

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6325148号  
(P6325148)

(45) 発行日 平成30年5月16日 (2018.5.16)

(24) 登録日 平成30年4月20日 (2018.4.20)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/4458 (2006.01)	A 6 1 K 31/4458
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 5 外国語出願 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-91305 (P2017-91305)	(73) 特許権者	513238202
(22) 出願日	平成29年5月1日 (2017.5.1)		アイアンショア ファーマシューティカル
(62) 分割の表示	特願2016-58474 (P2016-58474)		ズ アンド ディベロップメント, イン
原出願日	平成24年3月23日 (2012.3.23)		コーポレイテッド
(65) 公開番号	特開2017-128614 (P2017-128614A)		イギリス領 ケイマン諸島 ケイワイ1-
(43) 公開日	平成29年7月27日 (2017.7.27)		9006, カマナ ベイ, マーケット
審査請求日	平成29年5月1日 (2017.5.1)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	61/591, 129		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成24年1月26日 (2012.1.26)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	61/466, 684	(74) 代理人	100181674
(32) 優先日	平成23年3月23日 (2011.3.23)		弁理士 飯田 貴敏
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 注意欠陥障害の処置のための方法および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

中枢神経系刺激薬の投与に応答性の障害または状態を有する被験体の状態を処置するための、単回遅延放出投薬量で経口投与するための薬学的組成物であって、該組成物は、

治療量のメチルフェニデートまたはその薬学的な塩と少なくとも1種類の薬学的に許容され得る賦形剤とを含むコア；

該コアをコーティングしている持続放出層；および

該持続放出層をコーティングしている遅延放出層を含む、

ここで、該持続放出層は、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セバシン酸ジブチルおよびステアリン酸マグネシウムを含み、そしてここで、該遅延放出層は、メタクリル酸コポリマーB型、セバシン酸ジブチル、モノ-およびジ-グリセリドを含む

薬学的組成物。

【請求項2】

請求項1に記載の薬学的組成物であって、ここで、前記持続放出層が、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セバシン酸ジブチルおよびステアリン酸マグネシウムからなり、そして前記遅延放出層が、メタクリル酸コポリマーB型、モノ-およびジ-グリセリド、セバシン酸ジブチルおよびポリソルベート80からなり、ここで、ステアリン酸マグネシウムが、該組成物の合計の5.39重量%で存在する、薬学的組成物。

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の薬学的組成物であって、ここで、前記持続放出層が、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セバシン酸ジブチルおよびステアリン酸マグネシウムからなり、そして前記遅延放出層が、メタクリル酸コポリマー B 型、モノ - およびジ - グリセリド、セバシン酸ジブチルおよびポリソルベート 80 からなり、ここで、ステアリン酸マグネシウムが、該組成物の合計の 6.25 重量% で存在する、薬学的組成物。

## 【請求項 4】

請求項 2 に記載の薬学的組成物であって、該組成物は、

13.54% のメチルフェニデート、48.00% の微晶質セルロースからなるコア、7.56% のエチルセルロース、1.89% のヒドロキシプロピルセルロース、0.55% のセバシン酸ジブチルおよび 5.39% のステアリン酸マグネシウムからなる持続放出層、および

18.60% のメタクリル酸コポリマー B 型、1.87% のモノ - およびジ - グリセリド、1.87% のセバシン酸ジブチルおよび 0.74% のポリソルベート 80 からなる遅延放出層からなり、

ここで、該パーセンテージが該組成物全体の重量% である、薬学的組成物。

## 【請求項 5】

請求項 3 に記載の薬学的組成物であって、該組成物は、

15.28% のメチルフェニデート、54.16% の微晶質セルロースからなるコア、5.78% のエチルセルロース、1.45% のヒドロキシプロピルセルロース、0.42% のセバシン酸ジブチルおよび 6.25% のステアリン酸マグネシウムからなる持続放出層、および

13.43% のメタクリル酸コポリマー B 型、1.35% のモノ - およびジ - グリセリド、1.35% のセバシン酸ジブチルおよび 0.53% のポリソルベート 80 からなる遅延放出層からなり、

ここで、該パーセンテージが該組成物全体の重量% である、薬学的組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願への相互参照

本願は、2012年1月26日に提出された米国仮特許出願第61/591,129号、2011年11月18日に提出された米国仮特許出願第61/561,763号、および2011年3月23日に提出された米国仮特許出願第61/466,684号への優先権の利益を主張し、これらの米国仮特許出願の内容は、その全体があらゆる目的のために本明細書中に参考として援用される。

## 【背景技術】

## 【0002】

発明の背景

注意障害 - 過活動性障害 (ADHD) は、衝動性、過活動性および/または不注意などの症状を特徴とする発達障害である。過活動性は ADHD を有する小児によく見られるが、成人期には消失する傾向がある。しかしながら、ADHD を有する小児の過半数は生涯にわたって、ある程度の注意欠陥症状を有し続ける。

## 【0003】

刺激薬投薬法が ADHD のための薬理的処置として広く使用されている。刺激薬は、短期間では、適切に選択された患者において安全であることがわかっており、5年間にわたる処置において耐容性は良好なようである。現在、米国において ADHD または ADD

10

20

30

40

50

の処置における使用に承認されている有効な医薬品 ( active pharmaceutical agent ) は、主に、ドパミンまたはノルエピネフリン神経経路の作用因子である。承認されている薬剤としては、アンフェタミンおよびメチルフェニデート、デキストロアンフェタミンプロドラッグ、リスデキサアンフェタミンジメシラートならびにアトモキセチン ( atomoxetine ) の塩および異性体が挙げられる。

【 0 0 0 4 】

A D H D および他の C N S 刺激薬応答性の状態の処置の課題の 1 つは、患者において 1 日中、特に、学校または仕事のために認知能力および集中力が必要とされる午前中の時間帯、ならびに多くの場合で学生が宿題をする夕方または晩に有効濃度を送達し、維持することである。初期の製剤は、即放製剤の毎日 2 回の投与に依存するものであり、コンプライアンスに問題が生じていた。種々の長期作用性製剤が開発され、臨床試験で 8 ~ 1 4 時間有効であることが示されたものが現在、利用可能となっている ( 非特許文献 1 ) 。

10

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 5 】

【 非特許文献 1 】 Brams R , Current Medical Research and Opinion , 第 2 6 巻 第 8 号 , 1 8 0 9 ~ 1 8 2 5 頁 , 2 0 1 0 年 8 月

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

20

概要

本開示の組成物および方法により、中枢神経系刺激薬に応答性の疾患または状態を処置するための新規な製剤および方法を提供する。かかる状態としては、限定されないが、注意欠陥障害、注意欠陥過活動性障害、ナルコレプシー、日中の過剰な眠気、大鬱病性障害、双極性鬱病、統合失調症の陰性症状、慢性疲労、化学療法に関連する疲労または無茶食い障害が挙げられる。該組成物および方法は、かかる処置を必要とする成人、小児および青年集団の処置に有効である。

【 0 0 0 7 】

本開示の組成物および方法により、単回用量が典型的には晩の就寝前に、あるいは 1 日のうちで長時間睡眠するいつ何時でも摂取され得、該薬物の放出が一例において 4 ~ 1 2 時間遅延され、次いで、制御された様式または持続の様式で放出されるという簡便な投与方法を提供する。一部の特定の実施形態では、該組成物は、ビーズまたはミニ錠剤などのコーティングされた粒子を含む水溶性カプセル剤である。このような粒子は、薬物含有コア上が外側の遅延放出コーティングと内側の持続放出コーティングでコーティングされている。遅延放出により、被験体は睡眠することが可能であり、該組成物の外側層が溶解して持続放出層がその完全性の一部を失い始めるにつれて、該薬物がゆっくり放出され始める。これにより、患者が通常どおりに目覚めて 1 日の準備をする場合であっても、低い治療レベルの薬物が該患者の血清中にもたらされる。この緩慢放出後、該薬物放出速度は約 8 ~ 1 0 時間以上の期間にわたって増大し、典型的には 1 日のうちの活動時間中、治療量をもたらされ続ける。したがって、本明細書に開示の組成物および方法により、睡眠前に簡便に摂取され、かつ被験体が普通に目覚めたときから 1 日のうちの生産的時間中ずっと治療効果をもたらす単回用量が得られる。

30

40

【 0 0 0 8 】

本発明の組成物は 1 日 1 回の投薬量で有効であると記載しているが、必要に応じて医師の指示で、さらなる用量を投与してもよいことを理解されたい。本明細書における記載は、主として、午後 9 時前後から真夜中頃に就寝し、例えば 6 ~ 9 時間眠る典型的なスケジュールを有する人の処置に関するものである。しかしながら、該組成物および方法の使用および有効性はかかるスケジュールに限定されず、異なる日常スケジュール、例えば、夜勤者、または睡眠パターンがより長い、より短い、もしくはより変動性の人での使用にも採用され得ることを理解されたい。

50

## 【0009】

一部の特定の実施形態では、本明細書に開示の組成物としては、限定されないが、錠剤、ミニ錠剤またはビーズ（水溶性カプセルに内包）が挙げられる。ミニ錠剤またはビーズは、薬物含有コアまたは薬物コーティング不活性ビーズコアを含むものであり得、ここで、該薬物コアまたは薬物層にはまた、任意選択の崩壊剤、オスマジエント（osmagent）または細孔形成剤も含有させてもよい。一部の特定の実施形態では、該崩壊剤は超崩壊剤であり得る。一部の特定の実施形態では、該薬物層またはコアは、持続放出層によって被包されており、該層は、水分吸収と薬物放出の速度を制御する水不溶性で水透過性のポリマー層を含むものであり得る。外側の遅延放出層は持続放出層上にコーティングされる。該遅延放出層に溶解度がpH依存性である（or）可塑剤を含有させてもよい。したがって、遅延放出層は、5.0より低いpHの水溶液には不溶性であり、回腸（ilium）または結腸内のより高いpHでは可溶性であるpH依存性の層であってもよく、pH非依存性の層であってもよい。一部の特定の実施形態では、外側のpH依存性の層は、回腸または結腸内のより高いpHにおいて溶解するものである。次いで、持続放出層が完全性を失うにつれて、該持続放出層が断裂し、該コア内に残存している薬物を放出する。

10

## 【0010】

活性成分としては、ADDおよびADHDまたはドパミンもしくはノルエピネフリン神経経路と関連している他の状態の処置に有効な中枢神経系刺激薬が挙げられる。該活性成分としては、限定されないが、アンフェタミンおよびアンフェタミン塩、例えば、デキストロアンフェタミンの塩、ならびにメチルフェニデートおよびその活性塩の活性異性体が挙げられ、これらはすべて、ラセミ混合物として使用してもよく、純粋な異性体（d-トレオメチルフェニデートなど）として使用してもよい。また、本開示の組成物は、中枢神経系刺激薬の1種類以上のプロドラッグ、例えば限定されないが、例えば、1-リジン-d-アンフェタミンなどを含むアミノ酸コンジュゲート型活性成分を挙げることができる。

20

## 【0011】

したがって、一部の特定の実施形態では、本開示の組成物および方法は、治療量の中枢神経系刺激薬、少なくとも1種類の薬学的に許容され得る賦形剤および必要に応じて崩壊剤、オスマジエントまたは細孔形成剤を含むコア；該コアをコーティングしている持続放出層；ならびに該持続放出層を被包している遅延放出層を含む固形経口薬学的組成物であって、該組成物を擬似胃内環境（simulated gastric environment）に置いたとき、該持続放出層と遅延放出層の組合せにより3~8、10あるいはさらに12~13時間の遅延をもたらす、この間に放出される中枢神経系刺激薬が10%以下である固形経口薬学的組成物として記載され得る。擬似胃内環境という用語は、本明細書において、当該技術分野で理解されているその通常の意味を表すために用いていることを意図し、低pH（例えば1~5）水性環境の後、約2時間までの期間の後、浸漬を伴うより高いpHの水性環境（例えば、pH6.8など）、あるいは低pHの後、約6の中間pHが続く3ステージ環境（該環境は約37.0に維持される）を意図していると広い意味で理解されたい。あるいはまた、一部の特定の実施形態では、擬似胃内環境は、該組成物が0.1N HCl（pH1.1, v）の700mlの水溶液中に2時間まで、続いて、pH6.0のリン酸ナトリウムバッファー中に2~6時間；続いて、pH7.2のリン酸ナトリウムバッファー中に6~20時間（NaOHを添加してpHを7.2に調整）に置かれ、攪拌を伴うUSP Apparatus I（Baskets）であるとして記載される。

30

40

## 【0012】

本明細書に開示の固形経口薬学的組成物はいずれも、コーティングされたビーズの形態であってもよく、錠剤またはミニ錠剤形態に圧縮されたものであってもよい。該ビーズまたはミニ錠剤は、次いで、投与のための水溶性ゼラチンカプセル剤に、または液剤もしくはゲル状態濁剤に単回投与量で分配され得る。

## 【0013】

50

また、本開示の組成物および方法の一態様は、治療量の中枢神経系刺激薬および少なくとも1種類の薬学的に許容され得る賦形剤を含むコアと（ここで、該コアには崩壊剤、オスマジェントまたは細孔形成剤が実質的に含有されていない）；該コアをコーティングしている持続放出層と；該持続放出層を被包している遅延放出層とを含む固形経口薬学的組成物であって、該組成物を擬似胃内環境に置いたとき、該持続放出層と遅延放出層の組合せにより3～12時間の遅延をもたらす、この間に放出される中枢神経系刺激薬が10%以下である固形経口薬学的組成物として記載され得る。

【0014】

本開示の固形経口薬学的組成物は、該剤形のインビトロ溶出速度が、該組成物が0.1 N HCl (pH 1.1, v) の700 ml の水溶液中に2時間まで、続いて、pH 6.0 のリン酸ナトリウムバッファー中に2～6時間；続いて、pH 7.2 のリン酸ナトリウムバッファー中に6～20時間 (NaOHを添加してpHを7.2に調整)、37 ± 0.5 で置かれ、攪拌を伴うUSP Apparatus I (Baskets) によって測定した場合、8時間後に放出される薬物が0～約20%であり、10時間後に約2～約30%の放出であり、12時間後に約10～約65%の放出であり、15時間後に45%～95%の放出であり、各時間あたりに放出される活性成分の量が20%放出～65%放出の間の期間から増大する製剤として記載され得る。また、本開示の組成物および方法は、該剤形のインビトロ溶出速度が、該組成物が0.1 N HCl (pH 1.1, v) の700 ml の水溶液中に2時間まで、続いて、pH 6.0 のリン酸ナトリウムバッファー中に2～6時間；続いて、pH 7.2 のリン酸ナトリウムバッファー中に6～20時間 (NaOHを添加してpHを7.2に調整)、37 ± 0.5 で置かれ、攪拌を伴うUSP Apparatus I (Baskets) によって測定した場合、6時間後に放出される薬物が0～約10%であり、10時間後に約15～約28%の放出であり、12時間後に約40～約60%の放出であり、15時間後に約80%～約95%の放出であり、各時間あたりに放出される活性成分の量が20%放出～65%放出の間の期間から増大する固形経口薬学的組成物として、あるいは該組成物が0.1 N HCl (pH 1.1) の700 ml の水溶液中に2時間まで、続いて、pH 6.0 のリン酸ナトリウムバッファー中に2～6時間；続いて、pH 7.2 のリン酸ナトリウムバッファー中に6～20時間 (NaOHを添加してpHを7.2に調整)、37 ± 0.5 で置かれ、攪拌を伴うUSP Apparatus I (Baskets) によって測定した場合、該組成物をヒトに投与したとき6時間以内に放出される薬物が約10%以下であり、12時間以内に放出される薬物が約50%以下であり、投与後の時間に対する血漿濃度のプロットが投与後12～20時間の間に単一の最大値を示すものとして記載される固形経口薬学的組成物として記載され得る。

【0015】

また、本開示の固形経口薬学的組成物は、一部の特定の実施形態では実質的に球形のビーズである複数のコアペレットを含むものであってもよい。該コアは、本質的に中枢神経系刺激薬と1種類以上の賦形剤とからなるものであってもよく、または、該コアは、本質的に該刺激薬と、不活性なノンパレル (non-pareil) ビーズ上にコーティングされた1種類以上の賦形剤とからなるものであってもよい。このコアは、次いで2つ以上の放出制御層でコーティングされ、薬物送達のための粒子集団が作製される。しかしながら、より一貫性のあるコーティングおよび該粒子集団からの活性成分の再現可能な放出プロフィールを得るために、可能な程度まで平滑な球形のコアを提供することが好都合であることは、本開示の組成物および方法の一態様である。

【0016】

また、本開示の固形経口薬学的組成物は、一般的にドパミンまたはノルエピネフリン神経経路に影響を及ぼす化学実体と定義され得る中枢神経系刺激薬を含む。好ましい薬学的活性成分としては、限定されないが、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、アンフェタミンおよびアンフェタミン塩（例えば、デキストロアンフェタミン塩）の活性異性体、メチルフェニデートおよびその活性塩、またはその組合せを含み、これらはすべて、

ラセミ混合物、または純粋な異性体（*d*-トレオメチルフェニデートなど）、あるいはその任意のプロドラッグまたは医薬品の塩（*pharmaceutical salt*）もしくは混合型の医薬品の塩として、単独または組み合わせて使用してもよい。また、本開示の組成物は、プロドラッグ、例えば限定されないが、アミノ酸をコンジュゲートした活性成分（*l*-リジン-*d*-アンフェタミンなど）を含むものであってもよい。該薬学的組成物のコアにおける好適な賦形剤としては、ポリビニルピロリドン（*pyrrolidone*）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、スクロース、微晶質セルロースまたはその任意の組合せが挙げられ得る。

【0017】

本開示の組成物の一態様は、遅延放出層が、5.5より低いpHの水性媒体に不溶性であるpH依存性のポリマーまたはコポリマーを含むものであり得ることである。かかる遅延放出層としては、限定されないが、酢酸フタル酸セルロース、セルロースアセテートトリマレレート（*trimaleate*）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、アクリルポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、シェラック、メタクリル酸コポリマー、オイドラギットL30D、オイドラギットL100、オイドラギットFS30D、オイドラギットS100またはその任意の組合せが挙げられ得る。また、該遅延放出層に可塑剤も含めてもよく、あるいは一部の特定の実施形態では、該遅延放出層はメタクリル酸コポリマーB型、モノ-およびジグリセリド、セバシン酸ジブチルおよびポリソルベート80を含むものであり得る。

【0018】

本開示の固形経口薬学的組成物の一部の特定の実施形態では、持続放出層は水不溶性で水透過性のポリマーを含むものであり、さらに水溶性ポリマーが含まれていてもよい。一部の特定の実施形態では、該持続放出層は、限定されないが、セルロースエーテル誘導体、アクリル樹脂、第四アンモニウム基を有するアクリル酸およびメタクリル酸のエステルのコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのコポリマーまたはその任意の組合せを含むものであり、あるいは、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セバシン酸ジブチルおよびステアリン酸マグネシウムを含むものであってもよい。

【0019】

一部の特定の実施形態（*emodiment*）では、コアに崩壊剤を含めてもよく、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルファー化デンプン、変性デンプン、甘味料、クレイ、ベントナイト、微晶質セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、セルロースポリアクリン（*polyacrilin*）カリウム、アルギネート、デンプングリコール酸ナトリウム、ガム、寒天、グアール、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、トラガカント、クロスボビドンまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含めてもよい。また、該組成物に崩壊剤、オスマジェントまたは細孔形成剤を含めてもよく、これらは、塩、酸、塩基、キレート剤、塩化ナトリウム、塩化リチウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、硫酸リチウム、ポリオール、マンニトール、スルファトール（*sulfatol*）、キシリトール、炭水化物、カーボネート、ピカーボネート、電解質、塩化カリウム、亜硫酸ナトリウム、重炭酸カルシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、乳酸カルシウム、*d*-マンニトール、尿素、酒石酸、ラフィノース、スクロース、*-d*-ラクトース-水和物、グルコース、*-*ヒドロキシ酸、クエン酸、アスコルビン酸、またはその任意の組合せであり得る。本開示のさらなる態様は、本開示の製剤が、カプサイシノイドまたはラウリル硫酸ナトリウムなどの鼻刺激物であり得る乱用抑止剤を含むものであり得ることである。

【0020】

一部の特定の実施形態では、任意選択の崩壊剤、オスマジェントまたは細孔形成剤は重量基準でコアの0~約75%を構成する。また、該組成物は、コアと持続放出層の間に配置される膨潤性層またはシール層を含むものであり得る。該膨潤性層は、超崩壊剤、浸透圧剤またはその組合せを含むものであり得、一部の特定の実施形態では、親水性ポリマー

10

20

30

40

50

(ポリエチレンオキシドなど)および結合剤を含むものであり、さらに、該膨潤性層と該持続放出層の間に薬物含有層を含んでいてもよく、該膨潤性層と該薬物含有層の間にシール部を含んでいてもよい。

#### 【0021】

一部の特定の実施形態では、本開示の組成物および方法は、本開示の固形経口薬学的組成物を経口投与する工程を含む、中枢神経系刺激薬の投与に反応性の障害または状態を有する被験体の状態の処置方法として記載され得る。該処置方法は、特定の患者の必要性に応じて1日あたり1個の剤形または2個を投与する工程を含むものであり得る。本開示の組成物および方法の一態様は、1日1回ベースでの剤形の投与により約4～約12時間の遅延放出、続いて、血漿濃度プロフィールの増大がもたらされ、該剤形の投与を開始して

10

#### 【0022】

また、本開示の組成物および方法は、一部の特定の実施形態では、治療量の中枢神経系刺激薬を含む固形経口薬学的組成物であって、ヒトに経口投与したとき4～12時間の遅延放出、7～12時間の間の中枢神経系刺激薬の血清濃度上昇および投与の10～16時間後に最大血清濃度(C<sub>max</sub>)をもたらす組成物として記載され得る。一部の特定の実施形態では、該血清濃度が単一の最大値を示す。

#### 【0023】

また、本開示の組成物および方法は、一部の特定の実施形態では、治療量の中枢神経系刺激薬と少なくとも1種類の薬学的に許容され得る賦形剤とを含むコア(ここで、該コアには崩壊剤、オスマジェントまたは細孔形成剤が実質的に含有されていない);該コアをコーティングしている持続放出層;および該持続放出層を被包している遅延放出層を含む固形経口薬学的組成物であって、該組成物を擬似胃内環境に置いたとき、該持続放出層と遅延放出層の組合せにより:平均3～12時間の遅延をもたらし、この間に放出される中枢神経系刺激薬が10%以下であり、該擬似胃内環境に置かれてから8～16時間後に中枢神経系薬剤の平均放出漸増をもたらす固形経口薬学的組成物として記載され得る。

20

#### 【0024】

処置され得る状態または障害としては、限定されないが、注意欠陥障害、注意欠陥過活動性障害、日中の過剰な眠気、大鬱病性障害、双極性鬱病、統合失調症の陰性症状、慢性疲労、化学療法に関連する疲労または無茶食い障害が挙げられる。注意欠陥障害は、社会的、学究的または職業的機能発揮において支障をきたし、多くの場合、2つ以上の状況、例えば、学校(または職場)と家庭内において存在する過活動性、衝動性または不注意な症状を特徴とする。不注意なタイプでは、下記の症状:詳細/ケアレスミスに対する注意の欠落;持続的注意の欠落;他人の言うことをあまり聞かない人;作業を最後まで行なうことができない;組織適合が不十分(*poor organization*);持続性の精神的努力を要する作業を避ける;ものをなくす;気が散り易い;および忘れっぽい、のうち少なくとも6つが少なくとも6ヶ月間持続している。過活動性-衝動性のタイプでは、下記の症状:落ち着きがない/じっとしていない(*squirring*);席を離れる

30

40

#### 【0025】

処置という用語は、本明細書で用いる場合、いずれかの状態または障害の治癒または解消に限定されるものではなく、該用語は、特定の被験体の一定のマイルストーンまたは改善判定基準の達成に限定されるものでもなく、認知的または行動的機能、症状または副作用の低減に関して陽性効果を得る目的のための薬剤の投与を包含していることを理解されたい。かかる活動はすべて、改善(あれば)がすぐに観察可能または測定可能であれ、そ

50

うでなかれ処置とみなす。

【0026】

例えば、CNS刺激薬の投与に伴って一定の副作用が生じ得ることはよく知られている。このような副作用としては、限定されないが、頭痛、悪心、めまい感、顔面潮紅、食欲減退、不眠、腹部不快感（胃痛）、口渇、速い心臓の鼓動、神経質、気分のむら、被刺激性、体重減少、または単に気分がよくないという愁訴が挙げられ得る。本開示の製剤での処置により、活性薬剤が胃内に急速に放出される処置と比べて副作用の発生頻度または重症度の低減がもたらされることが想定される。そのため、処置には、該状態または障害の症状の低減だけでなく、副作用の低減も包含され得る。

【0027】

本開示の組成物および活性薬剤は、「有効量」、「有効用量」または「治療有効量または用量」で投与される。薬物または薬理活性薬剤の「有効」量または「治療有効量」または用量により、無毒性だが所望の効果をもたらすのに十分な薬物または薬剤の量を意図する。本開示において、「有効量」は、処置対象の状態の1つ以上の症状が改善、改良または予防されるのに有効な組成物または活性薬剤の量である。「有効」である量は、個体の年齢および一般健康状態または具体的な活性薬剤に応じて被験体ごとに異なる。治療または有効用量もしくは量は医師によって決定され、多くの場合、有益性対副作用の最良バランスが達成されるまで漸増用量を投与することによって取得した経験的データに基づいている。

【0028】

特に(particular) ADHDの処置のための本開示の組成物における有効用量としては、経口投薬によるこれらの状態の処置において有効であることが示された用量、例えば限定されないが、5、9、10、15、18、20、25、27、30、35、36、45または54mgを毎日1回または2回が挙げられる。また、ADHD以外の状態または症状には他の投薬量範囲が有効な場合もあり得、そのため、本開示の組成物における治療有効薬物濃度は、0.1~1000mg（該範囲内の任意の特定の濃度を含む）であり得ることを理解されたい。

【0029】

本明細書で用いる場合、用語「薬学的に許容され得る塩」は、既報(International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1997(1月), 86, 1, 1参照)の無毒性の薬学的に許容され得る塩をいう。しかしながら、当業者によく知られた他の塩も本開示の組成物の調製において有用であり得、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、パモ酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、サッカリン酸またはトリフルオロ酢酸が挙げられる。代表的な有機または無機塩基としては、限定されないが、塩基性またはカチオン性の塩、例えば、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛が挙げられる。

【0030】

また、本開示の組成物および方法は、一部の特定の実施形態では、治療量の中枢神経系刺激薬を含む固形経口薬学的組成物であって、ヒトに経口投与したとき3~8時間の遅延放出、7~12時間の間の中枢神経系刺激薬の放出速度漸増および投与の10~16時間後に血清濃度Cmaxをもたらす、放出後の時間に対する血清濃度のプロットが単一の最大値を示す組成物として記載され得る。該固形経口医薬品は、さらに、投与後6時間以内に放出される中枢神経系刺激薬が10%以下であるものと規定され得る。

【0031】

一部の特定の実施形態では、本開示の組成物および方法は、治療量の中枢神経系刺激薬

10

20

30

40

50

と少なくとも1種類の薬学的に許容され得る賦形剤を含むコア 該コアをコーティングしている持続放出層；および該持続放出層を被包している遅延放出層を含む固形経口薬学的組成物であって、ここで、該コアには崩壊剤、オスマジェントまたは細孔形成剤が実質的に含有されておらず；該組成物をヒトに投与したとき、該持続放出層と遅延放出層の組合せにより：平均3～8時間の遅延をもたらし、この間に放出される中枢神経系刺激薬が10%以下であり；吸収開始から投与後12～16時間の期間までに中枢神経系薬剤の平均血清濃度上昇をもたらし、該血清濃度が単一の最大値を示す固形経口薬学的組成物として規定され得る。

【図面の簡単な説明】

【0032】

以下の図面は本明細書の一部を構成し、本発明の特定の態様のさらなる実例を示すために含めている。本開示は、この図面の1つ以上を本明細書に提示した具体的な実施形態の詳細な記載と組み合わせることで参照することによって、より十分に理解され得る。

【図1】図1Aは、持続放出層と遅延放出層に囲まれた薬物含有コアを有するビーズの薬学的組成物の模式図である。図1Bは、該持続放出層と該遅延放出層の間に配置された追加の膨潤性層を有する1Aの組成物の模式図である。

【図2】図2Aは、持続放出層と遅延放出層に囲まれた薬物含有コアを有するミニ錠剤の薬学的組成物の模式図である。図2Bは、該持続放出層と該遅延放出層の間に配置された追加の膨潤性層を有する2Aの組成物の模式図である。

【図3】図3は、4つの層に囲まれたコア、不活性内部コア、膨潤型ポリマー、薬物層、持続放出層および腸溶層を含むビーズの薬学的組成物の模式図である。

【図4】図4は、DOE1～8の溶出プロファイルのグラフである。

【図5】図5は、DOE9, 10, 11, 3, 4の溶出プロファイルのグラフである。

【図6】図6は、DOE4の安定性溶出プロファイルのグラフである。

【図7】図7は、DOE3の安定性溶出プロファイルのグラフである。

【図8】図8は、DOE3(3ステージ)における腸溶コーティングの溶出プロファイルのグラフである。

【図9】図9は、DOE3のコーティングの溶出のグラフである。

【図10】図10は、ロット2009-138-45(重量増加30%)の溶出プロファイルのグラフである。

【図11】図11は、2週間の安定性溶出プロファイルのグラフである。

【図12】図12は、50で硬化させたDOE3(ロット2009-138-45)の溶出プロファイルのグラフである。

【図13】図13は、55で硬化させたDOE3(ロット2009-138-45)の溶出プロファイルのグラフである。

【図14】図14は、55で硬化させたDOE3(ロット2009-138-45)の溶出プロファイルの安定性に関するグラフである。

【図15】図15は、8ヶ月安定なDOE3(ロット2009-138-45)の溶出プロファイルのグラフである。

【図16】図16は、実施例14～18に記載の製剤の溶出プロファイルのグラフである

【図17】図17は、実施例14～18の製剤を摂取後の健常志願者の血清濃度のグラフである。

【図18】図18は、図17のデータを市販の製剤と比較したものである。

【発明を実施するための形態】

【0033】

発明の詳細な説明

本開示により、1日のうちの活動時間中、治療量の薬物が維持されるように治療量の活性薬物を遅延および制御型放出パターンで送達する剤形を提供することによる注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥過活動性障害(ADHD)または中枢神経系刺激薬に応答性の他

10

20

30

40

50

の状態もしくは障害の処置のための治療用組成物および方法を提供する。小児の患者（青年期の患者を含む）では、また成人でも、治療量は、起床の際および午前中、ならびに仕事または宿題をする必要がある午後の時間が望ましい。

【0034】

本開示の製剤は、治療量の薬物を1回の投与で1日のうちで長期間にわたって提供することができるものである。該剤形は、遅延放出をもたらすものであり、患者が眠る前に簡便に投与され得るようになっている。投与後、最初の6～8時間に少量割合の薬物が放出され得、そのため、患者は普通に目覚めたとき既に最小限量の治療用量を受けている。したがって、患者は、目覚めてから丸剤を摂取し、次いで、治療効果を受ける前に朝食をとって1日の準備を行なうことが必要とされるということが必要でなくなる。

10

【0035】

また、本明細書に開示の製剤は、遅延期間後、次の8～16時間程度にわたって、または剤形の投与後16時間まで薬物放出漸増ももたらす。したがって、該剤形は、遅延放出の後、添付の図面の図3と5に示されるようなシグモイド放出曲線が得られ得るものである。

【0036】

中枢神経系刺激薬

刺激性の投薬物（例えば、メチルフェニデートおよびアンフェタミンならびにプロドラッグ）は、注意欠陥過活動性障害（ADHD）と診断された個体を処置するため、多くの場合で処方される。国立衛生試験所によると、刺激薬はすべて脳内のドパミンレベルを増大させることにより働く。ドパミンは、快楽、運動および注意と関連している脳内化学物質（または神経伝達物質）である。刺激薬の治療効果は、脳による自然な生成と同様のドパミンの緩慢で定常的な増大によって得られる。医師によって処方される用量は、低用量から開始し、治療効果が達成されるまで徐々に増大させる。

20

【0037】

刺激薬でのADHDの処置は、多くの場合、精神療法と組み合わせて、ADHDの症状ならびに患者の自尊心、認知および社会や家族との相互関係の改善を補助する。最も一般的に処方される投薬物としては、アンフェタミンとメチルフェニデートが挙げられる。これらの投薬物は、ADHDを有する個体に対して逆説的鎮静性の「集束（focusing）」効果を有する。研究者らにより、メチルフェニデートによってドパミンの放出が増幅されるため、それにより弱いドパミンシグナルを有する個体において注意および集束が改善され得ると推測されている。

30

【0038】

本開示の製剤および方法において有用なアンフェタミンとしては、アンフェタミンおよびその異性体、例えば、デキストロアンフェタミン、d, lアンフェタミンならびにその薬学的に許容され得る塩（例えば、硫酸塩、サッカリン酸塩およびアスパラギン酸塩など）が挙げられる。アンフェタミンは、CNS興奮活性を有する非カテコールアミンである交感神経様作用アミンである。末梢作用としては、収縮期および拡張期の血圧の上昇ならびに弱い気管支拡張ならびに呼吸興奮作用が挙げられる。

【0039】

デキストロアンフェタミンは、化合物d, l-硫酸アンフェタミンの右旋性異性体であり、アンフェタミングループの交感神経様作用アミンである。化学的には、デキストロアンフェタミンはd, l-メチルフェネチルアミンである。デキストロアンフェタミンは本開示の実施において使用され得るが、デキストロアンフェタミンの種々の薬学的に許容され得る塩を使用してもよい。

40

【0040】

メチルフェニデート

メチルフェニデートは別の中枢神経系（CNS）刺激薬であり、1960年代以降、ADD、ADHD、疲労およびナルコレプシーの処置に使用されている。メチルフェニデートは、右旋性および左旋性コンホメーションのラセミ混合物で、または純粋な右旋性異性

50

体として処方され得る。メチルフェニデートは分子内に2つのキラル中心を有し、したがって、dトレオ異性体が富化されるようにさらに純化することもできる。メチルフェニデートの薬学的に許容され得る塩（塩酸メチルフェニデートなど）の使用も本開示によって想定される。

#### 【0041】

本開示の活性な薬学的成分を、ユーザーの体内で活性化されるプロドラッグとして存在させてもよいことを理解されたい。プロドラッグの形態の一例は、該活性成分にコンジュゲートさせたアミノ酸を有するものである。このアミノ酸が酵素的に切断されると活性薬物が放出される。リシル、イソロイシルまたはアスパルチルコンジュゲートを含むプロドラッグが、本開示の実施において有用であると想定される。

10

#### 【0042】

##### 製剤

本開示の製剤は、初期の遅滞期、続いてシグモイド放出期を含む新規な放出プロフィールおよび血清プロフィールがもたらされるように設計される。このプロフィールをもたらすことによって、剤形により、1日1回摂取すると持続的で長期の治療効果がもたらされる。該剤形が放出前に胃を通過するという放出特性に基づき、本明細書に開示の製剤では、少なくとも下記の、胃を空にすることのばらつきが少ない、栄養状態（食後または空腹時）に対する依存性が低い、突然の用量ダンピングのリスクが低い、ならびに個体内および個体間のばらつきが少ないというさらなる利点が得られることが予測される。

#### 【0043】

剤形の第1の例は単一ビーズ集団であり、これは、該ビーズを内包するカプセル剤または液状もしくはゲル状懸濁剤で投与され得る。ビーズ構造10の例を図1A~Bに模式的形態で示す。図1Aにおいて、内側の円は薬物含有コアを表し、これは活性成分またはプロドラッグ、適切な賦形剤および必要に応じて超崩壊剤またはオスマジェントを含む。コアは、例えば、活性薬剤、崩壊剤、オスマジェントまたは細孔形成剤および結合剤を含むものであり得る。例示的なコアは、約20~25%の活性薬剤、約45~60%の微晶質セルロース、約10~30%の塩化カリウムおよび約3~5%の結合剤（例えば、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルセルロースなど）を含む。該薬物含有コアは、当該技術分野で知られたさまざまなプロセス、例えば、湿式造粒、押出しおよび球状化によって作製され得る。この実施形態では、2つの層がコアを被覆している。第1の層は持続放出層であり、外側の層は遅延放出層であり、これは必要に応じてpH依存性である。一部の特定の実施形態では、図1Aに示すコアは不活性なノンパレルビーズであり得る。内部コアは糖およびデンプンのビーズであり、あるいは微晶質セルロースで構成されたものであってもよい。該コアビーズの形成に適しており、薬学的に許容され得る任意の球形のビーズが使用され得る。かかる実施形態では、該コアの薬物と賦形剤はコアビーズ上に積層されて3層の製剤が得られている。

20

30

#### 【0044】

最外層14は遅延放出または腸溶コーティングである。一部の特定の実施形態では、この層は、水溶性ポリマー、水不溶性ポリマー、可塑剤および滑沢剤を含む。薬物放出遅延の期間は、水溶性ポリマーと不溶性ポリマーの比、可塑剤の濃度、滑沢剤の量、およびコーティングによる重量増加（これは35~45%までであり得る）によって制御される。あるいはまた、この層は、5.0より上のpHで溶解するpH依存性ポリマーである。

40

#### 【0045】

持続放出層16はより緩慢な初期放出速度がもたらされるように設計され、速度は、該層が水性環境に曝露された後8~10時間までの期間にわたって増大する。薬物プロフィールの増大は、経時的に透過性が大きくなる膜によって得られ得る。持続放出層の例は、水溶性ポリマー、水不溶性ポリマー、可塑剤および滑沢剤を含む。薬物放出速度は、水溶性ポリマーと水不溶性ポリマーの比を変えること、およびコーティング厚（重量増加15~45%まで）を変えることによって制御または持続され得る。

#### 【0046】

50

代替の実施形態を図 1 B に示す。この図では、超崩壊剤または浸透圧剤を含む膨潤性層 1 8 が、該コアと該持続放出層の間に配置されている。

【 0 0 4 7 】

一部の特定の実施形態では、本開示の組成物および方法は、図 3 に示すような 4 層の製剤 3 0 を含む。この製剤は、ノンパレルビーズの内部コア 1 5 と、内側から外側に向かって膨潤型ポリマー層 1 8、薬物層 1 2、持続放出層 1 6 および pH 依存性遅延放出層 1 4 (これは pH 依存性の層であり得る)として記載される 4 つの同心円層を含むものであり得る。

【 0 0 4 8 】

一部の特定の実施形態では、この 4 層組成物は段階的様式で作製され得る。第 1 工程では、エタノール中に結合剤とともに懸濁させた親水性ポリマーを、ノンパレルビーズ上に 3 0 ~ 5 0 % の重量増加までコーティングする。一部の特定の実施形態において、Poly Ox Coagulant SFP (PEO) (Dow Chemical Company によって市販)は親水性ポリマーであり、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC LF) を結合剤として添加する。次いで、Poly Ox 層をヒドロキシプロピルセルロース (Klucel (登録商標) EF など) で 1 0 % の重量増加までシールする。次いで、API をエタノール中に結合剤とともに懸濁させ、この層状ビーズ上にコーティングすると、該持続放出コーティングと該遅延放出コーティングが本明細書に記載のようして適用される。

【 0 0 4 9 】

図 2 A ~ B は、該コアがビーズではなくミニ錠剤 2 0 である実施形態を表す。図 2 A と B のコアおよび層は、任意選択の不活性コアがないこと以外は、図 1 A ~ B のビーズ上の類似した番号を有する層と機能的に同じである。

【 0 0 5 0 】

種々の水溶性ポリマーが本開示の製剤において使用され得る。かかるポリマーとしては、限定されないが、ポリエチレンオキシド (PEO)、エチレンオキシド - プロピレンオキシドコポリマー、ポリエチレン - ポリプロピレングリコール (例えば、ポロキサマー)、カルボマー、ポリカルボフィル、キトサン、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリビニルアルコール (PVA)、ヒドロキシアルキルセルロース (ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなど)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、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、ポリアクリレート、例えば、カルボマー、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリホスファジン、ポリオキサゾリジン、ポリヒドロキシアルキルカルボン酸、アルギン酸およびその誘導体 (カラギーネート (carrageenate) アルギネート、アルギン酸アンモニウムおよびアルギン酸ナトリウムなど)、デンプンおよびデンプン誘導体、多糖類、カルボキシポリメチレン、ポリエチレングリコール、天然ガム (グアールガム、アカシアガム、トラガカントガム、カラヤガムおよびキサンタンガムなど)、ポビドン、ゼラチンなどが挙げられる。

【 0 0 5 1 】

一部の特定の実施形態では、少なくとも遅延放出層は、例えば、アクリルポリマー、アクリルコポリマー、メタクリルポリマーまたはメタクリルコポリマー、例えば限定されないが、オイドラギット (登録商標) L 1 0 0、オイドラギット (登録商標) L 1 0 0 - 5 5、オイドラギット (登録商標) L 3 0 D - 5 5、オイドラギット (登録商標) S 1 0 0、オイドラギット (登録商標) 4 1 3 5 F、オイドラギット (登録商標) RS、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチル、メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸エトキシエチル、メタクリル酸シアノエチル、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミンコポリマー、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸無水物、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリメタクリル酸無水物ならびにメタクリル酸グリシジルコポリマー

10

20

30

40

50

、アルキルセルロース、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、特定の置換型セルロースポリマー、例えば、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびに酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、および酢酸トリマレイン酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ポリエステル、ワックス、シェラック、ゼインなどの1種類以上のポリマーを含む。

#### 【0052】

オイドラギットはよく知られたポリマーであり、制御放出適用に有用なコポリマーである。腸溶コーティングのためのEUDRAGIT（登録商標）等級品は、メタクリル酸とメタクリレートのアニオン性ポリマーに基づくものである。これには官能基として-COOHが含まれている。これはpH5.5～pH7の範囲で溶解する。EUDRAGIT（登録商標）FS 30 Dは、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチルおよびメタクリル酸に基づくアニオン性コポリマーの水性分散体である。これは酸性媒体には不溶性であるが、pH7.0より上では塩の形成によって溶解する。オイドラギットL100-55およびL30-55は5.5より上のpHで溶解する。オイドラギットL100およびS100は6.0より上のpHで溶解する。

10

#### 【0053】

持続放出性のEUDRAGIT（登録商標）調合物は、活性成分の持続的制御放出を可能にするために多くの経口剤形に使用されている。薬物送達は、治療効果と患者のコンプライアンスの増大のために胃腸管全体において制御され得る。EUDRAGIT（登録商標）RL（易透過性）等級とRS（難透過性）等級の種々のポリマーの組合せにより、特注の放出プロフィールが可能となり、所望の薬物送達性能を得るための広範な選択肢が可能となる。EUDRAGIT（登録商標）NEポリマーは中性エステル分散体であり、可塑剤が必要とされず、マトリックス錠と持続放出コーティングの製造における造粒プロセスに特に適している。

20

#### 【0054】

例示的なオスマジェントまたは浸透圧剤としては、有機および無機化合物、例えば、塩、酸、塩基、キレート剤、塩化ナトリウム、塩化リチウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、亜硫酸ナトリウム、重炭酸カルシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、乳酸カルシウム、d-マンニトール、尿素、酒石酸、ラフィノース、スクロース、 $\alpha$ -D-ラクトース水和物、グルコース、その組合せおよび当該技術分野で広く知られた他の同様のまたは等価な物質が挙げられる。

30

#### 【0055】

本明細書で用いる場合、用語「崩壊剤」は、固体塊（層）がより容易に分散または溶解されるより小さな粒子に破壊されることを促進させるために固形剤形において使用される化合物を意味することを意図する。例示的な崩壊剤としては、例であって限定されないが、デンプン（コーンスターチ、ジャガイモデンプン、そのアルファー化および変性デンプンなど）、甘味料、クレイ、ベントナイト、微晶質セルロース（例えば、Avicel<sup>TM</sup>）、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、セルロースポリアクリンカリウム（例えば、Amberlite<sup>TM</sup>）、アルギネート、デンプングリコール酸ナトリウム、ガム、寒天、グアール、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、トラガカント、クロスポビドンおよび当業者に知られた他の物質が挙げられる。超崩壊剤は速効型崩壊剤である。例示的な超崩壊剤としては、クロスポビドンおよび低置換度HPCが挙げられる。

40

#### 【0056】

好ましい実施形態では、可塑剤もまた経口剤形に含める。本発明における使用に適した可塑剤としては、限定されないが、低分子量ポリマー、オリゴマー、コポリマー、油類、有機低分子、脂肪族ヒドロキシルを有する低分子量ポリオール、エステル型可塑剤、グリコールエーテル、ポリ（プロピレングリコール）、マルチブロックポリマー、シングルブロックポリマー、低分子量ポリ（エチレングリコール）、クエン酸エステル型可塑剤、ト

50

リアセチン、プロピレングリコールおよびグリセリンが挙げられる。また、かかる可塑剤として、エチレングリコール、1,2-ブチレングリコール、2,3-ブチレングリコール、スチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコールおよび他のポリ(エチレングリコール)化合物、モノプロピレングリコールモノイソプロピルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ソルビトールラクテート、乳酸エチル、乳酸ブチル、グリコール酸エチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチルならびにグリコール酸アシルも挙げられ得る。

【0057】

また、本開示の組成物および方法の一態様は、該製剤または剤形に、粉末化形態の該製剤を押し込むこと、および吸入することによって活性成分の乱用を阻止または防止する1種類以上の成分を組み込んでよいことである。したがって、鼻刺激物を、別個の層として、または外側層内に組み込むかのいずれかで、該剤形の持続放出層またはコアに含めてもよい。例示的な刺激物としては、限定されないが、ラウリル硫酸ナトリウム(これはドデシル硫酸ナトリウムとも称される)またはカプサイシノイド(例えば、カプサイシンおよび合成カプサイシン)が挙げられる。一部の特定の実施形態では、該剤形には1~10%のラウリル硫酸ナトリウムが含まれている。

【0058】

また、本開示の組成物に1種類以上の機能性賦形剤、例えば、滑沢剤、熱滑沢剤、酸化防止剤、緩衝剤、アルカリ化剤、結合剤、希釈剤、甘味料、キレート剤、着色剤、香味料、界面活性剤、可溶化剤、湿潤剤、安定剤、親水性ポリマー、疎水性ポリマー、ワックス、親油性物質、吸収促進剤、保存料、吸収剤、架橋剤、生体接着性ポリマー、遅延剤、細孔形成体、および芳香剤を含めてもよい。

【0059】

本発明において有用な滑沢剤または熱滑沢剤としては、限定されないが、脂肪酸エステル、モノオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ワックス、カルナウバワックス、蜜蝋、ビタミンEスクシネート(vitamin E succinate)、およびその組合せが挙げられる。

【0060】

本明細書で用いる場合、用語「酸化防止剤」は、酸化を抑止し、したがって、組成物中の酸素フリーラジカルまたは遊離金属の存在による酸化による調製物の劣化を抑止するために使用される剤を意味することを意図する。かかる化合物としては、例であって限定されないが、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、次亜リン酸(hypophosphorous acid)、モノチオグリセロール、アスコルビン酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウムおよびメタ亜硫酸ナトリウムならびに当業者に知られた他のものが挙げられる。他の好適な酸化防止剤としては、例えば、ビタミンC、重亜硫酸ナトリウム、ビタミンEおよびその誘導体、プロピルガレートまたはスルファイト誘導体が挙げられる。

【0061】

本発明における使用に適した結合剤としては、蜜蝋、カルナウバワックス、パルミチン酸セチル、グリセロールベヘネート、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、硬化ヒマシ油、微晶質ワックス、パラフィンワックス、ステアリン酸、ステアリル(stearic)アルコール、ステアレート6000 WL1644、ゲルシア(gelucire)50/13、ポロキサマー188、およびポリエチレングリコール(PEG)2000、3000、6000、8000、10000または20000が挙げられる。

【0062】

緩衝剤は、希釈の際または酸もしくはアルカリ添加の際のpHの変化を抑えるために使

10

20

30

40

50

用される。かかる化合物としては、例であって限定されないが、メタリン酸カリウム、リン酸カリウム、一塩基性酢酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム無水物およびクエン酸ナトリウム二水和物、無機または有機酸の塩、無機または有機塩基の塩、ならびに当業者に知られた他のものが挙げられる。

【 0 0 6 3 】

本明細書で用いる場合、用語「アルカリ化剤」は、生成物の安定性のためのアルカリ性媒体を供給するために使用される化合物を意味することを意図する。かかる化合物としては、例であって限定されないが、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、およびトロラミンならびに当業者に知られた他のものが挙げられる。

10

【 0 0 6 4 】

例示的な結合剤としては：ポリエチレンオキシド；ポリプロピレンオキシド；ポリビニルピロリドン；ポリビニルピロリドン - コ - 酢酸ビニル；アクリレートおよびメタクリレートコポリマー；ポリエチレン；ポリカプロラクトン；ポリエチレン - コ ( c o ) - ポリプロピレン；アルキルセルロースおよびセルロース系誘導体、例えば低置換度 H P C ( L - H P C、メチルセルロース；ヒドロキシアルキルセルロース、例えばヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシブチルセルロース；ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、例えばヒドロキシエチルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース；デンプン、ペクチン

20

【 0 0 6 5 】

例示的なキレート剤としては、E D T A およびその塩、アルファヒドロキシ酸、例えば、クエン酸、ポリカルボン酸、ポリアミン、その誘導体、ならびに当業者に知られた他のものが挙げられる。

【 0 0 6 6 】

本明細書で用いる場合、用語「着色剤」は、固形（例えば、錠剤）薬学的調製物に色をつけるために使用される化合物を意味することを意図する。かかる化合物としては、例であって限定されないが、F D & C Red No. 3、F D & C Red No. 20、F D & C Yellow No. 6、F D & C Blue No. 2、D & C Green No. 5、D & C Orange No. 5、D & C Red No. 8、カラメル、および酸化第二鉄（赤色）、他の F . D . & C . 色素ならびに天然着色剤、例えば、ブドウの皮のエキス、テンサイの赤い粉末、ベータカロテン、アナトー ( a n n a t o )、カルミン、ウコン、パプリカ、ならびに当業者に知られた他の物質が挙げられる。着色剤の使用量は所望により異なる。

30

【 0 0 6 7 】

本明細書で用いる場合、用語「香料」は、薬学的調製物に芳しい風味、多くの場合、香りをつけるために使用される化合物を意味することを意図する。例示的な着香剤または香料としては、合成フレーバー油および着香用芳香族および/または天然油、植物、葉、花、果実などの抽出物ならびにその組合せが挙げられる。また、このようなものとしては、桂皮油、ウィンターグリーン油、ペパーミント油、チョウジ油、ベイ油、アニス油、ユーカリ、タイム油、ニオイヒバ油、ナツメグ油、セージ油、苦扁桃油およびカシヤ油も挙げられ得る。他の有用なフレーバーとしては、バニラ、柑橘油、例えば、レモン、オレンジ、グレープ、ライムおよびグレープフルーツ、ならびにフルーツエッセンス、例えば、リンゴ、洋ナシ、ピーチ、イチゴ、ラズベリー、チェリー、プラム、パイナップル、アプリコットなどが挙げられる。特に有用であることがわかっているフレーバーとしては、市販のオレンジ、グレープ、チェリーおよび風船ガムフレーバーならびにその混合物が挙げられる。香料の量は、いくつかの要素、例えば、所望される感覚刺激効果に依存し

40

50

得る。フレーバーは当業者に所望される任意の量で存在する。具体的なフレーバーは、グレープおよびチェリーフレーバーならびに柑橘系フレーバー（オレンジなど）である。

【0068】

好適な界面活性剤としては、ポリソルベート80、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシマー、ラウリル硫酸ナトリウムまたは当該技術分野で知られた他のものが挙げられる。石鹼および合成デタージェントを界面活性剤として使用してもよい。好適な石鹼としては、脂肪酸のアルカリ金属、アンモニウム、およびトリエタノールアミン塩が挙げられる。好適なデタージェントとしては、カチオン性デタージェント、例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド、アルキルピリジニウムハライド、およびアルキルアミン酢酸塩；アニオン性デタージェント、例えば、アルキル、アリーールおよびオレフィンスルホン酸塩、アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリド硫酸塩、ならびにスルホスクシネート；非イオン性デタージェント、例えば、脂肪アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、およびポリ（オキシエチレン）-ブロック-ポリ（オキシプロピレン）コポリマー；ならびに両性デタージェント、例えば、アルキル - アミノプロピオネートおよび2 - アルキルイミダゾリン第四アンモニウム塩；ならびにその混合物が挙げられる。

10

【0069】

湿潤剤は、液体の表面張力を低下させる剤である。湿潤剤としては、アルコール、グリセリン、タンパク質、ペプチド 水混和性溶媒、例えば、グリコール、親水性ポリマーポリソルベート80、ソルビタンモノオレエート、ラウリル硫酸ナトリウム、脂肪酸アルカリ金属、アンモニウムおよびトリエタノールアミンの塩、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド、アルキルピリジニウムハライド、ならびにアルキルアミン酢酸塩；アニオン性デタージェント、例えば、アルキル、アリーールおよびオレフィンスルホン酸塩、アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリド硫酸塩、ならびにスルホスクシネート；非イオン性デタージェント、例えば、脂肪アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、およびポリ（オキシエチレン）-ブロック-ポリ（オキシプロピレン）コポリマー；ならびに両性デタージェント、例えば、アルキル - アミノプロピオネートおよび2 - アルキルイミダゾリン第四アンモニウム塩；ならびにその混合物が挙げられる。

20

【0070】

可溶化剤としては、シクロデキストリン、ポビドン、その組合せ、および当業者に知られた他のものが挙げられる。

30

【0071】

例示的なワックスとしては、カルナウバワックス、蜜蝋、微晶質ワックスおよび当業者に知られた他のものが挙げられる。

【0072】

例示的な吸収促進剤としては、ジメチルスルホキシド、ビタミンE P G S、コール酸ナトリウムおよび当業者に知られた他のものが挙げられる。

【0073】

保存料としては、微生物の増殖を防止するために使用される化合物が挙げられる。好適な保存料としては、例であって限定されないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルならびに当業者に知られた他のものが挙げられる。

40

【0074】

吸収剤の例としては、デンプングリコール酸ナトリウム（ExploTab<sup>TM</sup>、Primojel<sup>TM</sup>）およびクロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol<sup>TM</sup>）、架橋PVP（Polyp lasdone<sup>TM</sup> XL 10）、ビーガム、クレイ、アルギネート、PVP、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微晶質セルロース（例えば、Avicel<sup>TM</sup>）、ポラクリンカリウム（例えば、Amberlite<sup>TM</sup>）、アルギン酸ナトリウム、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルファー化デンプン、変性デンプン、セルロース系剤、モンモリロナイトクレイ（例えば、ベントナイ

50

ト)、ガム、寒天、イナゴマメガム、カラヤガム、ペクチン、トラガカント、ならびに当業者に知られた他の崩壊剤が挙げられる。

【0075】

架橋剤は、該ポリマーの部分間に架橋を形成する任意の化合物と定義する。架橋剤としては、例であって限定されないが、有機酸、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酸が挙げられ得る。好適な架橋剤としては、酒石酸、クエン酸、フマル酸、コハク酸および当業者に知られた他のものが挙げられる。

【0076】

生体接着性ポリマーとしては、ポリエチレンオキシド、KLUCCEL(ヒドロキシプロピルセルロース)、CARBOPOL、ポリカルボフィル、GANTREZ、ポロキサマー、およびその組合せ、ならびに当業者に知られた他のものが挙げられる。

10

【0077】

遅延剤は、製剤中の他の剤(例えば、加工処理に必要とされる他のポリマーおよび他の賦形剤)によって可塑化される前において45より高い、または50より高いガラス転移温度(Tg)を有する不溶性または溶けにくいポリマーである剤である。該賦形剤としては、ワックス、アクリル、セルロース誘導体、脂質、タンパク質、グリコールなどが挙げられる。

【0078】

例示的な細孔形成体としては、水溶性ポリマー(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポロキサマー(polaxamer)およびポビドンなど);結合剤(例えば、ラクトース、硫酸カルシウム、リン酸カルシウムなど);塩(例えば、塩化ナトリウム、塩化マグネシウムなど);その組合せならびに当該技術分野で広く知られた他の同様のまたは等価な物質が挙げられる。

20

【0079】

本明細書で用いる場合、用語「甘味剤」は、調製物に甘味を付与するために使用される化合物を意味することを意図する。かかる化合物としては、例であって限定されないが、アスパルテーム、デキストロース、グリセリン、マンニトール、サッカリンナトリウム、ソルビトール、スクロース、フルクトースおよび当業者に知られた他のかかる物質が挙げられる。

【0080】

医薬製剤の技術分野で使用される化合物は、一般的にさまざまな機能または目的を果たすものであることは理解されているはずである。したがって、本明細書において名称を示した化合物に1回だけしか言及していない場合、または本明細書において1つより多くの用語を定義するために用いられている場合、その目的または機能は、名称を示した該目的(1つもしくは複数)または機能(1つもしくは複数)のみに限定されると解釈されるべきでない。

30

【0081】

本開示の組成物および方法の一態様は、本開示の医薬製剤が、インピボで、およびヒトに経口投与したとき新規な放出プロフィールをもたらすことである。該製剤は、一部の特定の実施形態において4~12時間の遅滞時間、続いて、その後の9時間にわたって漸増用量で薬物の85%の放出をもたらすものである。

40

【0082】

溶出プロフィールは、胃の環境、またはヒトによって嚥下された経口組成物が直面する環境を模倣するように設計された条件において得られる。胃内の滞留時間は種々であるが、典型的な試験では、該組成物は、胃酸中の滞留時間を模倣するために0.1N HClの低pH溶液中に2時間置かれる。次いで、該組成物は、回腸および結腸の環境を模倣するためにより高いpHの水溶液中に約pH6で2~6時間、続いて典型的にはpH6.8に置かれる。本明細書で用いる場合、擬似胃内条件は、酸性の最初のステージとその後の通常のヒトの胃腸管のより高いpHステージの両方を包含している。

【0083】

50

遅延期間後、血清濃度はおよそ9～10時間にわたって増大し、最大血清濃度(C<sub>max</sub>)に達する。この放出プロフィールに基づく、午後9:00に摂取された用量は、6時間の遅延を伴って午前3時頃に薬物が放出され始め、約16時間後に最大血清濃度に達する。この時点で、該薬物は吸収されたのと本質的に同じ速度で全身から排出される。

【0084】

本開示の組成物および方法のさらなる態様は、遅滞時間中に該薬物がゆっくり放出され始め得ることである。この放出は、本明細書に記載の遅延放出層の組成によって決定される。遅滞時間中の少量放出の例は、3～12時間の遅滞中に放出される薬物が約10%以下であるものである。また、該遅延放出層がより透過性になるにつれてより大きな割合12%、15%、18%またはさらに20%が放出されることがあり得ることを理解されたい。

10

【0085】

したがって、本明細書において中枢神経系刺激薬に応答する状態、例えば、ADD、ADHD、双極性鬱病、ナルコレプシー、睡眠障害および疲労の処置のためのかかる薬物の毎日1回投与のための薬学的調製物を開示する。投薬物は、就寝前に摂取して数時間の遅滞後に放出が開始され、そのため、患者には、目覚めて出勤または登校の準備中に治療効果を有するのに十分な量の薬物が吸収されているように製剤化される。該製剤のさらなる態様は、該薬物が1日を通して漸増用量で放出されて急性耐容効果(あれば)が解決され、治療レベルの薬物が維持されることである。

【0086】

20

本開示の組成物および方法の一実施形態は、コアと該コアを被覆している2つ以上のコーティングを含む単一ピース集団またはミニ錠剤を被包しているカプセル剤を含む剤形である。内部コアは、活性な薬学的成分(API)と1種類以上の賦形剤が含有されたピースまたはミニ錠剤である。該コアは、持続放出層と外側の遅延放出層に被包されている。

【0087】

一部の特定の実施形態では、該持続放出層は水溶性ポリマーと水不溶性ポリマーの組合せを含む。持続放出コーティングは、例えばポリエチレンオキシドとエチルセルロース、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースとエチルセルロースの組合せが含有されたものであり得る。本開示の剤形に使用され得るエチルセルロース生成物はEthocel<sup>TM</sup>である(The Dow Chemical Companyの商標で市販)。該持続放出層の溶出速度は、コーティングまたは層における水不溶性ポリマーに対する水溶性ポリマーの比を調整することにより制御され得る。水溶性ポリマーに対する水不溶性ポリマーの重量比は、例えば、90:10～10:90、80:20～20:80、75:25～25:75、70:30～30:70、67.5:33.5～33.5:67.5、60:40～40:60、56:44～44:56、または50:50に調整され得る。

30

【0088】

また、該持続放出コーティングにクエン酸トリエチル(TEC)などの可塑剤を、ポリマーの組み合わせた重量の3%～50%のレベルで含有させてもよい。該コーティングに対する他の添加剤としては、二酸化チタン、タルク、コロイド状二酸化ケイ素(silicon dioxide)またはクエン酸が挙げられ得る。

40

【0089】

持続放出層のいくつかの例を以下の表に示す。この種々の製剤には、水溶性ポリマーに対する水不溶性ポリマーの比を変更したもの、および該比率を逆にしたものが包含される。HPMCAS-LF(これはpH5.5で溶解する)の溶解を抑制し、かくして溶出曲線の最初の部分において遅滞をもたらすためにクエン酸を配合(formula)に加え、フィルム内の微環境pHを低く維持した。一部の特定の実施形態では、活性成分またはAPIが持続放出層に含まれ得る。初期試験において、モデル薬物メトロニダゾールを微粉化し、懸濁物としてその製剤に添加した。しかしながら、開示した任意の適切なAPIが持続放出層に添加され得る。

【0090】

50

## 【表 1】

表 1 例示的な持続放出層

構成要素	A (%w/w)	B (%w/w)	C (%w/w)	D (%w/w)	E (%w/w)	F (%w/w)
Ethocel	51.0	34.9	34.5	34.4	60.2	36.1
API				47.2		
PEO					36.1	60.2
HPMC E5 P	17.0	13.1				
HPMCAS-LF			27.6	11.5		
タルク	3.6	2.8	3.6	2.4		
二酸化チタン	24.0	18.5	24.0			
クエン酸			6.9			
コロイド状二酸化ケイ素	0.4					
TEC	4.0	26.2	3.4	4.6	3.6	3.6
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	

10

20

表 2 に示す例示的なコアを合成した。この例では、浸透圧剤を該コアに添加する。

## 【 0 0 9 1 】

## 【表 2】

表 2

構成要素	ペレットコア (%w/w)
API	20.0
Avicell PH101	47.0
塩化カリウム	30.0
Klucell EF	3.0
合計	100.0

30

表 1 の右側の列 ( F ) に示した配合を有する持続放出層を API 含有ビーズ上に合成した。配合は、該持続放出層に 25 % の重量増加がもたらされた場合を 2009 - 043 - 10A、および該持続放出層に 35 % の増加がもたらされた場合を 2009 - 043 - 10 と命名した。表 1 の A および B 列に示したさらなる層を合成した。B 列のものは、A 列の配合を、コロイド状二酸化ケイ素を除き、可塑剤がポリマーレベルの 50 % w / w まで増大するように改変した。A 列に示したその他の比率はすべて維持した。

40

## 【 0 0 9 2 】

また、A 列の配合を表 1 の C 列の持続放出層が得られるように改変した。この配合では、コロイド状二酸化ケイ素を除き、クエン酸を添加した。Ethocel : HPMCAS 比を 75 : 25 から 56 : 44 に下げた。この配合では、微環境において低 pH がもたらされ、遅滞時間が増大することが予測された。25 % の重量増加がもたらされるように層状にした試料と、45 % の重量増加を有する別の試料を溶出試験に供した。

50

## 【 0 0 9 3 】

薬物またはAPIを持続放出層に含めた持続放出層の別の実施形態を作製した。この層を表1のD列に示す。この配合では、EthocelとHPMCASの比は75：25であった。微粉化した薬物を懸濁物としてその配合に加えた。25%の重量増加を有する試料を溶出試験に供した。

## 【 0 0 9 4 】

表2に示したコア錠を表1のA列のとおりに製剤化した持続放出層でコーティングした。この製剤では、初期緩慢薬物放出が示された（最初の3時間で3%）。

## 【 0 0 9 5 】

エチルセルロースに対するポリエチレンオキシド（PEO）の比が37.5：62.5の別の実施形態の持続放出コーティングを設計した。また、コーティングプロセスを改善するため、1つの試料に10%でタルクも添加した。タルクの存在は薬物放出に影響しなかった。また、25%の重量増加および40%の重量増加を有して処理加工したこれらの製剤の放出プロフィールも決定した。該製剤は1時間の遅滞を示し、薬物は9時間以内に実質的に完全に放出された。

## 【 0 0 9 6 】

持続放出層と外側の遅延放出層とを有する単一集団のビーズまたはミニ錠剤を内包しているカプセル剤の本開示の組成物は、本明細書において、新規な放出特性を有し、ヒトに投与したとき吸収におけるばらつきが驚くほど低い有効な送達系であると示しているが、本開示に鑑みて代替の組成物も使用され得ることを理解されたい。

## 【 0 0 9 7 】

一部の特定の実施形態では、薬物含有コアビーズまたはミニ錠剤は、1種類以上の水不溶性ポリマー、1種類以上の水溶性ポリマーおよび本開示におけるような放出の前に所望の遅延または遅滞時間を得るためのシリコン油を含む遅延放出層でコーティングされている。遅滞時間および放出は、2つの型のポリマーの割合と該層の厚さによって制御される。かかる実施形態（embodiment）において、該遅延放出層は、限定されないが、酢酸フタル酸セルロース、セルロースアセテートトリマレート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、アクリルポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、シェラック、メタクリル酸コポリマー、オイドラギットL30D、オイドラギットL100、オイドラギットFS30D、オイドラギットS100またはその任意の組合せを含むものであり得る。また、該遅延放出層に可塑剤も含めてもよく、あるいは一部の特定の実施形態では、該遅延放出層はメタクリル酸コポリマーB型、モノ-およびジグリセリド、セバシン酸ジブチルおよびポリソルベート80を含むものであり得る。また、該遅延放出層は、セルロースエーテル誘導体、アクリル樹脂、第四アンモニウム基を有するアクリル酸およびメタクリル酸のエステルのコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのコポリマーまたはその任意の組合せを含むものであり得る。該層に、さらに、シリコン油の担体としてタルクなどの粉末構成要素を含めてもよい。

## 【 0 0 9 8 】

本発明の一部の特定の実施形態では、中枢神経系刺激薬を遅延型および/または制御放出型カプセル剤に含めてもよい。かかる実施形態において、水不溶性カプセル剤は、該薬物または活性薬剤が保持される1つ以上のコンパートメントを含む。さらに、1種類以上の吸収剤、超吸収剤またはオスマジエントを薬物含有コンパートメントに含める。また、該カプセル剤には、水溶性ポリマーで塞がれた1つ以上の（one more）孔であって、少なくとも1つが各コンパートメントおよびカプセル剤全体を被包している遅延放出層と流体により連通する孔も含める。

## 【 0 0 9 9 】

かかる実施形態において、初期遅延の長さは外側の遅延放出層の組成および厚さによって制御され得る。この層は、本明細書に開示したもののようなpH依存性の層であっても

10

20

30

40

50

よくpH非依存性の層であってもよい。このカプセル剤がヒトに投与されると、該カプセル剤が胃腸管を通過するにつれて該遅延放出層は完全性を失い始める。該水溶性の塞栓部（plug）が露出して溶解すると、水性の流体が薬物含有コンパートメント（1つまたは複数）に進入し、吸収剤またはオスマジエントによって吸収され、かくして活性薬剤がカプセル剤から該孔を通して押し出される。この放出プロファイルは、所望のプロファイルが得られるような吸収剤またはオスマジエントの濃度および吸収特性によって制御される。

【0100】

硫酸デキストロアンフェタミンペレットに対する持続放出コーティング

該薬物放出においてさらなる遅延が得られるように疎水性賦形剤が導入された本開示の製剤を作製する。可塑剤レベルはEthocel<sup>TM</sup>レベルの7.26%に維持する。該製剤を表3に示す。

【0101】

【表3】

表3：持続放出製剤

ロット番号	2009-066-51	2009-066-53	2009-066-59	2009-066-64	2009-066-67	2009-066-69	2009-066-72	2009-066-75	2009-066-78
構成要素	%W/W								
Ethocel <sup>TM</sup> Std. 10	35.8	35.8	38.5	43.0	45.4	55.9	53.2	50.7	45.4
Klucel <sup>TM</sup> (EF)	8.9	8.9	6.1	1.3	11.3		2.9	5.6	11.3
クエン酸トリエチル	2.6	2.6	2.8	3.1	3.3				
Imperial Talc 500	52.6								
セバシン酸ジブチル						4.1	3.9	3.7	3.3
ステアリン酸マグネシウム		52.6	52.6	52.6	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0

これらの製剤を30%の重量増加レベルまでコーティングし、試料を10mg遊離基剤のカプセル剤用量（free base capsule dose）での試験に供した。溶出試験は、pH7.0のバッファー中で75rpmのパドル速度にて行なった。

【0102】

ロット2009-066-51は、水溶性分に対する水不溶性分が80:20の比率を有する。これにより有意に速い放出プロファイルがもたらされる。API放出は最初の1時間で25%である。さらなる製剤ではタルクを除き、ステアリン酸マグネシウムに置き換えた。

【0103】

ステアリン酸マグネシウムを含有させたロット2009-066-53では、初期放出は有意に遅かった。ロット-59および-64において、Ethocel<sup>TM</sup>レベルを上げ、Klucel（登録商標）レベルは下げるといふさらなる変更を含めた。ロット-59および-64におけるKlucel（登録商標）に対するEthocel<sup>TM</sup>の比は、それぞれ、86:14および97:3である。この変更によりロット53からの放出は遅くなると予測されたが、実際には、その溶解放出時間は増大した。ロット-67には、ステアリン酸マグネシウムの減量およびKlucel（登録商標）に対するEthocel<sup>TM</sup>比の低減（80:20に戻した）を含めた。これによりモデルプロファイルよりも速

10

20

30

40

50

い放出がもたらされた。

【0104】

親水性可塑剤TECを疎水性可塑剤であるセバシン酸ジブチル(DBS)に置き換えると、初期放出前に有意に長い遅延がもたらされた。ロット2009-066-69は、DBSを可塑剤として使用した最初のロットであった。DBSを添加し、Klucel(登録商標)を除くと、初期薬物放出は8時間にわたって2%未満となった。

【0105】

ロット2009-066-72では、Klucel(登録商標)を製剤に元通り添加した。Klucel(登録商標)に対するEthocel<sup>TM</sup>の比は95:5であった。溶出プロフィールはロット2009-066-69と同様であった。ロット2009-066-75では、Klucel(登録商標)に対するEthocel<sup>TM</sup>の比を95:5から90:10に下げた。この変更では、先の2つの製剤と比べて異なる放出プロフィールはもたらされなかった。

10

【0106】

ロット2009-066-78では、Klucel(登録商標)に対するEthocel<sup>TM</sup>の比を80:20に下げ、水溶性ポリマーのレベルを高くした。製剤2009-066-78では、4時間で20%の薬物放出に続き、80%を超える放出になるまで放出の増大が示された。

【0107】

DOE持続放出コーティング

実験計画(DOE)は、Klucel(登録商標)に対するEthocel<sup>TM</sup>の比を:70:30、75:25、および80:20の3つの比率でセットアップした。コーティングを、1.0mm噴霧ノズルを有するGPCG2で適用した。DOEコーティング実行には、650.0gのペレットを使用した。該ペレットは、80%w/wのプラセボペレットと20%硫酸デキストロアンフェタミンペレットからなるものとした。該ペレットをD-硫酸アンフェタミンペレットが保持されるように希釈した。そのDOE製剤を表4に示す。各コーティング製剤は12%w/w固形分を含有していた。溶媒は、脱イオン水に対するエタノールが95:5の比からなるものとした。

20

【0108】

【表 4】

表 4 DOE 製剤

ロット番号	2009-104-13	2009-104-17	2009-104-44	2009-104-48	2009-104-52	2009-104-55	2009-104-58	2009-104-61	2009-104-81	2009-138-12	2009-138-29
DOE実行	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
構成要素	%W/W										
Ethocel™	41.	36.6	49.1	39.	34.84	43.3	41.5	46.4	41.8	57.5	44.0
Std. 10	18	4	5	29		0	9	3	6	8	8
Klucel(登録 商標)(EF)	17.	15.7	12.2	9.8	14.93	18.5	10.4	11.6	13.9	14.3	11.0
セバシン酸 ジブチル	6.1	2.66	3.56	5.8	5.23	3.14	3.02	6.96	4.19	3.03	4.91
ステアリン 酸マグネシ ウム	35.	45.0	35.0	45.	45.00	35.0	45.0	35.0	40.0	25.0	40.0
	00	0	0	00		0	0	0	0	0	0

各DOE製剤を30%の重量増加までコーティングし、次いで、試料をカプセル内に13.6mg用量(10.0mgの遊離基剤用量に相当)を入れ、pH7.2リン酸バッファ中、75rpmのパドル速度(これは、すべての溶出試験でのパドル速度とした)での溶出試験に供した。

## 【0109】

持続放出コーティング調製物のための以下のような標準的な混合手順を開発した。エタノールを適切な大きさのビーカー内に投入する。このビーカーを、Cowlesブレードを取り付けた実験室用混合器のもとに置く。混合速度を上げることによりボルテックスを起こし、Ethocel™、Klucel(登録商標)およびDBSをこのエタノール中に投入する。混合器の速度をボルテックスがなくなるように下げ、該賦形剤を溶解するまで混合する。該賦形剤が溶解したら、ステアリン酸マグネシウムの添加のためにボルテックスを起こしてもよい。ステアリン酸マグネシウムを最低30分間または凝集塊が存在しなくなるまで混合する。この混合分散液に脱イオン水を添加することがこのプロセスの最後の工程である。最初の8つのDOE溶出プロフィールを図4に示す。

## 【0110】

図5に示されるように、DOE9はKlucel(登録商標)に対するEthocel™の比率75:25を有するものであり、より速い溶解放出がもたらされた。DOE10では、Klucel(登録商標)に対するEthocel™の比が80:20であり、ステアリン酸マグネシウムレベルを40%w/wから25%w/wに下げた。このような変更を行なうことにより、溶出プロフィールはモデルプロフィールよりもずっと右側にシフトする。DOE11製剤はロット2009-066-78と類似している(製剤に関する表3および表4参照)。DOE11、3および4はモデルプロフィールに近い放出プロフィールを有する。この3つはすべて、Klucel(登録商標)に対するEthocel™の比率80:20を有するが、疎水性賦形剤のパーセントw/wが異なる。DOE3コーティングがモデルに最も近いプロフィールであった。

## 【0111】

## D O E 3 および D O E 4 の安定性

安定性試験のため、13.6 mg (10.0 mg の遊離基剤用量に相当) 用量のカプセル剤を H D P E ボトル内に入れ、40 / 75 % R H、25 / 60 % R H、および 30 / 65 % R H の試験用安定性チャンバ内に入れた。また、カプセルなしのペレットも、開口容器試験のため 40 / 75 % R H で H D P E ボトル内に入れた。40 / 75 % R H での開口容器試験のための 2 ~ 4 週間後、該ペレットの溶出試験を p H 7 . 2 のリン酸バッファー中で行なった。溶出結果を図 6 と図 7 に示す。

## 【 0 1 1 2 】

種々の安定時間点の溶出プロフィールはすべて、同様の薬物放出プロフィールを有し、持続放出コーティングが安定であることが示された。この開発の次の工程は、p H 依存性コーティングを該持続放出コーティングの上面に付加することであった。

## 【 0 1 1 3 】

## p H 依存性コーティング

p H 依存性コーティング試験には、D O E 3 ペレットを使用した。13.6 mg 用量 (10.0 mg の遊離基剤用量) の試料をカプセル内に入れた。溶出試験は、0.1 N H C l 中で 2 時間 ( T = 0 ~ 2 時間)、次いで、p H 6.0 のリン酸バッファー中で 4 時間 ( T = 2 ~ 6 時間)、最後に残りの全時間は p H 7.0 のリン酸バッファー中で行なった。製剤を表 5 に示す。

## 【 0 1 1 4 】

## 【表 5】

表 5 : p H 依存性製剤

ロット番号	2009-104-76	2009-104-78	2009-104-92 <sup>1</sup>	2009-138-22	2009-138-25
構成要素	%W/W				
オイドラギット (登録商標)S 100	60.6		60.0	76.9	80.6
オイドラギット (登録商標)FS 30 D		64.5			
クエン酸トリエ チル	9.1	3.2	9.1		
セバシン酸ジブ チル				7.7	8.1
ステアリン酸マ グネシウム				15.4	
ImperialTalc 500	30.3	32.3	30.3		
Imwitor(登録商 標)900 K					8.1
Tween(登録商標 )80					3.2

<sup>1</sup>ロット 2009-104-76 と同じ製剤だが、4℃ 高い生成物温度でコーティングした

S 100 コーティングは溶媒として 94.4 % w / w 対 5.6 % w / w のアルコール / 脱イオン水で作製されており、F S 30 D コーティングは水性のみである。溶出プ

ロフィールを図 8 に示す。

【 0 1 1 5 】

ロット 2 0 0 9 - 1 0 4 - 7 8 では、6 時間の遅延に続いて速い放出が示された。次いで、1 0 % w / w の G M S ( I m w i t o r 9 0 0 K ) を有する S 1 0 0 製剤を D O E 3 ペレット上にコーティングした。ロット 2 0 0 9 - 1 3 8 - 2 5 B では、薬物放出の開始において遅延、続いてモデルプロフィールと同様の放出曲線が示される。

【 0 1 1 6 】

p H 依存性 / S R でコーティングした D O E 3 ペレット

D O E 3 S R コーティング上の p H 依存性コーティングでの試験を、1 0 0 % 活性コアペレットバッチ ( プラセボペレットなし ) で繰り返した。そのコーティングパラメータ

10

【 0 1 1 7 】

【 表 6 】

表 6 : ロット 2 0 0 9 - 1 3 8 - 3 2 のコーティングパラメータ

パラメータ	範囲
生成物温度	32.0-33.0°C
注入口温度	48.4-54.1°C
排出口温度	29.3-30°C
加工処理空気	40-53 m <sup>3</sup> /h
アトマイズ空気	2.0パール
噴霧時間	126.75分
噴霧速度	12.8 g/分

20

D O E 3 コーティングの活性およびプラセボ希釈ペレットの溶出プロフィールを図 9 に示す。

【 0 1 1 8 】

次いで、G M S が含有された p H 依存性コーティング ( ロット 2 0 0 9 - 1 3 8 - 4 5 ) を持続放出 D O E 3 コーティング上にコーティングした。ペレットを 3 0 % の重量増加までコーティングし、試料を 2 5 % の重量増加で得た。該ペレットを 1 3 . 6 m g カプセル剤 ( 1 0 . 0 m g の遊離基剤 ) へと適量に分け、3 ステージ溶出試験で試験した。そのコーティングパラメータを表 7 に示し、溶出プロフィールを図 1 0 に示す。

30

【 0 1 1 9 】

## 【表 7】

表 7：ロット 2009-138-45 のコーティングパラメータ

パラメータ	範囲
生成物温度	32.0-33.0°C
注入口温度	48.4-54.1°C
排出口温度	29.3-30°C
加工処理空気	40-53 m <sup>3</sup> /h
アトマイズ空気	2.0バール
噴霧時間	126.75分
噴霧速度	12.8 g/分

10

10 時間の時間点で、DOE 3 から薬物の 20% が放出されており、それは目標プロフィールと非常にマッチしていた。DOE 3 (ロット 2009-138-45) のペレットの一部を 13.6 mg 用量 (10 mg の遊離基剤用量に相当) までゼラチンカプセル内に封入し、安定状態にした。ボトルに 16 個のカプセル剤を充填し、以下の条件：4 つのボトルを 40 / 75% 相対湿度、4 つのボトルを 30 / 65% 相対湿度、1 つのボトルを 25 / 60% 相対湿度に置いた。16 個のカプセル剤と等価なペレットだけを内包する 2 つのボトルは、開口皿での促進試験のために 40 / 75% 相対湿度に置いた。2 週間安定状態にした後、試料を開口容器、30 / 65% 相対湿度および 40 / 75% 相対湿度から引き出した。これらの試料についての溶出プロフィールを図 11 に示す。

20

## 【0120】

2 週間の開口容器ペレットは、4 時間の時間点で薬物を放出し始めた。初期ペレットとその他の密閉容器試料では、6 時間後の時間点まで薬物放出は始まらなかった。2 つの密閉容器試料では、薬物の放出は該初期放出よりも遅かった。ペレットが湿気を吸収していることにより、GMS (Imwitor (登録商標)) が不安定となってしまう、薬物の放出が該開口容器試験の場合においてより速くなってしまったと推測された。GMS の安定化を試みるため、ロット 2009-138-45 の試料を炉内に入れ、50 で 12 時間、24 時間および 48 時間硬化させた。その溶出結果を図 12 に示す。

30

## 【0121】

50 では、硬化時間は薬物放出に影響しなかった。別の硬化試験を、55 に設定した炉でセットアップした。ロット 2009-138-45 (DOE 3) の試料を 24、48 および 108 時間 (4.5 日間) 硬化させた。その溶出プロフィールを図 13 に示す。

## 【0122】

55 でのペレットの硬化後の薬物放出は、時間に直接的に依存性ではなかった。55 で硬化させた試料では、ペレットをゼラチンおよび HPMC のカプセル内へと適量に分けた (13.6 mg / 10.0 mg の遊離基剤用量)。HPMC カプセルには、過剰の湿気 (あれば) を吸収させるために各ボトルに 1 グラムの乾燥剤を内包させる。試料を 50 で硬化させ、HPMC カプセルにのみ適量に分け、1 グラムの乾燥剤とともに各ボトルに入れた。16 個のカプセル剤を各ボトル内に入れた。安定性条件を表 8 に示す。

40

## 【0123】

【表 8】

表 8 硬化ペレットについての安定性条件

安定性条件	40°C/75%相対湿度	30°C/65%相対湿度	25°C/60%相対湿度	40°C/75%相対湿度(開口容器のペレットのみ)
カプセルの型	条件あたりのボトル数			
HPMC, 55°C	4	4	1	2
ゼラチン, 55°C	4	4	1	
HPMC, 50°C	4	4	1	2

10

2 および 4 週間後、5 5 で硬化させた試料を引き出し、これらに対して溶出試験を行った。安定性試料についての溶出結果を図 1 4 に示す。

## 【 0 1 2 4 】

5 5 で硬化させて H P M C カプセル内に入れたペレットでは、初期、2 週間および 4 週間の試料についての溶出プロフィールは同様の結果が得られた。これは、この条件下での生成物の安定性を示す。ゼラチン負荷カプセル剤では、2 週間および 4 週間の試料における初期放出よりも少し遅い溶出プロフィールが得られた。

20

## 【 0 1 2 5 】

ロット 2 0 0 9 - 1 3 8 - 4 5 ( D O E 3 , S R および p H コーティングした ) 含有 H P M C カプセルを乾燥剤とともに 4 0 / 7 5 % R H ( 密閉容器 ) の安定性で 8 ヶ月間放置した。溶出試験のために試料を 2、3 および 8 ヶ月目に引き出した。D - 硫酸アンフェタミンペレット含有 H P M C カプセルについての溶出プロフィールを図 1 5 に示す。

## 【 0 1 2 6 】

加速安定性で 8 ヶ月間後、D - 硫酸アンフェタミンは初期放出プロフィール ( T = 0 ) と同様のプロフィールを有する。唯一の違いは 7 ~ 1 0 時間の間におけるより緩慢な放出である。

30

## 【実施例】

## 【 0 1 2 7 】

## 実施例 1

本明細書に記載のコアペレットの例は下記の構成要素を含む ( 5 k g バッチで生成の場合 ) 。

## 【 0 1 2 8 】

バッチサイズ 5 , 0 0 0 グラム

造粒媒体の固形分 6 %

## 【 0 1 2 9 】

40

【表 1 e】

構成要素	mg/1mgペレット	%w/w	g/バッチ
硫酸デキストロアン フェタミン, USP	22.0	22.0	1100.0
Avicel PH-101	65.0	65.0	3250.0
デンプン 1500	10.0	10.0	500.0
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.0	3.0	150.0
合計	10.0	100.0	5000.0
DI水	加工処理中に除去		2356.0

加工処理では、余分量の水を造粒媒体中に添加する。水は乾燥ブレンドバッチサイズの47.12%である。造粒媒体は2506.0グラムであり、噴霧速度は418 ± 20 g / 分である。

## 【0130】

## 実施例 2

コアペレットに適用する持続放出コーティングの例は下記の構成要素を用いて調製される。

## 【0131】

コアバッチサイズ - 1100.0 g

コーティングによる重量増加 - 30%

固形分 - 12.0%

## 【0132】

## 【表 2 e】

構成要素	mg/1gペレット	溶媒比	%w/w	g/バッチ
Ethocel S 10	14.75		49.15	162.2
Klucel EF	3.69		12.29	40.6
セバシン酸ジブチル	1.07		3.56	11.7
ステアリン酸マグネシウム 2257	10.50		35.00	115.5
			100.00	330.0
エタノール		95		2299.0
DI水		5		121.0
コーティングされたペレットの理論量 (g)		1430		

## 実施例 3

重量増加30%で製剤化されるS100 pH依存性コーティングは下記の構成要素を用いて製剤化される。

## 【0133】

コーティングによる重量増加 - 30%

固形分 - 10.0%

バッチサイズ - 715 g

コアペレット量 - 550 g

【0134】

【表3e】

構成要素	mg/1gペレット	溶媒比	%w/w	g/バッチ
オイドラギットS100	24.18		80.6	133.0
Imwitor 900K	2.43		8.1	13.4
セバシン酸ジブチル	2.43		8.1	13.4
Tween 80	0.96		3.2	5.3
エタノール		94.4		1402.5
DI水		5.6		82.5
			100.0	1650.0
コーティングされたペレットの理論量 (g)		880.0		

10

実施例 4

重量増加 50% で製剤化される S100 pH 依存性コーティングは下記の構成要素を含む。

20

【0135】

コーティングによる重量増加 - 50.0%

固形分 - 10.0%

バッチサイズ - 715 g

コアペレット量 - 550 g

【0136】

【表4e】

構成要素	mg/1gペレット	溶媒比	%w/w	g/バッチ
オイドラギットS100	40.30		80.6	221.7
Imwitor 900K	4.05		8.1	22.3
セバシン酸ジブチル	4.05		8.1	22.3
Tween 80	1.60		3.2	8.8
エタノール		94.4		2337.5
DI水		5.6		137.5
			100.0	2750.0
コーティングされたペレットの理論量 (g)		990.0		

30

40

実施例 5

実施例 1 におけるようなペレットコア、実施例 2 におけるような持続放出コーティングおよび実施例 3 におけるような 30% の重量増加を有する pH 依存性コーティングを用いて製剤を作製した。

【0137】

【表 5 e】

構成要素	mg/1gペレット	%w/w
硫酸デキストロアンフェタミン USP	22.00	13.75
Avicel PH-101	65.00	40.63
デンプン 1500	10.00	6.25
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.00	1.88
Ethocel Std 10	14.75	9.22
Klucel EF	3.69	2.30
セバシン酸ジブチル	1.07	0.67
ステアリン酸マグネシウム 2257	10.50	6.56
オイドラギットS100	24.18	15.11
Imwitor 900K	2.43	1.52
セバシン酸ジブチル	2.43	1.52
Tween 80	0.96	0.60
	160.00	100.00

10

20

## 実施例 6

実施例 1 におけるようなペレットコア、実施例 2 におけるような持続放出コーティングおよび実施例 3 のような 50% の重量増加を有する pH 依存性コーティングを用いて製剤を作製した。

【 0 1 3 8 】

【表 6 e】

構成要素	mg/1gペレット	%w/w
硫酸デキストロアンフェタミン USP	22.00	12.22
Avicel PH-101	65.00	36.11
デンプン 1500	10.00	5.56
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.00	1.67
Ethocel Std 10	14.75	8.19
Klucel EF	3.69	2.05
セバシン酸ジブチル	1.07	0.59
ステアリン酸マグネシウム 2257	10.50	5.83
オイドラギットS100	40.30	22.39
Imwitor 900K	4.05	2.25
セバシン酸ジブチル	4.05	2.25
Tween 80	1.60	0.89
構成要素	mg/1gペレット	%w/w
	180.00	100.00

10

20

## 実施例 7

より速い放出プロフィールを得るため、水不溶性ポリマー（Ethocel）に対する水溶性ポリマー（Klucel）の別の比を有する持続放出コーティングの例が下記の構成要素を用いて調製される。

## 【 0 1 3 9 】

コアバッチサイズ - 1 1 0 0 . 0 g

コーティングによる重量増加 - 3 0 %

固形分 - 1 2 . 0 %

## 【 0 1 4 0 】

30

【表 7 e】

構成要素	mg/1gペレット	溶媒比	%w/w	g/バッチ
Ethocel Std 10	12.48		41.59	137.2
Klucel EF	3.12		10.40	34.3
セバシン酸ジブチル	0.90		3.01	9.9
ステアリン酸マグネシウム 2257	13.50		45.00	148.5
				330.0
エタノール		95		2299.0
DI水		5		121.0
			100.00	2750.0
コーティングされたペレットの理論量 (g)	1430			

10

## 実施例 8

実施例 1 におけるようなペレットコア、実施例 7 におけるような持続放出コーティングおよび実施例 3 におけるような 30% の重量増加を有する pH 依存性コーティングを用いて製剤を作製した。

20

【 0 1 4 1 】

【表 8 e - 1】

構成要素	mg/1gペレット	%w/w
硫酸デキストロアンフェタミン USP	22.00	13.75
Avicel PH-101	65.00	40.63
デンプン 1500	10.00	6.25
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.00	1.88
Ethocel Std 10	12.48	7.80

30

【 0 1 4 2 】

【表 8 e - 2】

構成要素	mg/1gペレット	%w/w
Klucel EF	3.12	1.95
セバシン酸ジブチル	0.90	0.56
ステアリン酸マグネシウム 2257	13.50	8.44
オイドラギットS100	24.18	15.11
Imwitor 900K	2.43	1.52
セバシン酸ジブチル	2.43	1.52
Tween 80	0.96	0.60
	160.00	100.00

40

50

## 実施例 9

実施例 1 におけるようなペレットコア、実施例 7 におけるような持続放出コーティングおよび実施例 4 におけるような 50% の重量増加を有する pH 依存性コーティングを用いて製剤を作製した。

【 0 1 4 3 】

【 表 9 e 】

構成要素	mg/1gペレット	%w/w
硫酸デキストロアンフェタミン USP	22.00	12.22
Avicel PH-101	65.00	36.11
デンプン 1500	10.00	5.56
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.00	1.67
Ethocel Std 10	12.48	6.93
Klucel EF	3.12	1.73
セバシン酸ジブチル	0.90	0.50
ステアリン酸マグネシウム 2257	13.50	7.50
オイドラギット S100	40.30	22.39
Imwitor 900K	4.05	2.25
セバシン酸ジブチル	4.05	2.25
Tween 80	1.60	0.89
	180.00	100.00

10

20

## 実施例 10

本開示による持続放出コーティングの別の例が下記の構成要素を用いて調製される。

【 0 1 4 4 】

コアバッチサイズ - 1100.0 g

コーティングによる重量増加 - 30%

固形分 - 12.0%

【 0 1 4 5 】

30

【表 1 0 e】

構成要素	mg/1gペレット	溶媒比	%w/w	g/バッチ
Ethocel Std 10	13.22		44.08	145.5
Klucel EF	3.1		11.02	36.4
セバシン酸ジブチル	1.47		4.90	16.2
ステアリン酸マグネシウム 2257	12.00		40.00	132.0
エタノール		95		2299.0
DI水		5		121.0
			100.00	2750.0
コーティングされたペレットの理論量 (g)	1430			

10

## 実施例 1 1

実施例 1 におけるようなペレットコア、実施例 1 0 におけるような持続放出コーティングおよび実施例 3 におけるような 3 0 % の重量増加を有する pH 依存性コーティングを用いて製剤を作製した。

20

【 0 1 4 6 】

【表 1 1 e】

構成要素	mg/1gペレット	%w/w
硫酸デキストロアンフェタミン USP	22.00	13.75
Avicel PH-101	65.00	40.63
デンプン 1500	10.00	6.25
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.00	1.88
Ethocel Std 10	13.22	8.27
Klucel EF	3.31	2.07
セバシン酸ジブチル	1.47	0.92
ステアリン酸マグネシウム 2257	12.00	7.50
オイドラギットS100	24.18	15.11
Imwitor 900K	2.43	1.52
セバシン酸ジブチル	2.43	1.52
Tween 80	0.96	0.60
	160.00	100.00

30

40

## 実施例 1 2

デンプンもオスマジェントも含有しない本明細書に記載のコアペレットの例は下記の構成要素を含む ( 2 k g バッチで生成した場合 ) 。このコアペレットを実施例 1 7 ~ 2 1 において使用する。

【 0 1 4 7 】

【表 1 2 e】

構成要素	mg/1gペレット	%w/w	g/バッチ
硫酸デキストロアン フェタミン, USP	220	22.0	440
微晶質セルロース, NF	780	78.0	1560
合計	1000	100.0	2000
DI水	加工処理中に除去		1440

10

## 実施例 1 3

緩慢放出製剤 ( 1 および 2 ) 2 5 % S R + 2 0 % または 3 0 % の p H コーティングにおける使用のための本明細書に記載の緩慢持続放出コーティングの例

【 0 1 4 8 】

【表 1 3 e】

## SRコート緩慢放出 ( 1 および 2 )

コーティングによる重量

増加 : 25.0

固形分% : 12.0

20

構成要素	mg/g	溶媒比	%w/w	g/バッチ
エチルセルロース, NF	81.5		8.15	123
ヒドロキシプロピル セルロース, NF	20.4		2.04	31
セバシン酸ジブチル, NF	5.9		0.59	9
ステアリン酸マグネ シウム, NF	58.0		5.80	88
エタノール (変性)		95		1742
DI水		5		92
コーティングされたペレットの理論量 (g)		1250		

30

40

## 実施例 1 4

緩慢放出製剤 ( 1 および 2 ) 2 5 % S R + 2 0 % または 3 0 % の p H コーティングにおける使用のための本明細書に記載の緩慢腸溶コーティングの例

【 0 1 4 9 】

## 【表 1 4 e - 1】

## S100 pH依存性コート緩慢放出(1)

コーティングによる重量増加：	20%
固形分%：	10%
バッチサイズ (g)	1500
コアペレット量 (g)	1250

構成要素	mg/g	溶媒比	%w/w	g/バッチ
メタクリル酸コポリマーB型	133.7		13.37	202
モノ-およびジ-グリセリド, NF	13.4		1.34	20
セバシン酸ジブチル, NF	13.4		1.34	20
ポリソルベート80, NF	5.3		0.53	8
エタノール(変性)		94.4		2138
DI水		5.6		113
コーティングされたペレットの理論量 (g)	1500			

10

20

## S100 pH依存性コーティング緩慢放出(2)

コーティングによる重量増加：	30%
固形分%：	10%
バッチサイズ (g)	1625
コアペレット量 (g)	1250

30

構成要素	mg/g	溶媒比	%w/w	g/バッチ
メタクリル酸コポリマーB型	185.1		18.51	302
モノ-およびジ-グリセリド, NF	18.6		1.86	30
セバシン酸ジブチル, NF	18.6		1.86	30
ポリソルベート80, NF	7.4		0.74	12

40

## 【 0 1 5 0 】

【表 1 4 e - 2】

エタノール（変性）		94.4		3206
DI水		5.6		169
コーティングされたペレットの理論量（g）		1625		

## 実施例 1 5

中速度放出（medium release）製剤（1および2）20%SR + 20%  
または30%のpHコーティングにおける使用のための本明細書に記載の中速度持続放出  
コーティングの例

【0151】

【表 1 5 e - 1】

## SRコート中速度放出（1および2）

コーティングによる重量増加： 20%

固形分%： 12%

構成要素	mg/g	溶媒比	%w/w	g/ バ ッ チ
エチルセルロース, NF	134.0		13.40	98
ヒドロキシプロピル セルロース, NF	33.5		3.35	25
セバシン酸ジブチル , NF	9.7		0.97	7
ステアリン酸マグネ シウム, NF	95.5		9.55	70
エタノール（変性）		95		1393
DI水		5		73
コーティングされたペレットの量（g）		1200		

## S100 pH依存性コート中速度放出（1）

コーティングによる

重量増加： 20.0

固形分%： 10.0

バッチサイズ（g） 1440

コアペレット量（g） 1000

【0152】

【表 1 5 e - 2】

構成要素	mg/g	溶媒比	%w/w	g/ バ ッ チ
メタクリル酸コポリ マーB型	120.3		12.03	193
モノ-およびジ-グリ セリド, NF	13.6		1.36	19
セバシン酸ジブチル , NF	13.6		1.36	19
ポリソルベート80, NF	5.4		0.54	8
エタノール (変性)		94.4		2077
DI水		5.6		123
コーティングされたペレットの量 (g)	1440			

## S100 pH依存性コート中速度放出 (2)

コーティングによる

重量増加: 30%

固形分%: 10%

バッチサイズ (g) 1560

コアペレット量 (g) 1200

構成要素	mg/g	溶媒比	%w/w	g/ バ ッ チ
メタクリル酸コポリ マーB型	185.1		18.51	290
モノ-およびジ-グリ セリド, NF	18.6		1.86	29
セバシン酸ジブチル , NF	18.6		1.86	29
ポリソルベート80,	7.3		0.73	12

【 0 1 5 3 】

【表 1 5 e - 3】

NF			
エタノール（変性）		94.4	3210
DI水		5.6	190
コーティングされたペレットの量（g）		1560	

実施例 1 6

急速放出製剤 2 0 % S R + 2 0 % p Hコーティングのための急速放出コーティングの例

【 0 1 5 4】

【表 1 6 e - 1】

S Rコート急速放出

コーティングによ

る重量増加： 20.0

固形分%： 12

構成要素	mg/g	溶媒比	%w/w	g/ バッ チ
エチルセルロース, NF	57.5		5.75	83
ヒドロキシプロピ ルセルロース, NF	14.4		1.44	21
セバシン酸ジブチ ル, NF	4.2		0.42	6
ステアリン酸マグ ネシウム, NF	6.22		6.22	90
エタノール（変性）		95		1393
DI水		5		73
コーティングされたペレットの量（g）		1200		

S 1 0 0 p H依存性コート急速放出

コーティングによる

重量増加： 20%

固形分%： 10%

バッチサイズ（g） 1440

【 0 1 5 5】

10

20

30

40

【表 1 6 e - 2】

コアペレット量 (g) 1200

構成要素	mg/g	溶媒比	%w/w	g/バッチ
メタクリル酸コポリマーB型	133.7		13.37	193
モノ-およびジ-グリセリド, NF	13.4		1.34	19
セバシン酸ジブチル, NF	13.4		1.34	19
ポリソルベート80, NF	5.3		0.53	8
エタノール (変性)		94.4		2077
DI水		5.6		123
コーティングされたペレットの量 (g)		1440		

## 実施例 1 7

実施例 1 2 に記載のコア、持続放出コーティングによる 2 5 % の重量増加 + 遅延放出 (腸溶) コーティングによる 2 0 % の重量増加を有する硫酸デキストロアンフェタミン組成物の例, 3 0 m g カプセル剤 (緩慢放出製剤 1 )

【 0 1 5 6 】

【表 1 7 e - 1】

構成要素および品質標準 (ならびに適用可能な場合は等級)	機能	成分含量 (表示値 (label claim))	
		30mg	
		単位あたりの量 (mg)	%
硫酸デキストロアンフェタミン, USP	活性成分	30.00	14.59
微晶質セルロース, NF (Avicel PH-101)	結合剤	106.36	51.74
エチルセルロース, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	フィルム形成剤	16.76	8.15
ヒドロキシプロピルセルロース, NF (Klucel EF Pharm)	フィルム形成剤	4.19	2.04
セバシン酸ジブチル, NF	フィルム可塑剤	1.21	0.59

【 0 1 5 7 】

【表 17 e - 2】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値（label claim））	
		30mg	
		単位あたりの量（mg）	%
ステアリン酸マグネシウム, NF	疎水性フィルム構成要素	11.93	5.80
メタクリル酸コポリマーB型（オイドラギットS 100）	フィルム形成剤	27.48	13.37
モノ-およびジ-グリセリド, NF (Imwitor 900K)	フィルム可塑剤	2.76	1.34
セバシン酸ジブチル, NF	フィルム可塑剤	2.76	1.34
ポリソルベート80, NF	可溶化剤	1.09	0.53
タルク USP, EP		1.02	0.50
合計		205.56	100.0

10

20

## 実施例 18

実施例 12 におけるようなコア、持続放出コーティングによる 25% の重量増加 + 遅延放出（腸溶）コーティングによる 30% の重量増加を有する硫酸デキストロアンフェタミン組成物の例，30mg カプセル剤（緩慢放出製剤 2）

【0158】

【表 18 e - 1】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値）	
		30mg	
		単位あたりの量（mg）	%
硫酸デキストロアンフェタミン, USP	活性成分	30.00	13.47
微晶質セルロース, NF (Avicel PH-101)	結合剤	106.36	47.76
エチルセルロース, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	フィルム形成剤	16.76	7.53
ヒドロキシプロピルセルロース, NF (Klucel EF Pharm)	フィルム形成剤	4.19	1.88
セバシン酸ジブチル, NF	フィルム可塑剤	1.21	0.54

30

40

【0159】

【表 1 8 e - 2】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値）	
		30mg	
		単位あたりの量（mg）	%
ステアリン酸マグネシウム, NF	疎水性フィルム構成要素	11.93	5.36
メタクリル酸コポリマーB型（オイドラギットS 100）	フィルム形成剤	41.22	18.51
モノ-およびジ-グリセリド, NF (Imwitor 900K)	フィルム可塑剤	4.14	1.86
セバシン酸ジブチル, NF	フィルム可塑剤	4.14	1.86
ポリソルベート80, NF	可溶化剤	1.64	0.74
タルク USP, EP		1.11	0.50
合計		222.7	100.0

10

20

## 実施例 1 9

実施例 1 2 におけるようなコア、持続放出コーティングによる 2 0 % の重量増加 + 遅延放出（腸溶）コーティングによる 2 0 % の重量増加を有する硫酸デキストロアンフェタミン組成物の例，3 0 m g カプセル剤（中速度放出製剤 1）

【 0 1 6 0】

【表 1 9 e - 1】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値）	
		30mg	
		単位あたりの量（mg）	%
硫酸デキストロアンフェタミン, USP	活性成分	30.00	15.44
微晶質セルロース, NF (Avicel PH-101)	結合剤	106.36	54.73
エチルセルロース, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	フィルム形成剤	13.40	6.90
ヒドロキシプロピルセルロース, NF (Klucel EF Pharm)	フィルム形成剤	3.35	1.72
セバシン酸ジブチル, NF	フィルム可塑剤	0.97	0.50
ステアリン酸マグネシウム, NF	疎水性フィルム構成要素	9.55	4.91

30

40

【 0 1 6 1】

【表 19 e - 2】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値）	
		30mg	
		単位あたりの量（mg）	%
メタクリル酸コポリマーB型（オイドラギットS 100）	フィルム形成剤	26.38	12.03
モノ-およびジ-グリセリド，NF（Imwitor 900K）	フィルム可塑剤	2.65	1.36
セバシン酸ジブチル，NF	フィルム可塑剤	2.65	1.36
ポリソルベート80，NF	可溶化剤	1.05	0.54
タルク USP，EP		0.98	0.50
合計		194.34	100.0

10

## 実施例 20

20

実施例 12 におけるようなコア、持続放出コーティングによる 20% の重量増加 + 遅延放出（腸溶）コーティングによる 30% の重量増加を有する硫酸デキストロアンフェタミン組成物の例，30mg カプセル剤（中速度放出製剤 2）

【0162】

【表 20 e - 1】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値）	
		30mg	
		単位あたりの量（mg）	%
硫酸デキストロアンフェタミン，USP	活性成分	30.00	14.03
微晶質セルロース，NF（Avicel PH-101）	結合剤	106.36	49.75
エチルセルロース，NF（Ethocel Standard 10 Premium）	フィルム形成剤	13.40	6.27
ヒドロキシプロピルセルロース，NF（Klucel EF Pharm）	フィルム形成剤	3.35	1.57
セバシン酸ジブチル，NF	フィルム可塑剤	0.97	0.45
ステアリン酸マグネシウム，NF	疎水性フィルム構成要素	9.55	4.47
メタクリル酸コポリマーB型（オイドラギットS 100）	フィルム形成剤	39.57	18.51

30

40

【0163】

【表 2 0 e - 2】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値）	
		30mg	
		単位あたりの量（mg）	%
モノ-およびジ-グリセリド, NF (Imwitor 900K)	フィルム可塑剤	3.98	1.86
セバシン酸ジブチル, NF	フィルム可塑剤	3.98	1.86
ポリソルベート80, NF	可溶化剤	1.57	0.73
タルク USP, EP		1.06	0.50
合計		213.79	100.0

10

## 実施例 2 1

実施例 1 2 におけるようなコア、持続放出コーティングによる 20% の重量増加 + 遅延放出（腸溶）コーティングによる 20% の重量増加を有する硫酸デキストロアンフェタミン組成物の例，30mg カプセル剤（急速放出製剤）

20

【 0 1 6 4】

【表 2 1 e - 1】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値）	
		30mg	
		単位あたりの量（mg）	%
硫酸デキストロアンフェタミン, USP	活性成分	30.00	15.20
微晶質セルロース, NF (Avicel PH-101)	結合剤	106.36	53.90
エチルセルロース, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	フィルム形成剤	11.34	5.75
ヒドロキシプロピルセルロース, NF (Klucel EF Pharm)	フィルム形成剤	2.84	1.44
セバシン酸ジブチル, NF	フィルム可塑剤	0.82	0.42
ステアリン酸マグネシウム, NF	疎水性フィルム構成要素	12.27	6.22
メタクリル酸コポリマーB型（オイドラギットS 100）	フィルム形成剤	26.38	13.37
モノ-およびジ-グリセリド, NF (Imwitor 900K)	フィルム可塑剤	2.65	1.34

30

40

【 0 1 6 5】

【表 2 1 e - 2】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値）	
		30mg	
		単位あたりの量（mg）	%
セバシン酸ジブチル, NF	フィルム可塑剤	2.65	1.34
ポリソルベート80, NF	可溶化剤	1.05	0.53
タルク USP, EP		0.98	0.50
合計		197.34	100.0

10

## 実施例 2 2

実施例 1 7 ~ 2 1 に記載の 5 種類の製剤を記載の溶出試験に供した。溶出データの表に示す。

【 0 1 6 6 】

【表 2 2 e】

時間(時間)	急速(446604)	中速度(446603)	中速度(446605)	緩慢(446602)	緩慢(446606)
	20%SR, 20%EC	20%SR ; 30%EC	20%SR ; 20%EC	25%SR ; 20%EC	25%SR ; 30%EC
0.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2.	1.6	2.9	0.2	0.0	0.5
4.	2.4	5.7	0.6	0.0	1.3
6.	4.0	9.9	1.4	0.0	2.1
7.	6.6	13.1	2.5	1.1	2.7
8.	9.7	16.3	5.0	3.0	3.1
9.	15.0	19.6	11.9	7.9	3.3
10.	25.8	23.0	25.7	18.0	4.4
12.	57.7	39.1	60.6	47.6	14.4
14.	81.5	64.0	81.4	71.9	41.7
16.	91.7	79.7	90.5	85.1	66.4
20.	97.7	89.8	96.2	94.8	85.7

20

30

40

溶出データのグラフを図 1 6 に示す。このグラフでわかるように、該製剤は 6 ~ 1 0 時間の遅延放出の後、次の 1 0 時間にわたって持続放出増大をもたらすものであった。

【 0 1 6 7 】

## 実施例 2 3

デキストロアンフェタミンの 3 0 m g カプセル剤の並行 5 アーム非盲検単回投与絶食試験を健常非喫煙者の男性被験体において実施し、各治験の間に実施例 1 3 ~ 1 7 に記載の 5 種類の製剤を 5 6 名の健常な男性志願者（年齢 1 8 ~ 4 5 歳）に投与した。

【 0 1 6 8 】

該治験の間には 5 種類の製剤を経口投与した：

処置 A : 1 個の硫酸デキストロアンフェタミンカプセル剤, 3 0 m g , C I I ( 2 0 %

50

S R , 3 0 % E R コート , 中速度放出 ) ;

処置 B : 1 個の硫酸デキストロアンフェタミンカプセル剤 , 3 0 m g , C I I ( 2 5 % S R , 2 0 % E R コート , 緩慢放出 ) ;

処置 C : 1 個の硫酸デキストロアンフェタミンカプセル剤 , 3 0 m g , C I I ( 2 0 % S R , 2 0 % E R コート , 急速放出 ) ,

処置 D : 1 個の硫酸デキストロアンフェタミンカプセル剤 , 3 0 m g , C I I ( 2 5 % S R , 3 0 % E R コート , 緩慢放出 ) ;

処置 E : 1 個の硫酸デキストロアンフェタミンカプセル剤 , 3 0 m g , C I I ( 2 0 % S R , 2 0 % E R コート , 中速度放出 ) 。

【 0 1 6 9 】

薬剤 ( p h a r m a c e u t i c a l ) は毎日午前 8 時に投与し、血清アンフェタミン濃度を 1 時間ごとに 2 0 時間測定した。バリデートされた方法 ( D 2 4 バージョン 0 0 ) を使用し、デキストロアンフェタミンとその内部標準アンフェタミン - d 5 をヒト血漿 ( 2 0 0 . 0  $\mu$  L ) から、エチレンジアミン四酢酸カリウム (  $K_2$  E D T A ) を抗凝固剤として使用し、液 - 液抽出、窒素下でのエバポレーションおよび 2 0 0 . 0  $\mu$  L の移動相 ( 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸 : アセトニトリル , 8 0 : 2 0 , v / v ) 中での再構成によって抽出した。この抽出物のアリコートを高速度液体クロマトグラフィー ( H P L C ) システムに注入し、H S I D タンデム質量分析計を備えた A P I 3 0 0 0 を用いて検出し、ピーク面積比法を用いて定量した。

【 0 1 7 0 】

方法の感度と選択性は、逆クロマトグラフィー条件下で規定の保持時間において、前駆物質から生成物への相違するイオン質量遷移をデキストロアンフェタミン ( 1 3 6 . 2 1 1 9 . 1 ) およびその内部標準アンフェタミン - d 5 ( 1 4 1 . 2 1 2 4 . 1 ) について検出することにより達成した。

【 0 1 7 1 】

そのアッセイの評価 ( 規定の判定基準を使用 ) を、ヒト血漿中のデキストロアンフェタミンについて 0 . 2 0 0 n g / m L ~ 5 1 . 2 0 0 n g / m L の範囲を包含する 8 点較正曲線 ( 濃度ゼロを除く ) の作成により行なった。較正曲線の傾きと切片を加重線形回帰解析 (  $1 / \text{濃度}^2$  ) によって求めた。2 つの較正曲線および二連の Q C 試料 ( 3 つの濃度レベルで ) を各バッチの試験試料とともに解析した。ピーク面積比を使用し、該較正曲線から標準、品質管理試料および未知試験試料の濃度を求めた。

【 0 1 7 2 】

血清濃度を図 1 7 に示す。この図において、1 日の開始時刻を午後 9 時に設定している。図 1 8 では、3 種類の市販の製剤デキセドリン、アデロール X R およびピバンセの薬物動態データのオーバーレイを図 1 7 のデータに重ねている。

【 0 1 7 3 】

以下の表に示されるように、初期曝露 0 ~ 6 時間および 0 ~ 1 0 時間では処置 A で最も高く、これはこの製剤で観察された早期溶出と関連していた。0 ~  $T_{m a x}$  の曝露では処置 A がその他の処置より僅かばかり高かったが、処置 B および C よりも変動性であった。処置 C では B よりも高かったが、より変動性であった。処置 D では曝露 0 ~  $T_{m a x}$  が比較的高かった ( 全  $A U C_{0 - \infty}$  を考慮すると ) が、処置 D の  $T_{m a x}$  値はその他の処置よりも遅れて現れた。

【 0 1 7 4 】

10

20

30

40

【表 2 3 e - 1】

処置	AUC <sub>0~6</sub> (ng・時間/mL)		AUC <sub>0~10</sub> (ng・時間/mL)		AUC <sub>0~Tmax</sub> (ng・時間/mL)		AUC <sub>0~無限大</sub> (ng/mL)	
	平均値	CV	平均値	CV	平均値	CV (%)	平均値	CV (%)
	(N)	(%)	(N)	(%)				
A	16.7 (10)	29.9	63.8	23.9	286.0	60.2	991.5	42.6
B	2.1 (12)	78.8	32.9	41.2	234.6	20.6	1142.4	16.7
C	6.5 (10)	38.1	30.7	40.5	278.5	37.4	1250.3	20.7
D	1.6 (12)	44.7	7.3	41.3	266.0	50.7	869.9	27.7
E	2.1 (12)	33.3	27.3	34.0	264.2	60.2	1069.5	35.8

処置A、B、C、DおよびEの平均Tmax値は、それぞれ、17.9、16.4、17.7、22.6および17.8時間であった。

これらの製剤で得られた初期曝露(0~6および0~10)はAUC<sub>0~無限大</sub>と比べて非常に低く、以下の表にAUC<sub>0~Tmax</sub>とともに、5つの各処置のAUC<sub>0~無限大</sub>の平均値に対するこれらの部分曝露測定基準の平均値のパーセンテージに換算して示す。

【0175】

【表 2 3 e - 2】

処置	AUC <sub>0~6</sub>	AUC <sub>0~10</sub>	AUC <sub>0~Tmax</sub>
A	1.7	6.4	28.8
B	0.1	2.9	20.5
C	0.5	2.5	22.3
D	0.2	0.8	30.6
E	0.2	2.6	24.7

曝露は、すべての処置(0~6時間)で2%未満であり、AUC(0~10時間)では処置A(6.4%)以外は5%未満であった。

【0176】

その試験中、17名の被験体で合計25例の有害事象(「AE」)が起こった。最も多く見られたAEを、各処置後に起こったAEの総数に対する分数で示す。

【0177】

処置A[硫酸デキストロアンフェタミンカプセル剤, 30mg, CII(20%SR, 30% pHコート, 中速度放出)]、処置C[硫酸デキストロアンフェタミンカプセル剤, 30mg, CII(20%SR, 20% pHコート, 急速放出)]および処置D[硫酸デキストロアンフェタミンカプセル剤, 30mg, CII(25%SR, 30% pHコート, 緩慢放出)]の投与後では、1回より多くのAEは報告されなかった。

【0178】

処置B(硫酸デキストロアンフェタミンカプセル剤, 30mg, CII(25%SR, 20% pHコート, 緩慢放出)の投与後、最も多く見られたAEは頭痛(2/7)と傾眠(2/7)であった。

【0179】

処置E[(硫酸デキストロアンフェタミンカプセル剤, 30mg, CII(20%SR

10

20

30

40

50

、20% pHコート、中速度放出) ]の投与後、最も多く見られたAEは口渇(2/8)であった。

【0180】

試験検査終了後は、AEは報告されなかった。

【0181】

5例のAEは該試験薬物に「おそらく」関連しており、12例のAEは試験薬物に関連が「ないとはいえない」というものであった。この試験中にAEが起こった被験体はすべて完全に回復した。

【0182】

重篤有害事象(SAE)は報告されなかった。

【0183】

実施例24

メチルフェニデート組成物、54mgカプセル剤(緩慢放出製剤、SRによる25%の重量増加+30%のpH依存性重量増加)

【0184】

【表24e-1】

構成要素および品質標準(ならびに適用可能な場合は等級)	機能	成分含量(表示値)	
		54mg	
		単位あたりの量(mg)	%
塩酸メチルフェニデート, USP, CII	活性成分	54.00	13.54
微晶質セルロース, NF (Avicel PH-101)	結合剤	191.45	48.00

【0185】

【表24e-2】

構成要素および品質標準(ならびに適用可能な場合は等級)	機能	成分含量(表示値)	
		54mg	
		単位あたりの量(mg)	%
エチルセルロース, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	フィルム形成剤	30.16	7.56
ヒドロキシプロピルセルロース, NF (Klucel EF Pharm)	フィルム形成剤	7.54	1.89
セバシン酸ジブチル, NF	フィルム可塑剤	2.18	0.55
ステアリン酸マグネシウム, NF	疎水性フィルム構成要素	21.48	5.39
メタクリル酸コポリマーB型(オイドラギットS 100)	フィルム形成剤	74.19	18.60
モノ-およびジ-グリセリド, NF (Imwitor 900K)	フィルム可塑剤	7.46	1.87
セバシン酸ジブチル, NF	フィルム可塑剤	7.46	1.87
ポリソルベート80, NF	可溶化剤	2.95	0.74
合計		398.87	100.0

10

20

30

40

50

## 実施例 2 5

メチルフェニデート組成物，54mgカプセル剤（緩慢放出製剤，SRによる20%の重量増加+20%のpH依存性重量増加）

【0186】

【表25e-1】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値）	
		54mg	
		単位あたりの量（mg）	%
塩酸メチルフェニデート，USP、CII	活性成分	54.00	15.28
微晶質セルロース，NF（Avicel PH-101）	結合剤	191.45	54.16
エチルセルロース，NF（Ethocel Standard 10 Premium）	フィルム形成剤	20.42	5.78
ヒドロキシプロピルセルロース，NF（Klucel EF Pharm）	フィルム形成剤	5.11	1.45

10

【0187】

【表25e-2】

構成要素および品質標準（ならびに適用可能な場合は等級）	機能	成分含量（表示値）	
		54mg	
		単位あたりの量（mg）	%
セバシン酸ジブチル，NF	フィルム可塑剤	1.48	0.42
ステアリン酸マグネシウム，NF	疎水性フィルム構成要素	22.09	6.25
メタクリル酸コポリマーB型（オイドラギットS 100）	フィルム形成剤	47.48	13.43
モノ-およびジ-グリセリド，NF（Imwitor 900K）	フィルム可塑剤	4.77	1.35
セバシン酸ジブチル，NF	フィルム可塑剤	4.77	1.35
ポリソルベート80，NF	可溶化剤	1.89	0.53
合計		353.46	100.0

20

30

【0188】

本明細書に開示し、特許請求の範囲に示した組成物および方法はすべて、本開示に鑑みると必要以上に実験を行なうことなく作製および実施することができるものである。本発明の組成物および方法を好ましい実施形態に関して記載したが、当業者には、該組成物および/または方法に対して、ならびに本明細書に記載の方法の工程または工程シーケンスにおいて、本発明の概念、精神および範囲を逸脱することなく変形が適用され得ることが明らかであろう。より具体的には、化学的または生理学的に関連している特定の薬剤が本明細書に記載の薬剤の代わりとなり得るが、同じまたは同様の結果が得られ得ることが明らかであろう。当業者に明らかでない同様の代替物および変更はすべて、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神、範囲および概念に含まれるものとする。

40

【0189】

50

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

(項1)

複数の粒子を含む固形経口薬学的組成物であって、  
各々が：

治療量の中枢神経系刺激薬と少なくとも1種類の薬学的に許容され得る賦形剤とを含む  
コア；

該コアを被包している持続放出層；および

該持続放出層を被包している遅延放出層  
を含み、

ここで、該組成物は、該組成物を擬似胃内環境に置いたとき、該中枢神経系刺激薬の約  
10%以下が放出される4~12時間の期間をもたらす、  
固形経口薬学的組成物。

10

(項2)

前記コアが、さらに崩壊剤、オスマジェントまたは細孔形成剤を含む、上記項1に記載の  
固形経口薬学的組成物。

(項3)

上記項1に記載の固形経口薬学的組成物であって、剤形のインビトロ溶出速度が、8時間  
後に放出される薬物が0~10%であり、10時間後に2~30%の放出であり、12時間  
後に15~60%の放出であり、15時間後に45%~95%の放出であり、ここで、  
750mlの0.1N HCl水溶液中で75rpmにて2時間、続いてpH6.8のリン  
酸緩衝溶液および37 ± 0.5 のUSP Paddle Methodによって測定  
した場合、各時間に放出される薬物の量が20%放出~65%放出の間の期間から増大  
する、上記項1に記載の固形経口薬学的組成物。

20

(項4)

上記項3に記載の固形経口薬学的組成物であって、剤形のインビトロ溶出速度が、6時間  
後に放出される薬物が0~10%であり、10時間後に15~28%の放出であり、12  
時間後に40~60%の放出であり、15時間後に80%~95%の放出であり、ここで  
、該組成物が0.1N HCl、pH1.1の700mlの水溶液中に2時間まで、続いて、  
pH6.0のリン酸ナトリウムバッファー中に2~6時間；続いて、pH7.2のリン  
酸ナトリウムバッファー中に6~20時間、37 ± 0.5 で置かれるUSP Ap  
paratus Iによって測定した場合、各時間あたりに放出される活性成分の量が2  
0%放出~65%放出の間の期間から増大する、固形経口薬学的組成物。

30

(項5)

上記項3に記載の固形経口薬学的組成物であって、6時間以内に放出される薬剤が10%  
以下であり、12時間以内に放出される該薬剤が50%以下であり、0.1N HCl水  
溶液中に2時間、続いて、pH6.8のリン酸緩衝溶液中に、37 ± 0.5 で置かれ  
たとき、および、ここで該組成物がヒトに投与されたとき、投与後の時間に対する血漿濃  
度のプロットが投与後12~20時間の間に単一の最大値を示す、固形経口薬学的組成物  
。

(項6)

前記コアが実質的に球形のビーズを含む、上記項1に記載の固形経口薬学的組成物。

40

(項7)

前記コアが、前記中枢神経系刺激薬と少なくとも1種類の薬学的に許容され得る賦形剤を  
含む層でコーティングされたノンパレルビーズを含む、上記項6に記載の固形経口薬学的  
組成物。

(項8)

前記コアが、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、メチルフェニデートまたはそ  
の任意の異性体、ラセミ混合物、プロドラッグもしくは医薬品の塩を含む、上記項1に記  
載の固形経口薬学的組成物。

(項9)

50

前記コアがアンフェタミンまたはその医薬品の塩を含む、上記項 8 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 10)

前記コアがデキストロアンフェタミンまたはその医薬品の塩を含む、上記項 8 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 11)

前記コアがメチルフェニデートまたはその医薬品の塩を含む、上記項 8 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 12)

前記コアがリスデキサンフェタミンジメシラートまたはその医薬品の塩を含む、上記項 8 に記載の固形経口薬学的組成物。

10

(項 13)

前記コアが、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、スクロース、微晶質セルロースおよびその任意の組合せから選択される 1 種類以上の賦形剤を含む、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 14)

前記薬学的に許容され得る賦形剤が微晶質セルロースである、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 15)

前記遅延放出層が、5.0 より低い pH で水性媒体に不溶性である pH 依存性のポリマーまたはコポリマーを含む、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

20

(項 16)

前記遅延放出層が、酢酸フタル酸セルロース、セルロースアセテートトリマレレート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、アクリルポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、シェラック、メタクリル酸コポリマー、オイドラギット L30D、オイドラギット L100、オイドラギット FS30D、オイドラギット S100 またはその任意の組合せを含む、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 17)

30

前記遅延放出層が可塑剤を含む、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 18)

前記可塑剤がセバシン酸ジブチル (DBS)、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、鉱油、ヒマシ油または固定油である、上記項 17 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 19)

前記遅延放出層がメタクリル酸コポリマー B 型を含む、上記項 10 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 20)

前記遅延放出層が、メタクリル酸コポリマー B 型、モノ - およびジグリセリド、セバシン酸ジブチルならびにポリソルベート 80 を含む、上記項 10 に記載の固形経口薬学的組成物。

40

(項 21)

前記持続放出層が、水不溶性で水透過性のポリマーを含む、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 22)

前記持続放出層が、さらに水溶性ポリマーを含む、上記項 21 に記載の薬学的組成物。

(項 23)

前記持続放出層が、セルロースエーテル誘導体、アクリル樹脂、第四アンモニウム基を有するアクリル酸およびメタクリル酸のエステルのコポリマー、アクリル酸およびメタクリ

50

ル酸のエステルのコポリマーまたはその任意の組合せを含む、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 2 4)

前記持続放出層が、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびステアリン酸マグネシウムを含む、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 2 5)

前記崩壊剤、オスマジェント ( o s m a g e n ) または細孔形成体がコーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルファー化デンプン、変性デンプン、甘味料、クレイ、ベントナイト、微晶質セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、セルロースポリアクリンカリウム、アルギネート、デンプングリコール酸ナトリウム、ガム、寒天、グアール、イナゴマメ、カラヤ、ベクチン、トラガカント、クロスポビドンまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである、上記項 2 に記載の固形経口薬学的組成物。

10

(項 2 6)

前記崩壊剤、オスマジェントまたは細孔形成剤が、塩、酸、塩基、キレート剤、塩化ナトリウム、塩化リチウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、硫酸リチウム、ポリオール、マンニトール、スルファトール、キシリトール、炭水化物、電解質、塩化カリウム、亜硫酸ナトリウム、重炭酸カルシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、乳酸カルシウム、d - マンニトール、尿素、酒石酸、ラフィノース、スクロース、 $\alpha$  - d - ラクトース一水和物、グルコース、 $\alpha$  - ヒドロキシ酸、クエン酸、アスコルビン酸、またはその任意の組合せである、上記項 2 に記載の固形経口薬学的組成物。

20

(項 2 7)

さらに乱用抑止剤を含む、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 2 8)

さらに鼻刺激物を含む、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 2 9)

前記鼻刺激物がカプサイシノイドまたはラウリル硫酸ナトリウムである、上記項 2 8 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 3 0)

単回用量の上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物を含む水溶性カプセル剤。

30

(項 3 1)

単回用量が 1 ~ 5 0 m g の中枢神経系刺激薬である、上記項 3 0 に記載の水溶性カプセル剤。

(項 3 2)

さらに、前記薬物含有コアと前記持続放出層の間にシール部を含む、上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物。

(項 3 3)

中枢神経系刺激薬の投与に応答性の障害または状態を有する被験体の状態を処置する方法であって、有効量の上記項 1 に記載の固形経口薬学的組成物を該被験体に経口投与する工程を含む、方法。

40

(項 3 4)

前記有効量が 1 日に 1 回投与される、上記項 3 3 に記載の方法。

(項 3 5)

1 日 1 回ベースでの有効量の投与により 4 ~ 1 2 時間の前記中枢神経系刺激薬の遅延放出、続いて血漿濃度増大がもたらされ、該有効量の投与を開始して 2 4 時間の期間の間に単一の最大血清濃度 ( C m a x ) がもたらされ、これが該投与の少なくとも 1 2 時間後に現れる、上記項 3 3 に記載の方法。

(項 3 6)

C m a x が前記投与の少なくとも 1 4 時間後に現れる、上記項 3 5 に記載の方法。

(項 3 7)

50

Cmaxが前記投与の15時間後より後に現れる、上記項35に記載の方法。

(項38)

前記障害または状態が注意欠陥障害、注意欠陥過活動性障害、日中の過剰な眠気、大鬱病性障害、双極性鬱病、統合失調症の陰性症状、慢性疲労、化学療法に関連する疲労または無茶食い障害である、上記項33に記載の方法。

(項39)

治療量の中枢神経系刺激薬を含む固形経口薬学的組成物であって、ヒトに経口投与したとき4~12時間の該中枢神経系刺激薬の遅延放出および投与の10~16時間後に最大血清濃度(Cmax)をもたらす、放出後の時間に対する該血清濃度のプロットが単一の最大値を示す、固形経口薬学的組成物。

10

(項40)

擬似胃内環境に置いたとき、6時間以内に前記中枢神経系刺激薬の約10%以下が放出される、上記項39に記載の固形経口薬学的組成物。

(項41)

擬似胃内環境に置いたとき、8時間以内に前記中枢神経系刺激薬の約10%以下が放出される、上記項39に記載の固形経口薬学的組成物。

(項42)

擬似胃内環境に置いたとき、10時間以内に前記中枢神経系刺激薬の約10%以下が放出される、上記項39に記載の固形経口薬学的組成物。

20

(項43)

擬似胃内環境に置いたとき、12時間以内に前記中枢神経系刺激薬の約10%以下が放出される、上記項39に記載の固形経口薬学的組成物。

(項44)

投与後6時間の血清曲線下面積(AUC<sub>0-6</sub>)が全AUC<sub>0-</sub>の約2%未満である、上記項39に記載の固形経口薬学的組成物。

(項45)

投与後10時間の血清曲線下面積(AUC<sub>0-10</sub>)が全AUC<sub>0-</sub>の約7%未満である、上記項39に記載の固形経口薬学的組成物。

(項46)

固形経口薬学的組成物であって、

30

治療量の中枢神経系刺激薬と少なくとも1種類の薬学的に許容され得る賦形剤とを含むコア；

該コアをコーティングしている持続放出層；および

該持続放出層をコーティングしている遅延放出層を含み、

ここで、該コアには崩壊剤、オスマジェントまたは細孔形成剤が実質的に含有されておらず；

さらに、該組成物がヒトに投与されたとき、投与の3~12時間後に血清中に該中枢神経系刺激薬の約10%以下が検出可能であり、中枢神経系薬剤の血清濃度が吸収開始から投与後12~16時間の期間までに増大する、固形経口薬学的組成物。

40

(項47)

中枢神経系刺激薬を含む固形経口薬学的組成物であって、剤形のインビトロ溶出速度が、8時間後に0~10%の薬物の放出であり、10時間後に2~30%の放出であり、12時間後に15~60%の放出であり、15時間後に45%~95%の放出であり、ここで、該組成物が0.1N HCl、pH1.1の700mlの水溶液中に2時間まで、続いて、pH6.0のリン酸ナトリウムバッファー中に2~6時間；続いて、pH7.2のリン酸ナトリウムバッファー中に6~20時間、37 ± 0.5 で置かれるUSP Apparatus Iによって測定した場合、各時間に放出される活性成分の量が20%放出~65%放出の間の期間から増大する、固形経口薬学的組成物。

(項48)

50

有効量の固形経口薬学的組成物を経口投与する工程を含む、中枢神経系刺激薬の投与に  
応答性の障害または状態を有する被験体の状態を処置する方法であって、  
該組成物が、

治療量の中枢神経系刺激薬と少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る賦形剤とを含む  
コア；

該コアをコーティングしている持続放出層；および

該持続放出層をコーティングしている遅延放出層  
を含み、

さらに、該組成物がヒトに投与されたとき、投与の 4 ~ 12 時間後に血清中に該中枢神  
経系刺激薬の約 10% 以下が検出可能である、

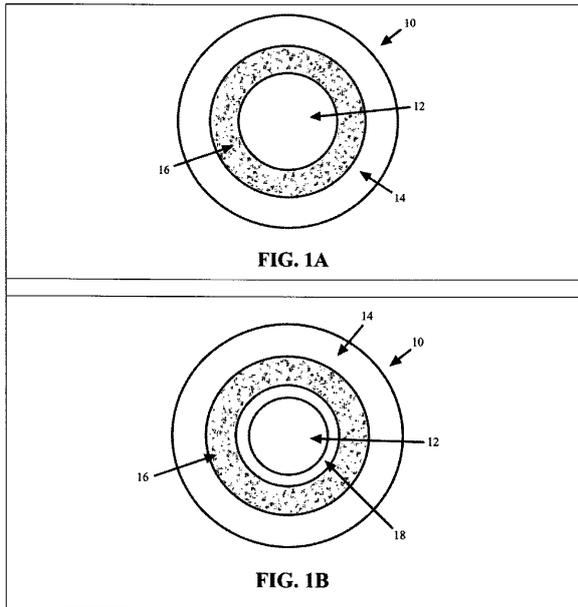
10

方法。

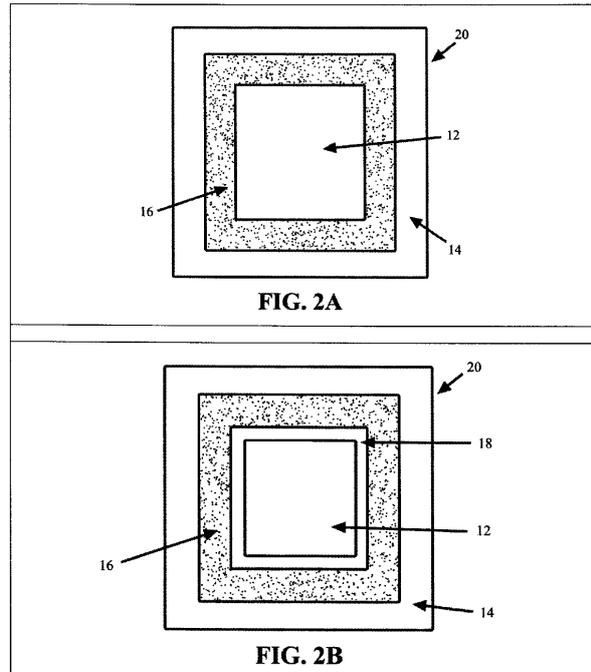
(項 49)

該障害または状態が注意欠陥障害、注意欠陥過活動性障害、日中の過剰な眠気、大鬱病性  
障害、双極性鬱病、統合失調症の陰性症状、慢性疲労、化学療法に関連する疲労または無  
茶食い障害である、上記項 48 に記載の方法。

【図 1】



【図 2】



【図3】

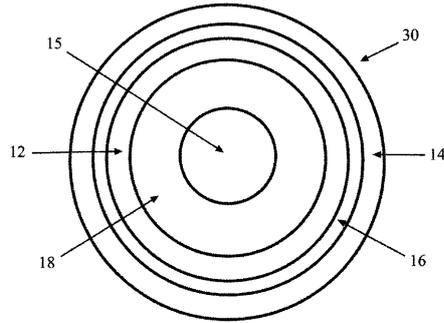


FIG. 3

【図4】

DOE1~8の溶出プロフィール

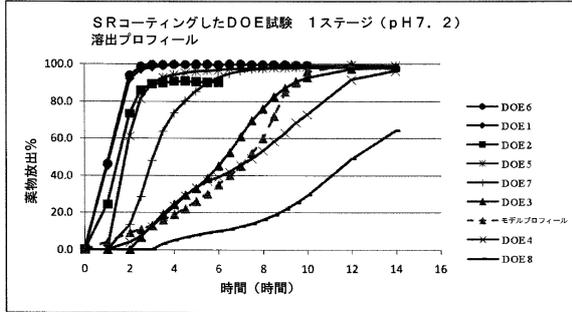


FIG. 4

【図5】

DOE9, 10, 11, 3, 4の溶出プロフィール

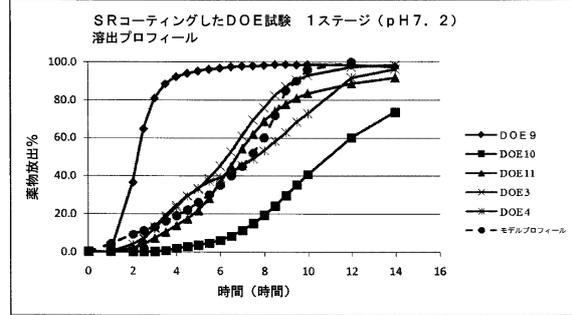


FIG. 5

【図6】

DOE4の安定性溶出プロフィール

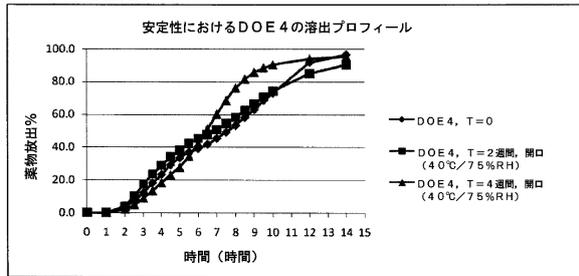


FIG. 6

【図7】

DOE3の安定性溶出プロフィール

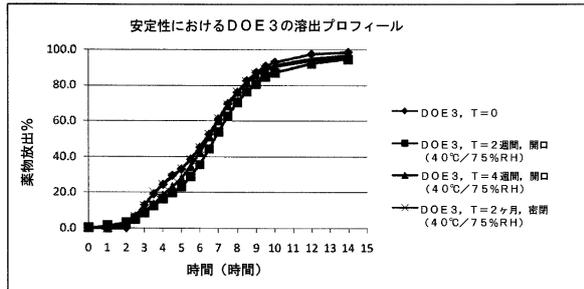


FIG. 7

【図9】

DOE3のコーティングからの溶出

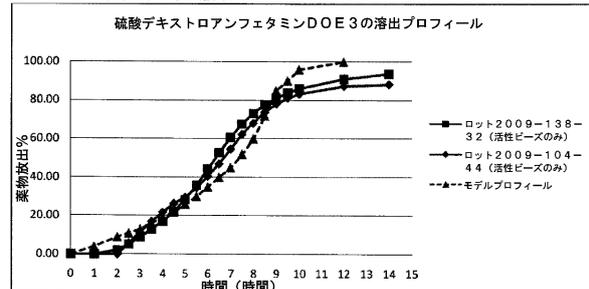


FIG. 9

【図8】

DOE3 (3ステージ)におけるpH依存性コーティングの溶出プロフィール

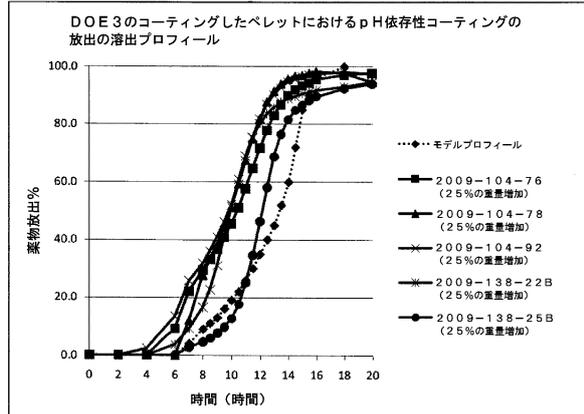


FIG. 8

【図10】

ロット2009-138-45 (30%の重量増加)の溶出

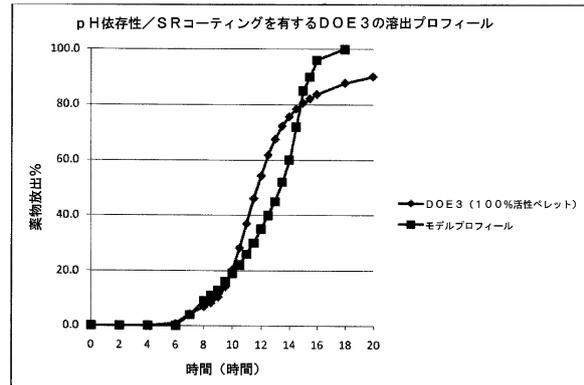


FIG. 10

【 図 1 1 】

2週間の安定性溶出プロフィール

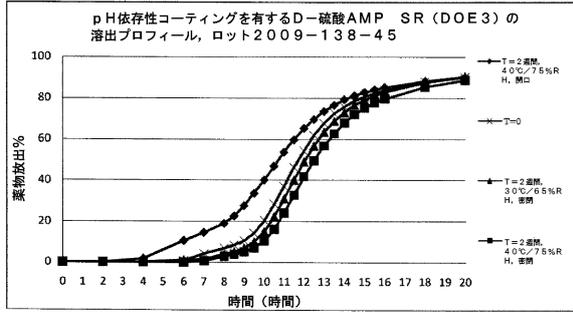


FIG. 11

【 図 1 3 】

55°Cで硬化させたDOE 3 (ロット2009-138-45)

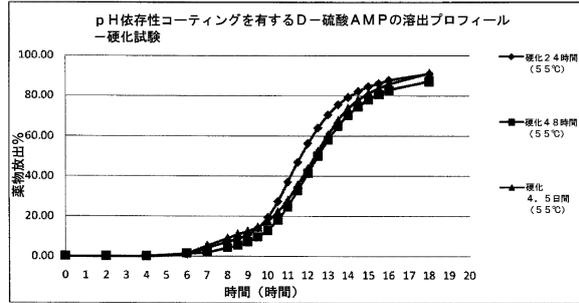


FIG. 13

【 図 1 2 】

50°Cで硬化させたDOE 3 (ロット2009-138-45) の溶出プロフィール

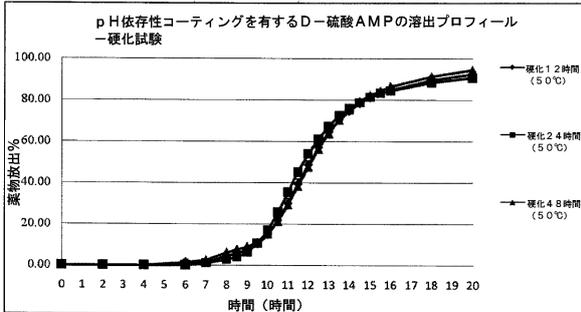


FIG. 12

【 図 1 4 】

55°Cで硬化させたDOE 3 (ロット2009-138-45) の、安定性における溶出プロフィール

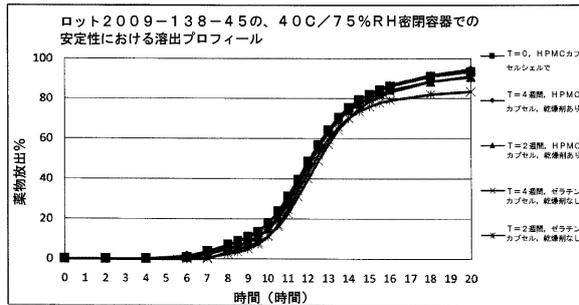


FIG. 14

【 図 1 5 】

55°Cで硬化させたDOE 3 (ロット2009-138-45) の、安定性における溶出プロフィール

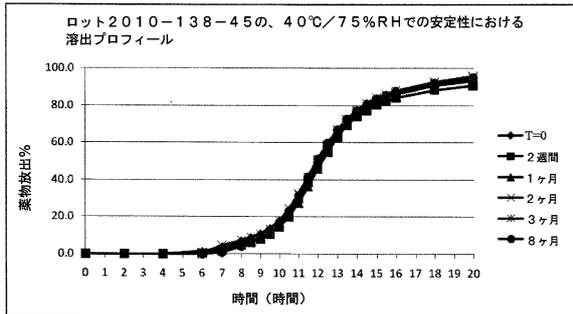


FIG. 15

【 図 1 7 】

CTMの結果 30mg

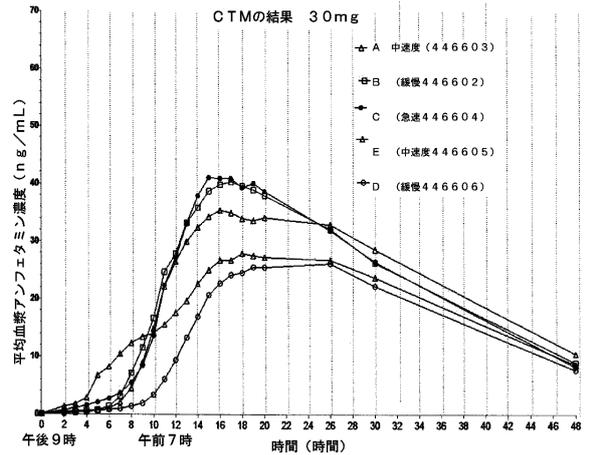


FIG. 17

【 図 1 6 】

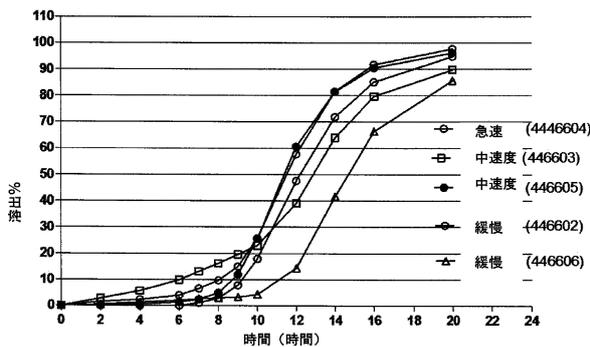


FIG. 16

【 図 18 】

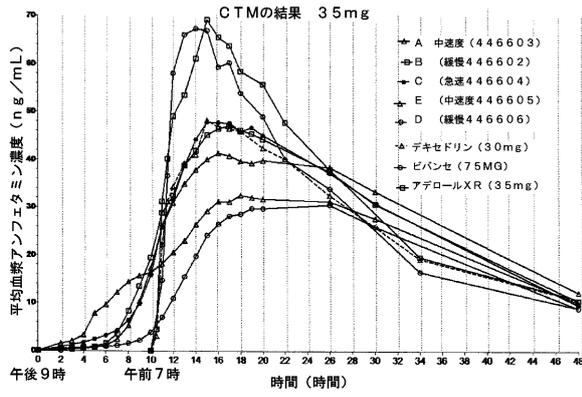


FIG. 18

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 9/62	(2006.01)	A 6 1 K 9/62
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14

(31)優先権主張番号 61/561,763  
(32)優先日 平成23年11月18日(2011.11.18)  
(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 デイビッド リックリッシュ

イギリス領 西インド諸島 ケイマン諸島 ケイワイ1 - 1201, グランド ケイマン, ブ  
リタニア 413, ピーオー ボックス 30099

(72)発明者 フェン ザン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリングゲーム, コルテス アベニュー 1  
021

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特表2009-536654(JP,A)  
特表2008-501741(JP,A)  
特表2005-502625(JP,A)  
特表2009-536945(JP,A)  
国際公開第2011/553298(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )