製）を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。これを2回繰り返し、2バッチ分の乾燥、篩過後の造粒物にデンブングリコール酸ナトリウム400g及びステアリン酸カルシウム100gを添加して混合し、打錠機（HT-P18A、畠鐵工所）を用いて、1錠あたり182mgの質量で、打錠圧0.8tで打錠した。

40

【0423】

一方、1錠あたり25mgのプレガバリンを含有する錠剤（以下、「25mg錠」という。）の処方として、実施例13の検体名：MP10Sの試作錠剤の各添加物の量を単純に75mg錠の3分の1にしてしまうと、1錠あたりの質量が30.3mgしかなくなり、あまりに小さな錠剤になりすぎてしまうため、25mg錠の主薬顆粒については、添加するプレガバリン、HPC及び還元麦芽糖水飴の含量を単純に75mg錠の3分の1の量（1錠あたり、プレガバリン25mg、HPC1.3mg、還元麦芽糖水飴2.3mg）にする一方で、25mg錠の後添加物については、単純に3分の1の量とはせず、デンブ

50

ングリコール酸ナトリウムについては3分の1の量である1錠あたり1.3mgよりも多い1錠あたり3mgとし、ステアリン酸カルシウムについては3分の1の量である1錠あたり0.3mgよりも多い1錠あたり0.7mgとするとともに、1錠あたり37.7mgの直打用D-マンニトールを後添加物として添加して製造した錠剤を25mg錠の仮最終処方として決定して、加速試験を実施した。

【0424】

25mg錠の実際の製造処方としては、10万錠スケールで製造し、プレガバリン原薬2500g及び還元麦芽糖水飴の粉末230gを秤量して流動層（FLO-5、フロイント産業）に投入し、予め造粒用に調製しておいた4質量%HPC水溶液3250gを毎分50グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、約65分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計（MOC-120H、島津製作所製）を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30のフィルターで篩過した。乾燥、篩過後の造粒物に直打用D-マンニトール3770g、デンブングリコール酸ナトリウム300g、及びステアリン酸カルシウム70gを添加して混合し、打錠機（HT-P18A、畑鐵工所）を用いて、1錠あたり70mgの質量で、打錠圧0.8tで打錠した。

【0425】

上記の25mg錠、75mg錠、及び150mg錠の仮最終処方について、これらを実製造スケールで製造し、詳細な確認を行った。

【0426】

具体的には、（1）造粒・乾燥工程での不具合の有無、（2）乾燥顆粒の粒度分布、（3）後添加後の混合均一性、（4）ステアリン酸カルシウム添加後の混合物（打錠用末）の嵩密度及び安息角、（5）打錠障害の有無、（6）各錠剤の質量のばらつき、（7）水に対する溶出性、（8）pH1.2の溶出試験液に対する溶出性、（9）pH4.0の溶出試験液に対する溶出性、（10）pH6.8の溶出試験液に対する溶出性、（11）錠剤硬度の経時的な変化、（12）ラクタム体量の経時的な変化、（13）苦みについて確認した。

【0427】

75mg錠の具体的な製造工程は下記のとおりであった。25mg錠と150mg錠の製造についても、添加物の量が異なる以外、製造工程は共通であった。

【0428】

（1）主薬顆粒の製造

3750gのプレガバリン原薬の粉末と350gの還元麦芽糖水飴（アマルティMR100）を流動層造粒装置（FLO-5、フロイント産業）を用いて混合し、200gのHPCを4800gの水に溶解した液をスプレーしながら造粒した。造粒後、流動層造粒装置で乾燥し、約10gをサンプリングして、乾燥減量測定装置（MOC-120H、島津製作所製）を用いて乾燥減量を測定し、乾燥減量が1%以下となったことを確認した。これを2回繰り返した。

【0429】

引き続きND-30Sの整粒器を使用し、直径0.5mmのスクリーンを用いて整粒して、これを主薬顆粒とし、約10gサンプリングして整粒後の主薬顆粒の粒度分布をマイクロトラックMT3000（マイクロトラック・ベル株式会社）を用いて乾式条件で測定した。

【0430】

（2）後添加物の添加及び混合（打錠用末）

上記の工程（1）で製造した主薬顆粒の全量を流動層造粒装置から取出し、400gのデンブングリコール酸ナトリウムを添加して、V-20混合装置（徳寿工作所）を用いて10分間混合し、後添加混合物Aとした。5か所から約10gずつサンプリングして混合均一性を確認した結果、混合均一性の平均値は97.5%～102.5%に収まり、個

10

20

30

40

50

々の錠剤の含量も 9.5 % ~ 10.5 % の範囲内であることを確認した。

【0431】

上記の後添加混合物 A にさらに 100 g のステアリン酸カルシウムを添加して V - 20 混合装置（徳寿工作所）を用いて混合して打錠用末とした。打錠用末から約 60 g サンプリングしてルーズ嵩密度及びタップ嵩密度を測定した。また、打錠用末から約 500 g サンプリングして安息角測定器で安息角を測定した。

【0432】

(3) 打錠

打錠機（HT - P18A、畠鐵工所）に杵をセットして打錠圧 0.8 ~ 0.9 t で打錠した。使用した杵は、25 mg 錠が直径 6.0 mm の両面とも割線のない円形杵、75 mg 錠が直径 6.5 mm の両面とも割線のない円形杵、150 mg 錠が直径 8.0 mm の上杵にのみ割線を有する円形杵であった。

【0433】

平均錠厚は、25 mg 錠が 2.140 mm、75 mg 錠が 2.631 mm、150 mg 錠が 3.524 mm であった。

【0434】

リリカカプセルの大きさは、25 mg カプセルが直径 5.3 mm 長さ 14.3 mm の略円筒形、75 mg カプセルが直径 5.3 mm 長さ 14.3 mm の略円筒形、150 mg カプセルが直径 6.4 mm 長さ 18.0 mm の略円筒形であるから、カプセル剤よりも小さく、しかも、カプセルのようなゼラチン材質ではない素錠であるから、のどに付着しにいことは明らかであった。

【0435】

(4) 包装

包装形態としては、PTP 包装品とバラ包装品を作製した。PTP 包装品については、各錠剤を、厚み 0.2 mm のポリ塩化ビニルフィルムとアルミニウム箔を用いて PTP シートとし、紙箱に入れた。バラ包装品については、各錠剤を直接ポリエチレン製容器に入れて装栓し、紙袋に入れた。

【0436】

150 mg 錠については、上記の(1) ~ (4) の工程における各添加物の添加量を表 14 A に記載のとおりに変更した。

25 mg 錠については、上記の(1) ~ (4) の工程における各添加物の添加量を表 14 A に記載のとおりに変更し、後添加混合物 A の製造に際して、300 g のデンブングリコール酸ナトリウムに加えて 3770 g の直打用 D - マンニトールを添加した。

また、25 mg 錠については、上記の後添加混合物 A にさらに 70 g のステアリン酸カルシウムを添加して V - 20 混合装置（徳寿工作所）を用いて混合して打錠用末とした。

【0437】

プレガバリンのフリーボディの原薬は、不純物 0.1 %、D10 が 12.6 μm、D50 が 64.8 μm、D90 が 218.3 μm の粒度の原薬を用いた。

【0438】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC - L（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティ MR100（商標）〕、三菱商事フードテック株式会社〕、直打用 D - マンニトール〔パーテック M100（商標）〕、Merck Millipore Corporation、デンブングリコール酸ナトリウム〔プリモジエル（商標）〕、松谷化学工業〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕、であった。

【0439】

【表 1 4 A】

試作錠の硬度と安定性 検体名	プレガ バリン	造粒水溶液中 の添加物の 1錠あたりの量	造粒顆粒中に粉末で加える 添加物の 1錠あたりの量	精製水 (造粒用)	後添加物 の1錠あたりの量	合計質量	打錠圧 (N)
NS25(1錠処方)	25mg	HPC: 1.3mg	還元麦芽糖水飴: 2.3mg	—	直打用D-マンニトール: 37.7mg ナトリウム: 3mg	ステアリン酸カルシ ウム: 0.7mg	70mg
NS25(製造処方)	2500g	HPC: 130g	還元麦芽糖水飴: 230g	3120g	直打用D-マンニトール: 3770g ナトリウム: 300g	ステアリン酸カルシ ウム: 70g	7000g
NS75(1錠処方)	75mg	HPC: 4mg	還元麦芽糖水飴: 7mg	—	—	—	0.8t
NS75(製造処方)	7500g	HPC: 400g	還元麦芽糖水飴: 700g	9600g	—	—	0.8～0.9t
NS150(1錠処方)	150mg	HPC: 8mg	還元麦芽糖水飴: 14mg	—	—	—	—
NS150(製造処方)	7500g	HPC: 400g	還元麦芽糖水飴: 700g	9600g	—	—	—

【0440】

(1) 造粒・乾燥工程での不具合の有無

造粒・乾燥工程において、紛体の流動を良好に維持でき、錠剤中の主薬含量に影響を及ぼすプレガバリンのロスは認められなかった。

【0441】

(2) 整粒後の乾燥顆粒の粒度分布

整粒後の乾燥顆粒の粒度分布は、約 $200 \mu\text{m}$ にシャープなピークを有する良好な粒度分布が得られた。

【0442】

(3) 後添加物後の混合均一性

25 mg錠、75 mg錠、150 mg錠のいずれについても、後添加混合物Aの混合均一性の平均値は 97.5% ~ 102.5% に収まり、個々の錠剤の含量も 95% ~ 105% の範囲内であることを確認した。

【0443】

(4) 打錠用末の嵩密度及び安息角

25 mg錠、75 mg錠、150 mg錠の打錠用末のルーズ嵩密度は、それぞれ順に、
0.56 g / mL、0.42 g / mL、0.45 g / mL であった。

25 mg錠、75 mg錠、150 mg錠の打錠用末のタップ嵩密度は、それぞれ順に、
0.62 g / mL、0.49 g / mL、0.55 g / mL であった。

25 mg錠、75 mg錠、150 mg錠の打錠用末の安息角は、それぞれ順に、37°、37°、39° であった。

【0444】

(5) 打錠障害の有無

25 mg錠は、10万錠打錠して、キャッピングは0錠、スティッキングは0錠、ラミネーションは0錠であった。

75 mg錠は、10万錠打錠して、キャッピングは0錠、スティッキングはほぼ全錠数、ラミネーションは0錠であった。但し、75 mg錠のスティッキングは、表面を窒化クロムコートした杵を用いることで完全に防止できることを確認した。

150 mg錠は、5万錠打錠して、キャッピングは0錠、スティッキングは2錠、ラミネーションは0錠であった。

【0445】

(6) 各錠剤の質量のばらつき

粉流れは良好であり、25 mg錠、75 mg錠、150 mg錠のいずれについても、各錠剤の質量のばらつきは、変動係数 2% 以内であり、ばらつきは認められなかった。

【0446】

(7) 水に対する溶出性

水に対する溶出性は良好であり、25 mg錠、75 mg錠、150 mg錠のいずれについても、保存開始時、40~75%相対湿度で1箇月保存後、3箇月保存後、6箇月保存後の各時点において、15分後に 85% 以上溶出していった（表14B 参照）。

【0447】

10

20

30

40

【表 1 4 B】

規格		25mg試験		75mg試験		150mg試験	
経時／試験項目	ラクタム体(%)	溶出試験(%)	硬度(N)	ラクタム体(%)	溶出試験(%)	硬度(N)	ラクタム体(%)
開始時	0.007	101 (98~103)	64.9 (60.0~71.0)	0.005	100 (95~103)	64.4 (57.0~67.5)	0.005
40°C 75% R.H.	1箇月後	100 (98~101)	30 (27.0~33.5)	0.011	101 (99~103)	34.6 (31.5~39.5)	0.010
	3箇月後	100 (98~102)	34.2 (32.0~36.0)	0.022	99 (98~100)	39.4 (36.5~41.5)	0.021
	6箇月後	101 (98~103)	26.6 (25.5~27.5)	0.036	101 (99~103)	26.6 (25.5~28.5)	0.027

ラクタム体 : 1回の試験結果
 溶出試験 : 18ベッセルの試験結果(ハイドロ法50r.p.m、水、15分時点)
 硬度 : 10粒の試験結果

実施例 14 の最終処方の保存開始時、40 75% 相対湿度で 1 箇月保存後、40 75% 相対湿度で 3 箇月保存後、40 75% 相対湿度で 6 箇月保存後の、ラクタム体(%)、溶出試験結果(%)、及び錠剤硬度(N)。

(ラクタム体の定量は 1 回の試験結果である。溶出試験は 18 ベッセルの試験結果(パドル法 50 r.p.m、水、15 分時点)である。錠剤硬度は 10 錠の試験結果である。)

【0448】

(8) pH 1.2 の溶出試験液に対する溶出性

pH 1.2 の溶出試験液に対する溶出性は良好であり、25 mg 錠、75 mg 錠、150 mg 錠のいずれについても、15 分後に 85% 以上溶出していった。

【0449】

(9) pH 4.0 の溶出試験液に対する溶出性

pH 4.0 の溶出試験液に対する溶出性は良好であり、25 mg 錠、75 mg 錠、150 mg 錠のいずれについても、15 分後に 85% 以上溶出していった。

【0450】

(10) pH 6.8 の溶出試験液に対する溶出性

pH 4.0 の溶出試験液に対する溶出性は良好であり、25 mg 錠、75 mg 錠、150 mg 錠のいずれについても、15 分後に 85% 以上溶出していった。

【0451】

(11) 錠剤硬度の経時的な変化

錠剤硬度は良好であり、打錠直後の錠剤硬度の平均値は、25 mg 錠が 64.9 N、75 mg 錠が 64.4 N、150 mg 錠が 70.0 N であった(表 14 B 参照)。

10

【0452】

40 75% 相対湿度中に PTP シートで 1 箇月間保存した後の錠剤硬度も良好であり、錠剤硬度の平均値は、25 mg 錠が 30.0 N、75 mg 錠が 34.6 N、150 mg 錠が 44.6 N であった(表 14 B 参照)。

【0453】

40 75% 相対湿度中に PTP シートで 3 箇月間保存した後の錠剤硬度も良好であり、錠剤硬度の平均値は、25 mg 錠が 34.2 N、75 mg 錠が 39.4 N、150 mg 錠が 47.5 N であった(表 14 B 参照)。

20

【0454】

40 75% 相対湿度中に PTP シートで 6 箇月間保存した後の錠剤硬度も良好であり、錠剤硬度の平均値は、25 mg 錠が 26.6 N、75 mg 錠が 26.6 N、150 mg 錠が 44.3 N であった(表 14 B 参照)。

30

【0455】

(12) ラクタム体量の経時的な変化

保存安定性も良好であり、40 75% 相対湿度中にポリ塩化ビニルフィルムとアルミニウム箔でできた PTP シートで包装して保存したときの保存開始時のラクタム体の量の平均値は、25 mg 錠が 0.007%、75 mg 錠が 0.005%、150 mg 錠が 0.005% であったのに対して、保存 1 箇月後のラクタム体の量は、25 mg 錠が 0.018%、75 mg 錠が 0.011%、150 mg 錠が 0.010% であった(表 14 B 参照)。

40

【0456】

同様に、40 75% 相対湿度中にポリ塩化ビニルフィルムとアルミニウム箔でできた PTP シートで包装して 3 箇月間保存した後のラクタム体の量の平均値は、25 mg 錠が 0.036%、75 mg 錠が 0.022%、150 mg 錠が 0.021% であった(表 1

50

4 B 参照) 。

【 0 4 5 7 】

同様に、40 75 %相対湿度中にポリ塩化ビニルフィルムとアルミニウム箔でできた P T P シートで包装して6箇月間保存した後のラクタム体の量の平均値は、25 mg 錠が 0.059 %、75 mg 錠が 0.036 %、150 mg 錠が 0.027 %であった。

【 0 4 5 8 】

(1 3) 苦味マスキング

プレガバリン原薬 150 mg 及びプレガバリン 150 mg 錠の夫々について、10人の健常ボランティアによる苦み評価試験を行った。150 mg 錠を選定した理由は、プレガバリン錠の規格において最も原薬の含有量が多く、苦味の評価としてワーストケースを想定できると考えられたためである。 10

【 0 4 5 9 】

10人の健常ボランティアは、以下の評価手順に従って苦みを評価した。

- (1) 口中を水でよくすすぐ。
- (2) プレガバリン原薬 150 mg 全量を口に含む。
- (3) プレガバリン原薬 150 mg を5秒間口に含んだ時の苦味を評価する(今回は、原薬の苦味を5段階中の5として評価)。
- (4) 口中を水でよくすすぐ(プレガバリン原薬の後味がなくなるまですすぐ)。
- (5) プレガバリン錠 150 mg 1錠を口に含む。 20
- (6) プレガバリン錠 150 mg 1錠を5秒間口に含んだ時の苦味を評価する(原薬の苦味を5段階中の5としたとき、相対的な苦味を評価)。

【 0 4 6 0 】

苦みの評価は、以下の5段階で行った。

- 1 : 苦味が無い
- 2 : 苦味をやや弱く感じる
- 3 : 苦味を感じる
- 4 : 苦味をやや強く感じる
- 5 : 苦味を強く感じる

【 0 4 6 1 】

30

その結果、プレガバリン錠 150 mg の苦味は、プレガバリン原薬と比較して顕著に苦味が抑制されていた(表 14 C)。一方、プレガバリン原薬については、原薬の細かさに起因して口中への苦味の広がり、または後味の不快さが顕著であった(表 14 C)。

苦みが抑制された理由としては、プレガバリン錠とすることで、プレガバリン原薬が、HPC、還元麦芽糖水飴、及びデンプングリコール酸ナトリウムに覆われることによって苦味を感じにくくなつたためと考えられた。

【 0 4 6 2 】

【表14C】

	①プレガバリン原薬150mg	②プレガバリン錠150mg
A	5	1
B	5	2
C	5	2
D	5	3
E	5	3
F	5	1
G	5	2
H	5	2
I	5	2
J	5	3
平均	5.0	2.1

苦み感応試験

【0463】

以上の実験結果から、表14Aに記載の25mg錠、75mg錠、150mg錠は、いずれも、3年間の使用期限までの期間を通じてラクタム体の生成を1.0%以下に保つことができ、3年間の使用期限までの期間を通じて十分な硬度を保つことができ、3年間の使用期限までの期間を通じて十分な溶出性を有し、キャッピング、スティッキング、ラミネーションなどの打錠障害が生じず、粉流れも良く、ロスなく歩留まり良く安定的に製造することができ、各錠剤の質量のバラつきもなく、良好な含量均一性を有することがわかった。

【0464】

しかも、表14Aに記載の25mg錠、75mg錠、150mg錠は、いずれも、分割したり、解碎したりして、非圧縮状態にした後でもラクタム体の生成を1.0%以下に保つことができることが確認できた。

【0465】

また、表14Aに記載の25mg錠、75mg錠、150mg錠は、カプセル剤よりも小さく、しかも、のどに付着しにくく、フィルムコーティングすることができ、割線を入れることで分割も可能であった。

【0466】

さらに、表14Aに記載の25mg錠、75mg錠、150mg錠は、十分に苦みを抑制できていることが確認できた。

【実施例15】

【0467】

口腔内崩壊性の固形製剤の試作

(ステアリン酸カルシウムによる主薬核顆粒の乾式被覆の効果)；

実施例15では、-アミノ酪酸構造を有する化合物及び薬学的に許容可能なその塩と、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物とが接触しないようにするための手段として、主薬顆粒をステアリン酸カルシウムの粉末と混合することにより、主薬顆粒の表面をステアリン酸カルシウムで被覆して主薬の溶出を遅らせ、それによって口腔内で崩壊した後に口の中に苦味が広がるのを抑えられないか試みた。

10

20

30

40

50

【0468】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔H P C - S L (商標) 通常粒子タイプ、ヒドロキシプロピルセルロース〔H P C - S S L (商標) 通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティM R 1 0 0 (商標)、三菱商事フードテック株式会社〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕、サッカリンナトリウム水和物〔A - 2、大和化成株式会社〕、オイドラギットEで〔E V O N I K 社〕、D - マンニトール〔マンニットP (商標)、三菱商事フードテック株式会社〕、D - マンニトール〔ペアリトール2 0 0 S D (商標)、Roquette社〕、軽質無水ケイ酸〔アドソリダー1 0 1 (商標)、フロイント産業株式会社〕、クロスポビドン〔コリドンC L - F、B A S F 社〕、結晶セルロース〔セオラスK G - 8 0 2 (商標)、旭化成株式会社〕、グレープフルーツオイル〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕、スクラロース〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕であった。

【0469】

表15に従って5 0 0 0錠分の量の主薬及び添加剤を用いて7 5 m g のプレガバリンを含有する試作錠剤を作製した。製造方法の概略は、プレガバリンを含有する主薬顆粒、口腔内崩壊性を付与するための賦形顆粒、及び後添加物を混合して、1錠重量が1 9 0 m g となるように打錠した。

【0470】

主薬顆粒の製造は、以下に述べるように、第1工程でプレガバリンを含有する主薬核顆粒1を造粒し、第2工程で核顆粒をステアリン酸カルシウムと混合して主薬核顆粒2を製造し、第3工程で流動層造粒・乾燥・微粒子コーティング装置を用いて、核顆粒2に対してコート液1によるコーティングを行って主薬コート顆粒1を作製し、第4工程で流動層造粒・乾燥・微粒子コーティング装置を用いて、コート顆粒1に対してコート液2によるコーティングを行って主薬顆粒(主薬コート顆粒2)を作製した。

【0471】

ステアリン酸カルシウムによる主薬核顆粒の乾式被覆の効果を検証するために、第2工程において、主薬顆粒と乾式混合するステアリン酸カルシウムの粉末の量を、1錠あたり7.5 m g (試作錠剤S - 1)、1錠あたり0 m g (試作錠剤S - 2)、1錠あたり2.5 m g (試作錠剤S - 3)として、3種類の試作錠剤を作製した。

【0472】

第1工程では、ヒドロキシプロピルセルロース〔H P C - S L〕3 7 . 5 g (1錠処方7 . 5 m g)、及びサッカリンナトリウム水和物〔A - 2〕7 . 5 g (1錠処方1 . 5 m g)を秤取し、3 3 7 . 5 g (1錠処方6 7 . 5 m g)の精製水に溶解して主薬顆粒造粒液を作成した。別途、プレガバリン3 7 5 g (1錠処方7 5 m g)、粉末還元麦芽糖水飴〔アマルティM R 1 0 0〕1 8 . 7 5 g (1錠処方3 . 7 5 m g)、ステアリン酸カルシウム7 . 5 g (1錠処方1 . 5 m g)を混合し、流動層造粒・乾燥・コーティング装置〔F D - M P - 0 1 - S F P〕に投入し、予め造粒用に調製しておいた主薬顆粒造粒液3 8 2 . 5 g を毎分1 2 グラムのスピードで、吸気温度8 0 、排気温度3 0 で、約3 5 分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて8 0 で乾燥し、得られた造粒物を水分計〔M O C - 1 2 0 H、島津製作所製〕を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1 % となるまで乾燥した。その後、メッシュ3 0 (直径0 . 5 m m)のスクリーンで篩過して主薬核顆粒1を作製した。

【0473】

第2工程では、1錠処方0 . 7 5 m g のステアリン酸カルシウムで主薬核顆粒1を乾式に被覆する試作錠剤S - 1については、4 4 6 . 2 5 g (1錠処方8 9 . 2 5 m g)の乾燥・整粒後の主薬核顆粒1、及びステアリン酸カルシウム3 . 7 5 g (1錠処方0 . 7 5 m g)を秤取してポリ袋にて混合し、試作錠剤S - 1用の主薬核顆粒2を製造し、「試作錠剤S - 1用の主薬核顆粒2」とした。

【0474】

なお、ステアリン酸カルシウムで主薬核顆粒1を乾式に被覆しない主薬核顆粒2と、標

10

20

30

40

50

準の半分量のステアリン酸カルシウムで主薬核顆粒1を乾式に被覆した主薬核顆粒2を作製し、夫々、「試作錠剤S-2用の主薬核顆粒2」、「試作錠剤S-3用の主薬核顆粒2」とした。「試作錠剤S-2用の主薬核顆粒2」については、第2工程を行わない主薬核顆粒1をそのまま「試作錠剤S-2用の主薬核顆粒2」として用いた。「試作錠剤S-3用の主薬核顆粒2」については、446.25g(1錠処方89.25mg)の乾燥・整粒後の主薬核顆粒1、及びステアリン酸カルシウム1.25g(1錠処方0.25mg)を秤取してポリ袋にて混合し、試作錠剤S-3用の主薬核顆粒2を製造し、「試作錠剤S-3用の主薬核顆粒2」とした。

【0475】

第3工程では、無水エタノール840g(1錠処方168mg)と精製水105g(1錠処方21mg)を混合後に、アミノアルキルメタクリレートE(オイドラギットE)105g(1錠処方21mg)を溶解し、これにステアリン酸カルシウム9g(1錠処方1.8mg)を分散してコート液1を作製した。

【0476】

次に、試作錠剤S-1用の主薬コート顆粒1の作製のために450gの「試作錠剤S-1用の主薬核顆粒2」を秤取して流動層造粒・乾燥・コーティング装置(FD-MP-01-SFP)に投入し、予め造粒用に調製しておいた1059gのコート液1を毎分8グラムのスピードで、吸気温度60、排気温度30で、約135分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて60で乾燥し、得られた造粒物を水分計(MOC-120H、島津製作所製)を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30(直径0.5mm)のスクリーンで篩過して「試作錠剤S-1用のコート顆粒1」を作製した。

【0477】

「試作錠剤S-2用の主薬コート顆粒1」の作製は、「試作錠剤S-2用の主薬核顆粒2」を用いて、「試作錠剤S-1用の主薬コート顆粒1」の作製と同じ方法で作製した。

「試作錠剤S-3用の主薬コート顆粒1」の作製は、「試作錠剤S-3用の主薬核顆粒2」を用いて、「試作錠剤S-1用の主薬コート顆粒1」の作製と同じ方法で作製した。

【0478】

第4工程では、精製水180g(1錠処方36mg)にD-マンニトール(マンニットP)45g(1錠処方9mg)を秤取して溶解してコート液2を作製した。

次に、試作錠剤S-1用の主薬コート顆粒2(試作錠剤S-1用の主薬顆粒)の作製のために564gの「試作錠剤S-1用のコート顆粒1」(1錠処方112.8mg)を秤取して流動層造粒・乾燥・コーティング装置(FD-MP-01-SFP)に投入し、予め造粒用に調製しておいた225g(1錠処方45mg)のコート液2を毎分6グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、約40分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計(MOC-120H、島津製作所製)を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ22(直径0.7mm)のスクリーンで篩過して試作錠剤S-1用の主薬コート顆粒2(試作錠剤S-1用の主薬顆粒)を作製した。

【0479】

「試作錠剤S-2用の主薬コート顆粒2(試作錠剤S-2用の主薬顆粒)」の作製は、「試作錠剤S-2用の主薬コート顆粒1」を用いて、「試作錠剤S-1用の主薬コート顆粒2(試作錠剤S-1用の主薬顆粒)」の作製と同じ方法で作製した。

「試作錠剤S-3用の主薬コート顆粒2(試作錠剤S-2用の主薬顆粒)」の作製は、「試作錠剤S-3用の主薬コート顆粒1」を用いて、「試作錠剤S-1用の主薬コート顆粒2(試作錠剤S-1用の主薬顆粒)」の作製と同じ方法で作製した。

【0480】

賦形顆粒の製造は、まず、精製水304g(1錠処方7.6mg)にヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL)16g(1錠処方0.4mg)を溶解して、賦形顆粒造粒液を作製した。次いで、D-マンニトール1168g(1錠処方29.2mg)、軽質

10

20

30

40

50

無水ケイ酸 4.4 g (1錠処方 1.1 mg)、クロスボビドン 29.2 g (1錠処方 7.3 mg)をハイスピードミキサー(深江 パウテック アース テクニカ、FS-GS-10J)に投入し、予め造粒用に調製しておいた賦形顆粒造粒液 32.0 gを毎分 32.0 グラムのスピードで投入しながら攪拌造粒した。得られた造粒物を流動層造粒・乾燥・コーティング装置(フロイント産業、FL-O-5)に投入し、80°で乾燥し、得られた造粒物を水分計(MOC-120H、島津製作所製)を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30(直径0.5mm)のスクリーンで篩過して賦形顆粒を作製した。

【0481】

その後、「試作錠剤S-1用の主薬コート顆粒2(試作錠剤S-1用の主薬顆粒)」60.9 g(1錠処方 121.8 mg)、賦形顆粒 19.0 g(1錠処方 38 mg)、並びに、後添加物として結晶セルロース(セオラス KG-802) 14.6.5 g(1錠処方 29.3 mg)、グレープフルーツオイル 0.45 g(1錠処方 0.09 mg)、スクラロース 0.9 g(1錠処方 0.18 mg)及びステアリン酸カルシウム 4.5 g(1錠処方 0.9 mg)をポリ袋にて混合し、1錠あたり 19.0 mgを秤取して、単発打錠機(AUTO TAB-500、市橋精機)を用いて打錠圧 0.5 tで打錠して試作錠剤S-1を得た。

【0482】

試作錠剤S-2については、「試作錠剤S-2用の主薬コート顆粒2(試作錠剤S-2用の主薬顆粒)」60.5.25 g(1錠処方 121.05 mg)を用いたこと以外、試作錠剤S-1の作製と同じ方法で、試作錠剤S-2を作製した。

試作錠剤S-3については、「試作錠剤S-3用の主薬コート顆粒2(試作錠剤S-3用の主薬顆粒)」60.6.5 g(1錠処方 121.3 mg)を用いたこと以外、試作錠剤S-1の作製と同じ方法で、試作錠剤S-3を作製した。

【0483】

試作錠剤S-1、試作錠剤S-2、及び試作錠剤S-3の1錠あたりの組成は表15Aのとおりである。

【表 15 A】

工程	成分 (mg/錠)	75mg錠 S-1	75mg錠 S-2	75mg錠 S-3
造粒	ブレガバリン	75	75	75
	アマルティ MR-100	3.75	3.75	3.75
	ステアリン酸カルシウム	1.5	1.5	1.5
	サッカリンNa水和物	1.5	1.5	1.5
造粒液	HPC	7.5	7.5	7.5
	ステアリン酸カルシウム	0.75	0	0.25
コーティング	オイドラギット EPO	21	21	21
	ステアリン酸Ca	1.8	1.8	1.8
	D-マンニトール	9	9	9
主薬顆粒合計質量		121.8	121.05	121.3
OD顆粒	D-マンニトール	29.2	29.2	29.2
	HPC	0.4	0.4	0.4
	アドソリダー101	1.1	1.1	1.1
	コリドンCL-F	7.3	7.3	7.3
後添加	結晶セルロースKG-802	29.3	29.3	29.3
	香料 (グレープフルーツ)	0.09	0.09	0.09
	スクラロース	0.18	0.18	0.18
	ステアリン酸カルシウム	0.9	0.9	0.9
1錠質量		190.27	189.52	189.77

【0484】

主薬顆粒をステアリン酸カルシウムの粉末と混合することにより、主薬顆粒の表面をステアリン酸カルシウムで被覆して主薬の溶出を遅らせることができたかの検証のため、試作錠剤S-1、試作錠剤S-2、及び試作錠剤S-3の精製水に対する50 rpmでの溶出率を0分(開始前)、1分、2分、3分、4分、5分、10分、15分で測定した。測定結果を図2に示す。図2において、夫々、「ステアリン酸Ca 0.75mg/錠」と記載されている試作錠剤が「試作錠剤S-1」であり、「ステアリン酸Caなし」と記載されている試作錠剤が「試作錠剤S-2」であり、「ステアリン酸Ca 0.25mg/錠」と記載されている試作錠剤が「試作錠剤S-3」である。

【0485】

図2からわかるとおり、ブレガバリンを含有する主薬核顆粒をステアリン酸カルシウムで乾式被覆することにより、ブレガバリンの溶出を遅らせることができた。ただし、15分後のブレガバリンの精製水に対する溶出率はほぼ100%であり、リリカ(商標)カプセル75mgと同様のブレガバリンの薬効が得られると考えられた。

【0486】

リリカ(商標)カプセル75mgの内容物を錠剤化した製剤との溶出性の比較のために、リリカ(商標)カプセル75mgの内容物を打錠圧0.5tでそのまま打錠した試作錠剤(試作錠剤L13994)を作製した。

リリカ(商標)カプセル75mgの内容物を錠剤化した製剤の溶出率も合わせて検証結果を表15Bに示す。表15Bにおいて、夫々、「ステアリン酸Ca 0.75mg/錠」と記載されている試作錠剤が「試作錠剤S-1」であり、「ステアリン酸Caなし」と記載されている試作錠剤が「試作錠剤S-2」であり、「ステアリン酸Ca 0.25mg/錠」と記載されている試作錠剤が「試作錠剤S-3」である。

10

20

30

40

50

g / 錠」と記載されている試作錠剤が「試作錠剤 S - 3」であり、「先発製剤 75 mg 錠」と記載されている試作錠剤が「リリカ(商標)カプセル 75 mg の内容物を錠剤化した製剤」である。

【0487】

【表15B】

【溶出率(%)】

溶出時間	0分	1分	2分	3分	4分	5分	10分	15分
①ステアリン酸Ca なし S-2	0.0	71.2	92.4	96.9	98.9	99.0	99.4	100.2
②ステアリン酸Ca 0.25 mg/錠 S-3	0.0	53.3	82.6	92.5	95.7	97.7	99.4	100.4
③ステアリン酸Ca 0.75 mg/錠 S-1	0.0	36.7	59.6	74.7	82.5	87.7	96.2	97.9
④先発製剤 75mg錠	0.0	63.7	80.9	89.0	93.6	95.8	97.4	97.6

10

20

表15Bわかるとおり、15分後のプレガバリンの精製水に対する溶出率は「リリカ(商標)カプセル 75 mg の内容物を錠剤化した製剤」と同等であり、リリカ(商標)カプセル 75 mg と同様のプレガバリンの薬効が得られると考えられた。

【0488】

次に、プレガバリンを含有する主薬顆粒をステアリン酸カルシウムの粉末と混合することにより、主薬顆粒の表面をステアリン酸カルシウムで被覆して主薬の溶出を遅らせ、それによって口腔内で崩壊した後に口の中に苦味が広がるのを抑えられたか否かの検証のために、3人の被験者にダブルブラインドで、試作錠剤 S - 1、試作錠剤 S - 2、試作錠剤 S - 3、及び「リリカ(商標)カプセル 75 mg の内容物を錠剤化した製剤」の苦味の官能評価を行った。評価は、各試作錠剤を口腔内に1分間保持し、苦味を感じない場合に苦味0と評価し、苦味の程度に応じて、強く苦味を感じる場合に苦味5と評価し、その中間の苦味を苦味1(わずかに苦味を感じる)、苦味2(弱い苦味を感じる)、苦味3(中程度の苦味を感じる)、苦味4(やや強く苦味を感じる)とする6段階で評価した。結果を表15Cに示す。

30

【0489】

【表 15 C】

官能試験	被験者1	被験者2	被験者3	平均値
①ステアリン酸Ca なし S-2	4	5	5	4.67
②ステアリン酸Ca 0.25 mg/錠 S-3	3	3	2	2.67
③ステアリン酸Ca 0.75 mg/錠 S-1	2	1	2	1.67
④先発製剤 75mg錠	4	5	4	4.33

10

20

【0490】

表15Cからわかるとおり、ステアリン酸カルシウムで乾式被覆していない試作錠剤S-2の苦味は平均4.67いうとても強い苦味であり、「リリカ（商標）カプセル75mgの内容物を錠剤化した製剤」とほぼ同程度の苦味であった。

これに対して、1錠あたり0.75mgのステアリン酸カルシウムで主薬核顆粒を乾式被覆した試作錠剤S-1の苦味は1.67というわずかな苦味にとどまった。

また、1錠あたり0.25mgのステアリン酸カルシウムで主薬核顆粒を乾式被覆した試作錠剤S-3の苦味は2.67であったことから、ステアリン酸カルシウムによる主薬核顆粒の苦味抑制効果は、乾式被覆に用いるステアリン酸カルシウムの量に依存することがわかった。1錠あたり0.75mgのステアリン酸カルシウムで乾式被覆した試作錠剤S-1の苦味が最も軽度であり、苦味1（わずかに苦味を感じる）～苦味2（弱い苦味を感じる）程度の弱い苦味に抑制できた。

30

【0491】

以上の結果から、主薬核顆粒表面にステアリン酸カルシウムの疎水性被膜を形成させることで、口腔内で崩壊させている間に顆粒への唾液の浸潤を抑制することで、主成分の溶解を遅延させて苦味を感じにくくできたことがわかった。

【実施例16】

【0492】

口腔内崩壊性の固形製剤の試作

40

（D-マンニトールによる主薬核顆粒のコーティングによる口腔内崩壊性及びマウスフィールの改善効果）；

実施例15の試作錠剤S-1では、-アミノ酪酸構造を有する化合物及び薬学的に許容可能なその塩と、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物とが接觸しないようにするための手段として、ステアリン酸カルシウムによる主薬核顆粒の乾式被覆に加えて、オイドラギットE及びステアリン酸カルシウムを含有するコート液1で被覆し、さらに、D-マンニトールを含有するコート液2で被覆した。

【0493】

オイドラギットEによる被覆は、-アミノ酪酸構造を有する化合物及び薬学的に許容

50

可能なその塩とヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物との接触を遮断する目的に加えて、プレガバリンの苦味をマスクするためである。

同様に、ステアリン酸カルシウムによる主薬核顆粒の乾式被覆は、-アミノ酪酸構造を有する化合物及び薬学的に許容可能なその塩とヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物との接触を遮断する目的、及び、プレガバリンの苦味をマスクする目的をさらに強化するためである。

【0494】

しかしながら、主薬核顆粒をステアリン酸カルシウムによる乾式被覆及びオイドラギットEによる湿式被覆を行つただけの主薬顆粒を用いた試作錠剤を作製したところ、口腔内での崩壊が遅くなり、口に含んだ時に「ザラザラ」「モタモタ」とした不快な口腔内の触感（マウスフィール）が生じることが判った。
10

そこで、試作錠剤S-1では、主薬核顆粒をステアリン酸カルシウムによる乾式被覆及びオイドラギットEによる湿式被覆を行うことに加えて、さらにその外側をD-マンニトールによって被覆している。

【0495】

そこで、実施例16では、主薬核顆粒をステアリン酸カルシウムによる乾式被覆及びオイドラギットEによる湿式被覆を行うことに加えて、さらにその外側をD-マンニトールによって被覆することによって、苦味抑制効果を失うことなく、口腔内崩壊性及び口腔内の触感（マウスフィール）を改善しうるか否かを確認した。

【0496】

用いた添加物は、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC-SL（商標）通常粒子タイプ、ヒドロキシプロピルセルロース〔HPC-SSL（商標）通常粒子タイプ、日本曹達株式会社〕、還元麦芽糖水飴〔アマルティMR100（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、ステアリン酸カルシウム〔太平化学産業株式会社〕、サッカリンナトリウム水和物〔A-2、大和化成株式会社〕、オイドラギットE〔EVONIK社〕、D-マンニトール〔マンニットP（商標）、三菱商事フードテック株式会社〕、D-マンニトール〔ペアリトール200SD（商標）、Roquette社〕、軽質無水ケイ酸〔アドソリダー101（商標）、フロイント産業株式会社〕、クロスポビドン（コリドンCL-F、BASF社）、結晶セルロース〔セオラスKG-802（商標）、旭化成株式会社〕、グレープフルーツオイル〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕、スクラロース〔三栄源エフ・エフ・アイ株式会社〕であった。
20

【0497】

表16Aに従つて500錠分の量の主薬及び添加剤を用いて75mgのプレガバリンを含有する試作錠剤を作製した。製造方法の概略は、実施例15と同様に、試作錠剤S-1について、プレガバリンを含有する主薬顆粒、口腔内崩壊性を付与するための賦形顆粒、及び後添加物を混合して、1錠重量が190mgとなるように打錠した。

【0498】

主薬顆粒の製造は、以下に述べるように、第1工程でプレガバリンを含有する主薬核顆粒1を造粒し、第2工程で核顆粒をステアリン酸カルシウムと混合して主薬核顆粒2を製造し、第3工程で流動層造粒・乾燥・微粒子コーティング装置を用いて、核顆粒2に対してコート液1によるコーティングを行つて主薬コート顆粒1を作製し、第4工程で流動層造粒・乾燥・微粒子コーティング装置を用いて、コート顆粒1に対してコート液2によるコーティングを行つて主薬顆粒（主薬コート顆粒2）を作製した。
40

【0499】

D-マンニトールによる湿式被覆の効果を検証するために、第4工程において、主薬コート顆粒1に対して湿式被覆するD-マンニトールの量を、1錠あたり9mg（試作錠剤S-1）、1錠あたり0mg（試作錠剤T-1）、1錠あたり12mg（試作錠剤T-2）として、3種類の試作錠剤を作製した。

【0500】

第1工程は、実施例15と同じ方法で行った。

10

20

30

40

50

すなわち、第1工程では、ヒドロキシプロピルセルロース（H P C - S L）37.5 g（1錠処方7.5 mg）、及びサッカリンナトリウム水和物（A - 2）7.5 g（1錠処方1.5 mg）を秤取し、337.5 g（1錠処方67.5 mg）の精製水に溶解して主薬顆粒造粒液を作成した。別途、プレガバリン375 g（1錠処方75 mg）、粉末還元麦芽糖水飴（アマルティMR100）18.75 g（1錠処方3.75 mg）、ステアリン酸カルシウム7.5 g（1錠処方1.5 mg）を混合し、流動層造粒・乾燥・コーティング装置（F D - M P - 0 1 - S F P）に投入し、予め造粒用に調製しておいた主薬顆粒造粒液382.5 gを毎分12グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、約35分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計（M O C - 1 2 0 H、島津製作所製）を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30（直径0.5 mm）のスクリーンで篩過して主薬核顆粒1を作製した。
10

【0501】

第2工程も実施例15の試作錠剤S-1の作製と同じ方法で行った。

すなわち、第2工程では、試作錠剤S-1、試作錠剤T-1、及び試作錠剤T-2とともに、1錠処方0.75 mgのステアリン酸カルシウムで主薬核顆粒1を乾式に被覆するために、446.25 g（1錠処方89.25 mg）の乾燥・整粒後の主薬核顆粒1、及びステアリン酸カルシウム3.75 g（1錠処方0.75 mg）を秤取してポリ袋にて混合し、試作錠剤S-1、試作錠剤T-1、及び試作錠剤T-2に共通の主薬核顆粒2を製造した。
20

【0502】

第3工程は、実施例15と同じ方法で行った。

第3工程では、無水エタノール840 g（1錠処方168 mg）と精製水105 g（1錠処方21 mg）を混合後に、アミノアルキルメタクリレートE（オイドラギットE）105 g（1錠処方21 mg）を溶解し、これにステアリン酸カルシウム9 g（1錠処方1.8 mg）を分散してコート液1を作製した。

【0503】

次に、試作錠剤S-1、試作錠剤T-1、及び試作錠剤T-2とともに、450 gの主薬核顆粒2を秤取して流動層造粒・乾燥・コーティング装置（F D - M P - 0 1 - S F P）に投入し、予め造粒用に調製しておいた1059 gのコート液1を毎分8グラムのスピードで、吸気温度60、排気温度30で、約135分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて60で乾燥し、得られた造粒物を水分計（M O C - 1 2 0 H、島津製作所製）を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ30（直径0.5 mm）のスクリーンで篩過して試作錠剤S-1、試作錠剤T-1、及び試作錠剤T-2に共通の「主薬コート顆粒1」を作製した。
30

【0504】

第4工程では、精製水180 g（1錠処方36 mg）にD-マンニトール（マンニットP）45 g（1錠処方9 mg）を秤取して溶解してコート液2を作製した。

次に、試作錠剤S-1用の主薬コート顆粒2（試作錠剤S-1用の主薬顆粒）の作製のために564 gの主薬コート顆粒1（1錠処方112.8 mg）を秤取して流動層造粒・乾燥・コーティング装置（F D - M P - 0 1 - S F P）に投入し、予め造粒用に調製しておいた225 g（1錠処方45 mg）のコート液2を毎分6グラムのスピードで、吸気温度80、排気温度30で、約40分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて80で乾燥し、得られた造粒物を水分計（M O C - 1 2 0 H、島津製作所製）を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が1%となるまで乾燥した。その後、メッシュ22（直径0.7 mm）のスクリーンで篩過して試作錠剤S-1用の主薬コート顆粒2（試作錠剤S-1用の主薬顆粒）を作製した。
40

【0505】

試作錠剤T-1用の主薬コート顆粒2（試作錠剤S-1用の主薬顆粒）は、主薬コート

顆粒 1 をそのまま、試作錠剤 T - 1 用の主薬コート顆粒 2 (試作錠剤 S - 1 用の主薬顆粒) として用いた。

【 0 5 0 6 】

試作錠剤 T - 2 用の主薬コート顆粒 2 (試作錠剤 S - 1 用の主薬顆粒) の作製のために 564 g の主薬コート顆粒 1 (1錠処方 112.8 mg) を秤取して流動層造粒・乾燥・コーティング装置 (F D - M P - 0 1 - S F P) に投入し、予め造粒用に調製しておいた 300 g (1錠処方 45 mg) のコート液 2 を毎分 6 グラムのスピードで、吸気温度 80 、排気温度 30 で、約 53 分間にわたって噴霧しながら造粒した。得られた造粒物をそのまま流動層を用いて 80 で乾燥し、得られた造粒物を水分計 (M O C - 1 2 0 H、島津製作所製) を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が 1 % となるまで乾燥した。その後、メッシュ 22 (直径 0.7 mm) のスクリーンで篩過して試作錠剤 T - 2 用の主薬コート顆粒 2 (試作錠剤 T - 2 用の主薬顆粒) を作製した。 10

【 0 5 0 7 】

賦形顆粒の製造は、実施例 15 と同じ方法で行った。

すなわち、賦形顆粒の製造は、まず、精製水 304 g (1錠処方 7.6 mg) にヒドロキシプロピルセルロース (H P C - S S L) 16 g (1錠処方 0.4 mg) を溶解して、賦形顆粒造粒液を作製した。次いで、D - マンニトール 1168 g (1錠処方 29.2 mg) 、軽質無水ケイ酸 44 g (1錠処方 1.1 mg) 、クロスポビドン 292 g (1錠処方 7.3 mg) をハイスピードミキサー (深江 パウテック アース テクニカ、F S - G S - 1 0 J) に投入し、予め造粒用に調製しておいた賦形顆粒造粒液 320 g を毎分 3 20 グラムのスピードで投入しながら攪拌造粒した。得られた造粒物を流動層造粒・乾燥・コーティング装置 (フロイント産業、F L O - 5) に投入し、80 で乾燥し、得られた造粒物を水分計 (M O C - 1 2 0 H、島津製作所製) を用いて水分含量を測定しながら、水分含量が 1 % となるまで乾燥した。その後、メッシュ 30 (直径 0.5 mm) のスクリーンで篩過して賦形顆粒を作製した。 20

【 0 5 0 8 】

その後、「試作錠剤 S - 1 用の主薬コート顆粒 2 (試作錠剤 S - 1 用の主薬顆粒)」609 g (1錠処方 121.8 mg) 、賦形顆粒 190 g (1錠処方 38 mg) 、並びに、後添加物として結晶セルロース (セオラス K G - 8 0 2) 146.5 g (1錠処方 29.3 mg) 、グレープフルーツオイル 0.45 g (1錠処方 0.09 mg) 、スクラロース 0.9 g (1錠処方 0.18 mg) 及びステアリン酸カルシウム 4.5 g (1錠処方 0.9 mg) をポリ袋にて混合し、1錠あたり 190 mg を秤取して、単発打錠機 (A U T O T A B - 5 0 0、市橋精機) を用いて打錠圧 0.5 t で打錠して試作錠剤 S - 1 を得た。 30

【 0 5 0 9 】

試作錠剤 S - 2 については、「試作錠剤 S - 2 用の主薬コート顆粒 2 (試作錠剤 S - 2 用の主薬顆粒)」564 g (1錠処方 112.8 mg) を用いたこと以外、試作錠剤 S - 1 の作製と同じ方法で、試作錠剤 S - 2 を作製した。

試作錠剤 S - 3 については、「試作錠剤 S - 3 用の主薬コート顆粒 2 (試作錠剤 S - 3 用の主薬顆粒)」624 g (1錠処方 124.8 mg) を用いたこと以外、試作錠剤 S - 1 の作製と同じ方法で、試作錠剤 S - 3 を作製した。 40

【 0 5 1 0 】

試作錠剤 S - 1 、試作錠剤 T - 1 、及び試作錠剤 T - 2 の 1 錠あたりの組成は表 16 A のとおりである。

【表 1 6 A】

工程	成分 (mg/錠)	75mg錠 S-1	75mg錠 T-1	75mg錠 T-2
造粒	プレガバリン	75	75	75
	アマルティ MR-100	3.75	3.75	3.75
	ステアリン酸カルシウム	1.5	1.5	1.5
	サッカリンNa水和物	1.5	1.5	1.5
造粒液	HPC	7.5	7.5	7.5
	ステアリン酸カルシウム	0.75	0.75	0.75
造粒顆粒に乾式で被覆	オイドラギット EPO	21	21	21
コーティング	ステアリン酸Ca	1.8	1.8	1.8
	コートイング② D-マンニトール	9	0	12
	主薬顆粒合計質量	121.8	112.8	124.8
OD顆粒	D-マンニトール	29.2	29.2	29.2
	HPC	0.4	0.4	0.4
	アドソリダー101	1.1	1.1	1.1
	コリドンCL-F	7.3	7.3	7.3
後添加	結晶セルロースKG-802	29.3	29.3	29.3
	香料 (グレープフルーツ)	0.09	0.09	0.09
	スクラロース	0.18	0.18	0.18
	ステアリン酸カルシウム	0.9	0.9	0.9
1錠質量		190.27	181.27	193.27

【0511】

主薬核顆粒をステアリン酸カルシウムによる乾式被覆及びオイドラギット E による湿式被覆を行うことに加えて、さらにその外側を D - マンニトールによって被覆することによって、苦味抑制効果を失うことなく、口腔内崩壊性及び不快な口腔内の触感 (マウスフィール) を改善しうるか否かの確認は、< > の方法によって行った。

また、併せて、3人の被験者にダブルブラインドで苦味評価の官能試験を行った。評価は、各試作錠剤を口腔内に1分間保持し、苦味を感じない場合に苦味0と評価し、苦味の程度に応じて、強く苦味を感じる場合に苦味5と評価し、その中間の苦味を苦味1(わずかに苦味を感じる)、苦味2(弱い苦味を感じる)、苦味3(中程度の苦味を感じる)、苦味4(やや強く苦味を感じる)とする6段階で評価した。結果を表16Bに示す。なお、表16B中の苦味の評価の値は、平均値を示している。

【0512】

10

20

30

40

【表 16 B】

工程	成分 (mg/錠)	T-1	S-1	T-2
造粒	プレガバリン	75	75	75
	アマルティ MR-100	3.75	3.75	3.75
	ステアリン酸カルシウム	1.5	1.5	1.5
造粒液	サッカリンNa水和物	1.5	1.5	1.5
	HPC	7.5	7.5	7.5
造粒顆粒に乾式で被覆	ステアリン酸カルシウム	0.75	0.75	0.75
コーティング	オイドラギット EPO	21	21	21
	ステアリン酸Ca	1.8	1.8	1.8
	コーティング②	0	9	12
硬度 (φ8mm、基石、後添加は最終処方)		97N	65N	64N
口腔内崩壊時間		1分以上	25秒	24秒
苦味の評価 (苦味を感じない: 0 ~ 苦味を感じる (1 = 弱い ~ 5 = 強い) の6段階)		2	2	3

【0513】

表16Bからわかるとおり、D-マンニトールによる主薬コーティング(2)を行わなかった試作錠剤T-1の口腔内崩壊時間は1分以上要したのに対して、1錠あたり9mgのD-マンニトールによる主薬コーティング(2)を行った試作錠剤S-1の口腔内崩壊時間は25秒であったので、D-マンニトールによる主薬コーティング(2)を行うことで、口腔内崩壊性を口腔内崩壊錠として十分な水準に改善できたことを確認できた。

これに対して、主薬コーティング(2)の量を1錠あたり12mgのD-マンニトールに増量した場合の口腔内崩壊時間は24秒であったことから、主薬コーティング(2)におけるD-マンニトールの量は1錠あたり9mgで十分であり、12mgに増量しても、口腔内崩壊性の改善はわずかであることがわかった。

口腔内崩壊性の改善とともに、口に含んだ時に「ザラザラ」「モタモタ」とした不快な口腔内の触感(マウスフィール)も低減したことを確認できた。

苦味の評価については、試作錠剤S-1と試作錠剤T-1ともに苦味2(弱い苦味を感じる)であったことから、主薬コーティング(2)の有無は、試作錠剤の苦味に影響しないことがわかった。

これに対して、主薬コーティング(2)の量を1錠あたり12mgのD-マンニトールに増量した試作錠剤T-2の苦味は、苦味3(中程度の苦味を感じる)であったことから、主薬コーティング(2)におけるD-マンニトールの量を1錠あたり12mgに増量すると、苦味は若干増加することがわかった。

【0514】

さらに、口に含んだ時の「ザラザラ」「モタモタ」とした不快な口腔内の触感(マウスフィール)について、客観的なデータを得るために、試作錠剤T-1について、ステアリン酸カルシウムによる乾式被覆後の主薬核顆粒2、オイドラギットEによるコーティング(1)を行った後の主薬コート顆粒1、及びD-マンニトールによるコーティング(2)を行った後の主薬コート顆粒2の夫々について、走査電子顕微鏡写真を撮影した(図3)。図3において、「造粒後」はステアリン酸カルシウムによる乾式被覆後の主薬核顆粒2を意味し、「オイドラコート後」は、オイドラギットEによるコーティング(1)を行った後の主薬コート顆粒1を意味し、「D-マンニトールコート後」は、D-マンニトールによるコーティング(2)を行った後の主薬コート顆粒2を意味する。

【0515】

図3からわかるとおり、オイドラギットEによるコーティング(1)を行った後の主薬核顆粒2は、ステアリン酸カルシウムによる乾式被覆後の主薬核顆粒2と比較して、表面が平滑化していた。そして、D-マンニトールによるコーティング(2)を行った後の主

薬コート顆粒 2 は、オイドラギット E によるコーティング (1) を行った後の主薬核顆粒 2 と比較して表面の凹凸が増えている。D - マンニトールをコートすることで表面の凹凸が増え、錠剤化した際に間隙から唾液が浸潤しやすくなり、速やかに崩壊して、口に含んだ時の「ザラザラ」「モタモタ」とした不快な口腔内の触感 (マウスフィール) が改善されることが裏付けられた。

【0516】

以上の結果から、主薬核顆粒をステアリン酸カルシウムによる乾式被覆及びオイドラギット E による湿式被覆を行うことに加えて、さらにその外側を D - マンニトールによって被覆することによって、苦味抑制効果を失うことなく、口腔内崩壊性を改善しうることがわかった。また、D - マンニトールの量は 1錠あたり 9 mg が、口腔内崩壊性の改善と苦味抑制の両立に適した量であることがわかった。

10

【実施例 17】

【0517】

口腔内崩壊性の固形製剤の保存安定性の確認

試作錠剤 S - 1 の打錠用顆粒の保存安定性を 60 (ガラス瓶密栓) で保存した場合の 1週間後及び 2週間後のラクタム体の量を評価し、これをプレガバリンと結晶セルロース (1:1) の配合試験結果、プレガバリンと軽質無水ケイ酸 (1:0.1) の配合試験結果、プレガバリンとクロスボビドン (1:1) の配合試験結果と対比した。結果を表 17 に示す。

【0518】

【表 17】

20

検体	ラクタム体 (%)		
	開始時	60°C (ガラス瓶密栓)	
		1週後	2週後
配合変化	主成分+結晶セルロース (1:1)	0.001	0.048
	主成分+軽質無水ケイ酸 (1:0.1)	0.007	1.640
	主成分+クロスボビドン (1:1)	0.001	0.061
打錠用顆粒 (最終処方: 上記成分含有)		0.006	0.035
			0.067

30

【0519】

表 17 からわかるとおり、試作錠剤 S - 1 は、プレガバリンを含有する固形製剤において経時的にラクタム体の生成を促進して保存安定性を損なう結晶セルロース (KG - 802)、軽質無水ケイ酸 (アドソリダー 101)、及びクロスボビドン (コリドン CL - F) を含有しているにも拘らず、これらの添加物とプレガバリンとの接触が遮断されているために、ラクタム体の生成は低い水準にとどまった。

特に、軽質無水ケイ酸を加えた場合に、60 (ガラス瓶密栓) で 2 週間保存した後のラクタム体の量が 1.640 % であったのに対して、試作錠剤 S - 1 でが、0.067 % にとどまることは驚くべき経時的保存安定性の改善効果であった。

40

【実施例 18】

【0520】

試作錠剤 S - 1 の経時的保存安定性を確認するために、試作錠剤 S - 1、リリカ (商標) OD錠 25 mg、リリカ (商標) OD錠 75 mg、及びリリカ (商標) OD錠 150 mg を、アルミ袋に密封して、40 75 % 相対湿度の加速条件で保存し、経時的なラクタム体の生成を測定した。結果を図 4 に示す。図 4 において、先発品 25 mg 錠はリリカ (商標) OD錠 25 mg を意味し、先発品 75 mg 錠はリリカ (商標) OD錠 75 mg を意味し、先発品 150 mg 錠はリリカ (商標) OD錠 150 mg を意味する。図 4 において

50

、試作品 75 mg 錠は、試作錠剤 S - 1 を意味する。

【0521】

図4からわかるとおり、40 75%相対湿度の加速条件で1か月間保存した後のラクタム体の量は約0.02%にとどまり、6か月間保存した後のラクタム体の推定量は0.12%程度と考えられるため、余裕をもって、安全性の閾値である0.2%以下の条件をクリアできた。

【実施例19】

【0522】

試作錠剤 S - 1 の経時的保存安定性を確認するために、試作錠剤 S - 1 をアルミ袋に密封して、40 75%相対湿度の加速条件で保存し、保存開始する前、0.5月保存後、及び保存1月後の精製水に対する溶出率を測定した。試験条件は、パドル法、50回転で行った。結果を図5に示す。値は、3ベッセルの平均値を示す。図5において、先発OD 75 mg はリリカ(商標)OD錠75 mgを意味する。また、図5において、先発OD 75 mg 以外の線は、試作錠剤 S - 1 を意味する。「先発OD 75 mg 開始時」は、対照群として、加速条件で保存していないリリカ(商標)OD錠75 mgの溶出率を測定したものである。「開始時」、「4075-0.5M」、「4075-1M」は、夫々、試作錠剤 S - 1 をアルミ袋に密封して、40 75%相対湿度の加速条件で、保存開始する前、0.5月保存後、及び1月保存後の溶出率を測定したものである。

【0523】

図5からわかるとおり、40 75%相対湿度の加速条件で1箇月保存した後も、溶出遅延は全く認められない良好な保存安定性を示した。

【実施例20】

【0524】

上記の結果から、主成分の苦味はオイドラギットEによりマスキングされているが、口腔内で100%抑制されてはいないことがわかった。そこで、プレガバリンの苦味を軽減する香料を種々検討した結果、微量の柑橘系の香料を添加することにより、プレガバリンの苦味が主観的に軽減して感じられるのみならず、さわやかな服用感を得られることを見出した。中でも、グレープフルーツ香料とレモン香料とオレンジ香料がプレガバリンの苦味を軽減するとともにさわやかな服用感をもたらした。特に、グレープフルーツ香料もつとも良好なプレガバリンの苦味軽減作用及び爽快な服用感を有していた。

【0525】

実施例のまとめ：

以上のとおり、-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する本願の医薬製剤は、セルロース系添加物を添加して打錠することによって、経時的にラクタム体が増加することがわかった。

【0526】

ただし、HPC及びL-HPCは、経時的に生じるラクタム体の生成がごく僅かであるため、-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する医薬製剤へ添加することを許容することができた。

【0527】

したがって、ヒドロキシプロピル置換セルロース以外のセルロース系添加物を添加しないことにより、打錠による経時的なラクタム体の生成を生じない保存安定な圧縮固形製剤を製造しうることがわかった。

【0528】

また、本願の-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する医薬製剤は、化デンプン、白糖、アラビアゴム、ゼラチン、及びD-ソルビトールのいずれも含有しないことにより、使用期限を通じて20N以上の錠剤硬度を維持できることがわかった。

【0529】

また、本願の-アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する医薬製

10

20

30

40

50

剤は、マンニトール、還元麦芽糖水飴、マルチトールなどの糖アルコール、ヒドロキシプロピルスターチ、又はデンブングリコール酸ナトリウムを含有することにより、打錠後の経時的なラクタム体の生成を顕著に抑制できることがわかった。

【0530】

また、本願の - アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する医薬製剤は、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン等とアルミシートを圧着して得られる気密状態のブリスター包装中に保存することによって、打錠後の経時的なラクタム体の生成が抑制されることがわかった。

【0531】

また、本願の - アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する医薬製剤は、適切な量のデンブングリコール酸ナトリウムを含有することにより、錠剤硬度を維持し、かつ、打錠後の経時的なラクタム体の生成を防止しつつ、良好な溶出性を有することがわかった。

10

【0532】

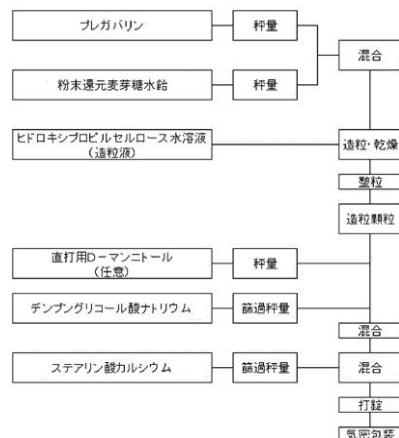
また、本願の - アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する医薬製剤は、圧縮前の粉体が良好な流動性を有し、良好な含量均一性を有し、キャッピング、スティッキング、ラミネーションなどの打錠障害を生じることもなく、各錠剤の質量のバラつきもなく、かつ、ロスなく歩留まり良く安定的に生産しうることがわかった。

【0533】

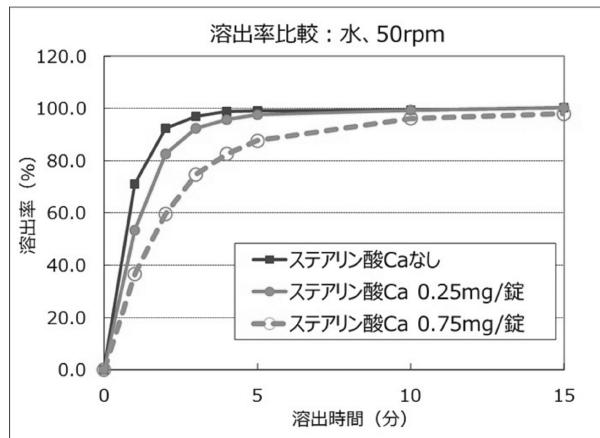
また、本願の - アミノ酪酸誘導体または薬学的に許容可能なその塩を含有する医薬製剤は、プレガバリンの苦みをマスクできることがわかった。

20

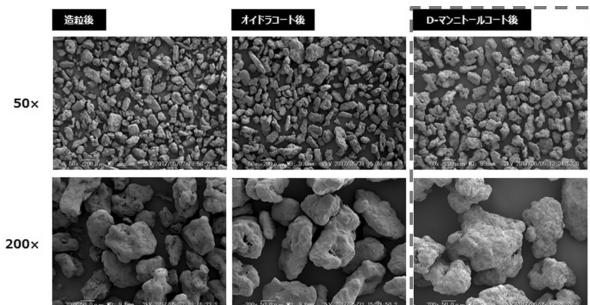
【図1】



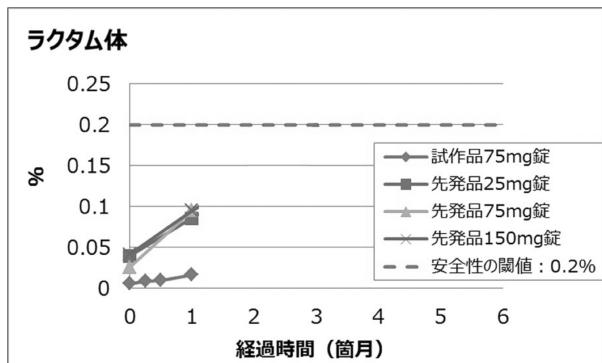
【図2】



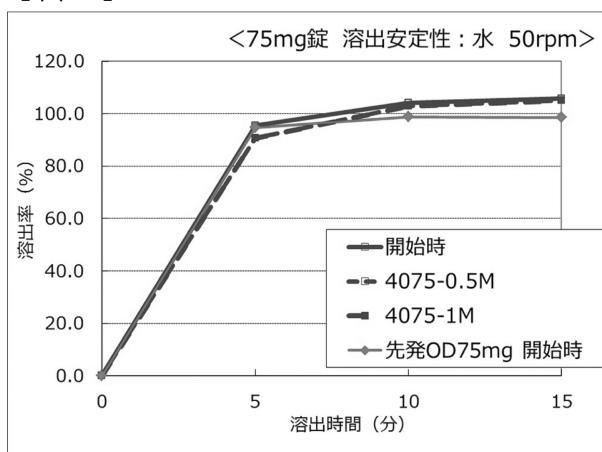
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/195	(2006.01)
A 6 1 K	9/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	9/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
		A 6 1 P 25/04
		A 6 1 K 31/195
		A 6 1 K 9/28
		A 6 1 K 47/02
		A 6 1 K 47/32
		A 6 1 K 47/42
		A 6 1 K 47/36
		A 6 1 K 9/26
		A 6 1 K 47/10
		A 6 1 P 25/00

(72)発明者 土屋雅彦

山形県天童市清池東二丁目3番1号 日新製薬株式会社本社工場内

(72)発明者 池田絵理

山形県天童市清池東二丁目3番1号 日新製薬株式会社本社工場内

(72)発明者 大橋真生

山形県天童市清池東二丁目3番1号 日新製薬株式会社本社工場内

審査官 渡邊 潤也

(56)参考文献	特開2000-034227 (JP, A)
	特開2003-055211 (JP, A)
	特開2004-043506 (JP, A)
	特開2000-034226 (JP, A)
	特表2009-514847 (JP, A)
	特表2014-521639 (JP, A)
	特表2003-504324 (JP, A)
	国際公開第2015/007890 (WO, A1)
	国際公開第2015/114656 (WO, A2)
	国際公開第2014/114655 (WO, A1)
	欧州特許出願公開第2343055 (EP, A1)
	特開2011-173881 (JP, A)
	特表2008-528494 (JP, A)
	特表2013-535477 (JP, A)
	特表2010-524991 (JP, A)
	特表2002-522375 (JP, A)
	国際公開第2011/107812 (WO, A2)
	特表2011-504491 (JP, A)
	中国特許出願公開第108478537 (CN, A)
	中国特許出願公開第103385870 (CN, A)
	中国特許出願公開第104906064 (CN, A)
	International Journal of Drug Delivery, 2013年, 5(1), p.56-62

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	3 1 / 0 0
A 6 1 K	4 7 / 0 0
A 6 1 K	9 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)