(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2006-517232
(P2006-517232A)
(43)公表日　平成18年7月20日(2006.7.20)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/137	(2006.01)	A61K	31/137	4C206
A61P 25/14	(2006.01)	A61P	25/14	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 41 頁）

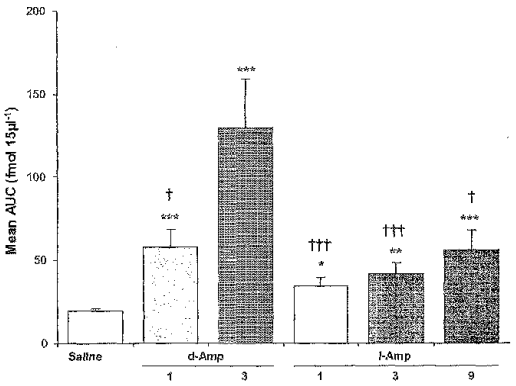
(21)出願番号	特願2006-503445 (P2006-503445)
(86)(22)出願日	平成16年2月10日 (2004.2.10)
(85)翻訳文提出日	平成17年9月22日 (2005.9.22)
(86)国際出願番号	PCT/US2004/003821
(87)国際公開番号	WO2004/071501
(87)国際公開日	平成16年8月26日 (2004.8.26)
(31)優先権主張番号	60/445,793
(32)優先日	平成15年2月10日 (2003.2.10)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	60/473,925
(32)優先日	平成15年5月29日 (2003.5.29)
(33)優先権主張国	米国 (US)

(71)出願人　592107462
シャイアー　バイオケム　インコーポレイテッド
カナダ国、ケベック、ヴィル、サン－ローラン、ビューロー、５００、ブールバード、アルフレッド－ノーベル、２２５０
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100064610
弁理士　中嶋　正二

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＡＤＨＤの処置のためのエナンチオマーアンフェタミン組成物

(57)【要約】
有効量の１日用アンフェタミンを塩基および／または塩形態で含み、そこから一日のより遅い時間帯に放出される１－アンフェタミンのｄ－アンフェタミンに対するモル比が、一日のより早い時間帯にそこから放出される比率よりも高いものである、薬学的組み合わせ。該組み合わせはＡＤＨＤの処置に使用される。



In vivo DA Release From Striatum Using Microdialysis.
Values are mean ± S.E.M. (n=6-12). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs. saline-treated group, †P<0.05, ††P<0.001 vs. d-Amphetamine (3 mg/kg i.p.) group

【特許請求の範囲】
【請求項１】
１日有効量のアンフェタミンを塩基および／または塩形態で含み、そこから一日のより遅い時間帯に放出されるｌ－アンフェタミンのｄ－アンフェタミンに対するモル比が、一日のより早い時間帯にそこから放出される比率よりも高いものである、薬学的組み合わせ。
【請求項２】
該より早い時間帯が当日のほぼ１：００ｐｍまでであり、該より遅い時間帯がそれ以後である、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項３】
該より早い時間帯に放出される該アンフェタミンが、実質的にｄ－アンフェタミンのみ、ラセミ体アンフェタミン、またはｌ－アンフェタミンよりもｄ－アンフェタミンを多く有するｄ－およびｌ－アンフェタミンの混合物を含む、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項４】
該より早い時間帯に放出されるｄ－アンフェタミンのｌ－アンフェタミンに対するモル比が、約４／１から約２／１である、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項５】
該より早い時間帯に放出されるｄ－アンフェタミンのｌ－アンフェタミンに対する比率が１／１未満である、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項６】
該早い時間帯に実質的にｄ－アンフェタミンのみが放出される、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項７】
該より早い時間帯に放出される該アンフェタミンが、ｄ－アンフェタミンよりもｌ－アンフェタミンを多く有するｄ－およびｌ－アンフェタミンを含む、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項８】
該より遅い時間帯に放出される該アンフェタミンが、実質的にｌ－アンフェタミンのみ、ラセミ体アンフェタミン、またはｄ－アンフェタミンよりもｌ－アンフェタミンを多く有するｄ－およびｌ－アンフェタミンの混合物を含む、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項９】
該より遅い時間帯に放出される該アンフェタミンが、ｄ－アンフェタミンよりもｌ－アンフェタミンを多く有するｄ－およびｌ－アンフェタミンの混合物を含む、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項１０】
該より遅い時間帯に放出されるｌ－アンフェタミンのｄ－アンフェタミンに対するモル比が、約２／１から約６／１である、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項１１】
該より遅い時間帯に実質的にｌ－アンフェタミンのみが放出される、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項１２】
一日あたりの総アンフェタミン投与量が約１から約２００ｍｇである、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項１３】
２個の別々の経口投与剤形から成り、一方は該より早い時間帯におけるアンフェタミン放出を提供するために投与すべきものとされ、他方が該より遅い時間帯におけるアンフェタミン放出を提供するために投与すべきものとされている、請求項１記載の薬学的組み合わせ。

【請求項１４】
該より早い時間帯およびより遅い時間帯の両方におけるアンフェタミン放出を提供するための、単一の経口投与剤形から成る、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項１５】
該より早い時間帯にｄ－アンフェタミンの即時放出を提供する投与剤形から成る、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項１６】
ヒトに有効量のアンフェタミンのｌ－およびｄ－異性体(各々独立して遊離塩基および／または塩形態である)を投与することを含み、ここで、一日あたりに投与するｌ－異性体の総量のｄ－異性体の総量に対するモル比が１：３より大きい、ＡＤＨＤの処置法。
【請求項１７】
薬剤を個々に異なる時間に投与するか、または一度に１種の段階的放出投与剤形で投与する、請求項１６記載の方法。
【請求項１８】
薬剤を、即時放出かまたはパルス放出投与剤形および／または持続性または制御放出投与剤形のいずれかである１個またはそれ以上の投与剤形で投与する、請求項１６記載の方法。
【請求項１９】
該持続性または制御放出投与剤形(複数もある)がｌ異性体を含む、請求項１８記載の方法。
【請求項２０】
アンフェタミンの２製剤を患者に１日に投与する方法で、初めの製剤は約１：３のｌ異性体に対するｄ異性体比を有するかまたはｄ異性体のみを含み、より遅い時間帯の製剤は約１：１またはそれ以上のｌ異性体に対するｄ異性体比を有するかまたはｌ異性体のみを含む、請求項１記載の方法。
【請求項２１】
該２回目の製剤がｌ異性体のみを含む、請求項２０記載の方法。
【請求項２２】
薬剤を個々に異なる時間帯に投与するか、または、一度に１種の段階的放出投与剤形で投与する、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項２３】
薬剤を、即時放出かまたはパルス放出投与剤形および／または持続性または制御放出投与剤形のいずれかである１個またはそれ以上の投与剤形で投与する、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項２４】
該持続性または制御放出投与剤形(複数もある)がｌ異性体を含む、請求項２３記載の薬学的組み合わせ。
【請求項２５】
アンフェタミンの２製剤を患者に１日に投与し、初めの製剤は約１：３のｌ異性体に対するｄ異性体比を有するかまたはｄ異性体のみを含み、より遅い時間帯の製剤は約１：１またはそれ以上のｌ異性体に対するｄ異性体比を有するかまたはｌ異性体のみを含む、請求項１記載の薬学的組み合わせ。
【請求項２６】
該２回目の製剤がｌ異性体のみを含む、請求項２５記載の薬学的組み合わせ。
【請求項２７】
請求項１記載の薬学的組み合わせを投与することを含む、ＡＤＨＤの処置法。
【請求項２８】
一日のより遅い時間帯における不注意（inattentiveness）が、対応するモル用量のｄ－アンフェタミンと同程度有効に、かつ睡眠障害および／または食物摂取量減少の副作用が少なく、該ｌ－異性体により処置される、請求項２７記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本出願は、２００３年２月１０日出願の米国仮出願第６０／４４５,７９３号および２００３年５月２９日出願の米国仮出願第６０／４７３,９２５号の優先権を主張している。
【０００２】
アンフェタミンは、長い間、ヒトにおけるＣＮＳ活性の刺激剤として認識されている。アンフェタミンは、例えば、興奮性神経伝達物質、例えばドーパミンおよびノルエピネフリンの放出および取り込みを調節すると考えられている。それらは、小児、青年期および成人の注意欠陥多動性障害(ＡＤＨＤ)などの処置に使用され、他の疾患の処置にも使用され得る。それらは単独でまたは他の活性成分と共に投与できる。一般的には、引用によりその全体を本明細書に包含させる、ＷＯ００／２３０５５、ＵＳＳＮ６０／４１４４０１およびＵＳＳＮ６０／４３１９６３を参照のこと。アンフェタミンの商品名は、例えば、Dexedrene、DextroStat(登録商標)、Adderall(登録商標)即時放出型錠剤およびAdderall XR(登録商標)カプセルを含む。Physicians Desk Reference 第57版、(Thomson PDR)。
【０００３】
このような製品において、アンフェタミンは典型的に１個またはそれ以上の塩の形で含まれ、例えば、Adderall XRおよびAdderall錠剤において、硫酸デキストロアンフェタミン、デキストロアンフェタミンサッカラート、アンフェタミンアスパルテート一水和物および硫酸アンフェタミンの混合物が含まれる。以上のように、該アンフェタミンはラセミ体およびエナンチオマー形の両方で使用されている。
【０００４】
ＡＤＨＤは、現在、認知／行動発達障害として定義されている。不注意さ、過度の活動および衝動性が、現在、主な臨床的症状であると見なされている。現在の処置は有用であるが、特に、より有益な１つまたはそれ以上のいずれかの症状の処置および／または観察される副作用、例えば、睡眠障害(例えば、眠るまでの時間の延長、睡眠パターンの相移動、典型的に遅く眠る傾向)、食欲の減少などの低下において、改善がまだ望まれる。
【０００５】
本発明は、有効量の１日用アンフェタミンを塩基および／または塩形態で含み、そこから一日のより遅い時間帯に放出されるｌ－アンフェタミンのｄ－アンフェタミンに対するモル比が、一日のより早い時間帯にそこから放出される比率よりも高いものである、薬学的組み合わせに関する。種々の局面において、本発明は該より早い時間帯が、当日のほぼ１：００ｐｍまたは１１：００ａｍより前であり、該より遅い時間帯がそれ以後である(典型的に、後の放出は前の放出の約３時間以上後である)；該より早い時間帯に放出される該アンフェタミンが、実質的にｄ－アンフェタミンのみ、ラセミ体アンフェタミン、またはｌ－アンフェタミンよりもｄ－アンフェタミンを多く有するｄ－およびｌ－アンフェタミンの混合物を含む；該より早い時間帯に放出されるｄ－アンフェタミンに対するｌ－アンフェタミンのモル比が、約４／１から約２／１である；該早い時間帯に放出されるｄ－アンフェタミンに対するｌ－アンフェタミンの比率が１／１未満である；該より早い時間帯に実質的にｄ－アンフェタミンのみが放出される；該より早い時間帯に放出される該アンフェタミンが、ｄ－アンフェタミンよりもｌ－アンフェタミンを多く有するｄ－およびｌ－アンフェタミンを含む；該より遅い時間帯に放出される該アンフェタミンが、実質的にｌ－アンフェタミンのみ、ラセミ体アンフェタミン、またはｄ－アンフェタミンよりもｌ－アンフェタミンを多く有するｄ－およびｌ－アンフェタミンの混合物を含む；該より遅い時間帯に放出される該アンフェタミンが、ｄ－アンフェタミンよりもｌ－アンフェタミンを多く有するｄ－およびｌ－アンフェタミンの混合物を含む；該より遅い時間帯に放出されるｌ－アンフェタミンに対するｄ－アンフェタミンのモル比が、約２／１から約６／１である；該より遅い時間帯に実質的にｌ－アンフェタミンのみが放出される；一日あたりの総アンフェタミン投与量が約１から約２００mgである；

【０００６】
２個の別々の経口投与剤形から成り、一方は該より早い時間帯におけるアンフェタミン放出を提供するために投与されるべきものあり、他方が該より遅い時間帯におけるアンフェタミン放出を提供するために投与されるべきものである；該より早い時間帯およびより遅い時間帯の両方におけるアンフェタミン放出を提供するための、単一の経口投与剤形から成る；該より早い時間帯にｄ－アンフェタミンの即時放出を提供する投与剤形から成る；薬剤を個々に異なる時間に投与するか、または、一度に１種の段階的放出カプセルで投与する；薬剤を、即時放出かまたはパルス(pulsed)放出投与剤形および／または持続性または制御放出投与剤形のいずれかである１個またはそれ以上の投与剤形で投与する；該持続性または制御放出投与剤形または丸薬もしくはカプセルがｌ異性体を含む；アンフェタミンの２製剤を患者に１日に投与する方法で、初めの製剤は約１：３のｌ異性体に対するｄ異性体比を有するかまたはｄ異性体のみを含み、より遅い時間帯の製剤は約１：１またはそれ以上のｌ異性体に対するｄ異性体比を有するかまたはｌ異性体のみを含む；または、該２回目の投薬がｌ異性体のみを含む、薬学的組み合わせに関する。

【０００７】
他の局面において、本発明は、ヒトに有効量のアンフェタミンのｌ－およびｄ－異性体(各々独立して遊離塩基および／または塩形態である)を投与することを含み、ここで、一日あたりに投与するｌ－異性体の総量のｄ－異性体の総量に対するモル比が１：３より大きい、ＡＤＨＤの処置法に関する。種々の局面において、本発明は、薬剤を個々に異なる時間に投与するか、または一度に１種の段階的放出カプセルで投与する；薬剤を、即時放出かまたはパルス放出投与剤形および／または持続性または制御放出投与剤形のいずれかである１個またはそれ以上の投与剤形で投与する；該持続性または制御放出投与剤形または丸薬もしくはカプセルがｌ異性体を含む；アンフェタミンの２製剤を患者に１日に投与し、初めの製剤は約１：３のｌ異性体に対するｄ異性体比を有するかまたはｄ異性体のみを含み、より遅い時間帯の製剤は約１：１またはそれ以上のｌ異性体に対するｄ異性体比を有するかまたはｌ異性体のみを含む；または、該２回目の製剤がｌ異性体のみを含む、ＡＤＨＤの処置法に関する。

【０００８】
さらなる局面において、本発明は、本発明の薬学的組み合わせを投与することを含む、ヒトにおけるＡＤＨＤの処置法に関する。一つの局面において、このＡＤＨＤの処置法は、一日のより遅い時間帯の不注意が、好ましくは、対応するモル用量のｄ－アンフェタミンと同程度有効に、かつ副作用、例えば、少ない睡眠の悪化および／または食物摂取量および／または体重減少における少ない影響で、該ｌ－異性体により処置される、方法である。故に、一つの態様において、一日のより遅い時間帯(例えば、午後)に増加させたｌ－比率が、良好な睡眠プロフィールを産生する；他方、一日のより遅い時間帯(例えば、正午)に増加させたｌ－比率が、その後の食事、例えば、夕食における減少された影響を産生する。

【０００９】
“早い”と“より早い”および“遅い”と“より遅い”なる用語は、各々本明細書中で互いに互換的に使用され、１日において、ｄ－およびｌ－アンフェタミンの放出の相対量が異なる、少なくとも２つの時間帯(例えば、典型的に約１時間以上、例えば、約１から約４、５、６、８時間などの各々の時間)が存在することを意味する。ｄ－およびｌ－アンフェタミンの相対的放出量を変える、３、４またはそれ以上の時間帯があってもよい。これらの任意の２つにおいて、時間的に早く起きるのが早いまたはより早い時間帯であり、時間的に後の時間帯が、遅いまたはより遅い時間帯である。好ましい態様において、本発明のより遅い時間帯は、就寝直前のような時間帯を意味する。典型的に、しかし必須ではなく、最も遅い時間帯に放出されるｌ－アンフェタミンのｄ－アンフェタミンに対する比率は、一日のすべての他の時間帯より高いであろう。典型的に、しかし必須ではなく、より早い時間帯は２：００ｐｍ、１：００ｐｍ、正午１２：００または１１：００ａｍより前、好ましくはほぼ６：００から１０：００ａｍ、例えば、朝食前または朝食時であり

、遅い時間帯は各々その後、例えば、正午１２時、２：００ｐｍ、４：００ｐｍ、６：００ｐｍまたはその後、例えば、昼食または夕食の前またはその時であり、時間的に遅く起こる遅い時間帯は、典型的によりしばしば青年期および成人に適している。すべてのこれらの時間帯は相対的であり、夜の睡眠の予定時間を有する個人に関連して定義される。しかしながら、別の予定時間、例えば、ある個人の睡眠の予定時間における数時間のずれまたは逆転した予定時間、例えば、夜勤で働いている人もこの定義に包含され、故に、“より早い”および“遅い”などの定義は、その個人の予定時間におけるずれをそれに応じて考慮すべきである。例えば、より早い時間帯は、その個人の“１日”における、初めのアンフェタミンの摂取により当該個人では始まる。

【００１０】

アンフェタミン、例えば、そのエナンチオマーの“放出”は、該物質の、該投与剤形から周辺環境、例えば、該投与剤形を投与されたヒトの内部、該投与剤形が溶解および／または放出特性(例えば、しばしば、胃、腸などのヒト内部をひな型とした、選択された条件下での放出速度)の測定のために入れられた液体(例えば、ＷＯ００／２３０５５に記載のような)などへの分離を意味する。

【００１１】

あるエナンチオマーに関して“実質的に・・・のみ”は、該物質が、約２mole%未満、好ましくは１mole%未満、そして最も好ましくは０.５mole%未満またはそれより少ない他方のエナンチオマーを含むことを意味する。

【００１２】

“薬学的組み合わせ”は、例えば、本発明の放出特性を達成するために、投与に際して協力する、２種またはそれ以上の物質(例えば、限定しないが、ある投与単位(例えば、錠剤、カプセル、カプレット、パッチなど)における薬学的に許容される成分；個々の投与単位、例えば、２種またはそれ以上；および／またはある投与単位、例えば、例えば、層、ビーズ、コンパートメント、マトリックス、コーティング、形態など)を意味する。故に、包含されるのは、本発明に従い１日にわたり制御された(例えば、パルス、持続性、遅延、一次、二次など)放出を達成する、多層、多ビーズ、多マトリックス、多コンパートメント形のような本明細書の他の場所に記載されているような、単一投与剤形；および、該単位を投与すべき一日での時間または相対的時間を示すような方法で同定されている、例えば、複数の単位を含むキットの形で、典型的に、組み合わさっている(同時にまたはよりしばしば連続的に投与するための)多数回投与剤形である。多くのこのようなキットの一つは、複数回単位、および、投与の時間および順番に関する説明書または注意書もしくは指示書(indicia)を含む、慣用のブリスターパック(または小袋または容器系である。一日の時間および／または投与の順番を同定するための他の方法は、単位形、色、サイズなどおよびこれらの組み合わせを含んでよい。

【００１３】

“有効量”はその慣用の定義、例えば、処置する疾患状態、例えば、小児、青年期または成人におけるＡＤＨＤに有利な効果を及ぼすのに十分な量である。典型的な１日総投与量は、約１から約２００mg、より典型的には約５から約１５０mg、好ましくは、約１０から約１００mgの範囲、例えば、２０mg、３０mg、４０mg、５０mg、６０mgなどである。ある投与剤形から、本発明によってある時間間隔で放出される用量は、合計で、一日にわたり、典型的にこれらの範囲内における値となる。本発明により達成すべきモル比は、本発明の特性が出現する限り、実質的にいずれかのエナンチオマーのみから、これらの２つのエナンチオマーの間の任意の他の比率まですべての比率を包含する。

【００１４】

本発明はまたアンフェタミンの２種のエナンチオマーを投与するすべての可能なレジメン、例えば、本発明の特徴が充たされる限り、一日におけるいずれかのまたは両方の投与時間、相対的投与量、２種のエナンチオマーの全組み合わせなどを含む。故に、本発明をいかなる方法でも限定せずに、様式は、大部分のｄ－異性体を一日の早い時間帯(例えば、ほぼ６：００ａｍから約１１：００ａｍに)に、例えば、ｄ－異性体のみ、または、約

１．５から約５／１またはそれ以上もしくはそれ以下(例えば、Adderall(登録商標)におけるような３／１)のｄ／１のモル比で投与し、その後、ｌ－異性体の高い比率を一日の遅い時間帯(例えば、ほぼ正午１２：００またはそれ以後、例えば、４：００ｐｍ、６：００ｐｍなど)に、例えば、ｌ－異性体のみ、約１．５から約５／１またはそれ以上もしくはそれ以下のｌ／ｄのモル比で投与することを含む。本発明の一日の遅い時間帯に増加したｌ－比率が達成される限り、ｄ－アンフェタミンより多いｌ－アンフェタミンまたは、各々同量(例えば、ラセミ体形で)を一日の早い時間帯に投与することも可能である。同様に、各異性体の薬剤を最も変化に富む形で投与でき、例えば、各々を別に、一つの製剤で一緒に、同時に、連続してなど、投与できる。故に、好ましい態様において、１より大きいｄ／ｌ日は、朝に、例えば、実質的にｄ－異性体のみ、または、例えば、１回分のAdderall即時放出型錠剤(ｄ／ｌ比が３／１である)、または１回分のAdderall XR(登録商標)(ｄ／１が３／１であり、２回目の３／１パルス用量が一日の遅い時間帯に放出される)、または、１より大きいｄ／１の他の投与により達成できる；そして、これは、上記のようにｌ／ｄの比率が朝のものより高く、このような後の投薬が即時放出型(例えば、約３０から約１２０分にわたる)または、長時間型、持続性、または、他の制御放出形である、朝以後の少なくとも１回またはそれ以上の投薬が続いてよく、例えば、投薬の時間帯、患者の年齢(例えば、遅くに増加した注意深さが望まれる成人または小児)、および、他の慣用の考察に依存して、例えば、約２から約８時間またはそれ以上の時間にわたり、一次または他の放出プロフィールを達成する。もちろん、朝の薬剤をまた種々の長時間型、持続性のまたは別の制御放出形に製剤できる。一定の時間帯中にまたは時間帯の間に変化するｄ－およびｌ－アンフェタミンの放出される相対量は、また、例えば、同時に(単一でまたは別々に)または別の時間帯に投与した２つの異なる組成比率により提供される２つの異なる持続性放出プロフィールにより達成される、ｄ／ｌ比の継続的なシフトも包含する；例えば、一つの時間帯から次まで、または、２つまたはそれ以上に時間帯内に、または、全日を通して継続的に上昇するｌ／ｄ比率を含む。一定ｄ／ｌ比もまた、該時間帯が、ｌ／ｄ比が増加するより遅い時間帯に続く限り、一つの時間帯または一つの時間帯から他の時間帯にわたり存在できる。

【００１５】

本発明に適した多くの他の投与レジメンの中で、とりわけ、ｌ－異性体を：その血漿濃度が一日を通して一定である、例えば、滑らかな、持続性放出形態；または、ｄ－異性体の少なくとも１回の有効血漿濃度の達成の前または後に、その有効な血漿濃度を達成する；または、その血漿濃度が一日を通して一定しているか、遅れ、一方、ｄ－異性体がパルスで、または、Adderall XR(登録商標)、またはＵＳＰ６,３２２,８１９、ＷＯ００／２３０５、ＵＳＰ６,６０５,３００などに使用されているような即時放出型またはパルシング・モードを含むが、これらに限定されない他の広範囲の種々の方法のいずれかで投与される；または、それがｄ－異性体と同時に一日を通して数回投与されるまたは、種々の他のレジメンおよび変法、または、これらに組み合わせで投与するものを含む。すべての例において、ある時間における２種の異性体のモル比は、一定のままであるか、または、前記と矛盾しないいずれかの方向で変化してよく、例えば、異なる比率を異なるパルスで投与するなどが可能である。該異性体のいずれか、好ましくは該ｌ－異性体を遊離塩基形で、他方を塩形で使用でき、または、両方を塩または遊離塩基形で使用でき、または、塩と遊離塩基形の混合物などを使用できる。

【００１６】

本発明の種々の他の局面は、下記を含む。

ｌ－異性体を、１日におよび／または、少なくとも一回の投薬において、現在のAdderall XR(登録商標)および／またはAdderall(登録商標)即時放出型錠剤よりも多く投与できる；例えば、１日あたり２回または３回目の投薬がパルスであるか、または、別の方法で投与される(例えば、１－６時間間隔で、好ましくは２－４時間間隔で、例えば、ＷＯ００／２３０５５に記載のように)、さらなるｌ－異性体が、ｌ－異性体の一日の総量が増加するように、別々にまたは、１回またはそれ以上投与される薬剤により投与される；通常

のAdderall XR(登録商標)または即時放出型錠剤またはパルスの各々のｌ－異性体における用量を、投与剤形態の各成文にさらにｌ－異性体を追加することにより増加できる。(これらのAdderall(登録商標)製品におけるｄ－異性体に対するｌ－異性体重量比は、Adderall(登録商標)における各アンフェタミン塩の公表された量から、例えば、Adderall(登録商標)、即時放出における添付文書におけるように、正確に知られている。)

【００１７】

少なくとも毎日の単位薬剤(例えば、パルス－長期放出形態または即時放出形態の錠剤／カプセル)の一つにおけるｌ－アンフェタミンに対するｄ－異性体の比率は、前記により増加できる。

【００１８】

異なる比率を、長期放出(例えば、パルス)薬剤および／または２つの別々に投与する薬剤または２つの長期放出パルスを投与するものを含むが、これらに限定されない、種々のレジメンにおいて別々に投与する単位薬剤において使用できる：(ａ)最初の薬剤は、１／３のｌおよびｄ－異性体モル比を有し、続く薬剤は３／１の比率を有する；または(ｂ)各薬剤は、３：１または１：３のｌ－およびｄ－異性体比を有し、本質的にｌ－異性体のみ、または、１：１のｌ－およびｄ－異性体の比率の他の薬剤が続く；または(ｃ)最初の薬剤は、１：３のｌ異性体に対するｄ異性体比を有するか、ｄ異性体のみを有し、一日のより早い時間に投与した、上記よりも増加した、例えば、２：１、１：１などのｌ異性体に対するｄ異性体比、またはｌ異性体のみを含む薬剤が続く；または、すべての場合において、上記のような、種々の他のｌ－増加した相対量がある。

【００１９】

例えば、早朝(例えば、７：００または８：００ａｍ)、昼(例えば、正午前後、例えば、１１：００ａｍ－１：００ｐｍ)および午後遅く(例えば、４：００－５：００ｐｍ付近)における、３回の投薬(即時放出型、パルス、制御放出など)が使用されるとき、ｄ－アンフェタミンに対するｌ－異性体の比率の下記の例示的モル比を種々のレジメンにおける３回の投薬の各々に使用できる：

３：１、３：１、０：１；
１：０；１：１；０：１；
３：１、１：１、１：３；
３：１、０：１、０：１；
３：１、１：１、１：１；
３：１、１：３、１：３；

または最初の薬剤が１：３のｌ異性体に対するｄ異性体比を有するか、ｄ異性体のみ含み、２回目および３回目の薬剤が各々独立して、上記のように、例えば、２：１、１：１などのように増加したｌ異性体に対するｄ異性体比を有するか、ｌ異性体のみを含む；ならびに広範囲の種々の他の変法が、本発明の特徴が充足される限り、使用できる。本発明のすべての複数投与剤形態に関して、当該薬剤、ここでは３剤、を１種の段階的放出カプセルで一度に、または、個々に、３回の異なる時間に投与できる。上記の引用を参照のこと。

【００２０】

さらに、ｌ／ｄ異性体が、前記のように一日の遅い時間帯で増加する限り、多くの他の変法が可能である。例えば、前の時間帯では任意のｄ／ｌ異性体のプロフィールを有してよく、ｌ異性体を、増加したｌ／ｄ比または単独で投与してもよく、その後、ｄ／ｌ異性体比を増加させる投与レジメンを含む。また、１種またはそれ以上の長時間型単位薬剤(例えば、パルス薬剤)、または、別々に投与する単位、例えば、即時放出型薬剤において、ｌ－異性体単独の量(例えば、１００％、９５％、９０％、８０％などエナンチオマー的に純粋)を、ｌ－およびｄ－異性体の組み合わせ剤の投与前に投与できる；またはｌ－異性体の“前投与”は、本質的にｌ－異性体のみを含むか、または、ｌ－異性体とｄ－異性体を、上記のように、ｌ－異性体に対するｄ－異性体比が増加した、例えば、１／３(ｌ／ｄ)、好ましくは１：１より大きい組み合わせを含んでよい。該ｌ－異性体は、典型

的にその後の薬剤、好ましくは続く薬剤の０．５時間以上、例えば、１または２時間など前に前投与できる。あるいは、該ｄ－異性体を、本発明の特徴を充足する限り、同様に前投与してよい。ｌ－異性体のさらなる投与は、前記にしたがい、一日のより早い時間帯に、例えば、ｌ－および／またはｄ－異性体の最初／最後の投薬前または後に行ってよい。さらに、本発明のすべてのレジメンにおいて、該異性体、好ましくはｌ－異性体を遊離塩基形で投与してよく、それらがより早く血漿中で利用可能となる。(好ましくは)遊離塩基または塩形態の該異性体、好ましくはｌ－異性体をまたはカプセルまたは錠剤、または、カプセルもしくは錠剤内に包含させるビーズ(または他の単位)などに適用し、そして、それらが、体液と接触すると本質的に即時の放出に利用可能となる。

【００２１】

理論に縛られることを望まないが、本発明のｌ－異性体の有利な効果は、少なくとも部分的に、より大きいドーパミン作用性／線条体要素を有すると考えられるｄ－異性体よりも大きなノルアドレナリン作用性／皮質要素に起因する。故に、また、より遅い時間帯の薬剤におけるｌ－異性体成分量を、全部または一部、他のノルアドレナリン作用薬(例えば、阻害剤、取り込み阻害剤など)と置換してよく、例えば、このような他の薬剤の用量は、ｌ－投与量の１０－１００％、例えば、１０－８０または９０％、２５－７５％、５０－７５％であり、単独で、または、本発明の対応する減少したｌ－投与量または減少していないｌ－投与量と組み合わせる。(このような薬剤は、Strattera、Guanfacineなどを含む。)

【００２２】

前記レジメンは、いかなる意味においても限定することを意図するものではなく、用いることができる種々のレジメンを単に例示するだけである。

【００２３】

本発明はまた、ｌ－アンフェタミンの量がｄ－アンフェタミンより多い、ｄ－およびｌ－アンフェタミン両方を含む医薬組成物に関し、例えば、ｌ／ｄのモル比が２／１、３／１、４／１、５／１などであり、ある局面では、ラセミ体混合物を含まないか、または、アンフェタミン成分の総量の４８－５２mole%のｌ異性体を含む混合物を含まない。この点に関して、本発明はまた遊離塩基形および／または塩形のアンフェタミンを含む、組成物およびこれらの使用法に関し、いずれの場合も、ｄ－およびｌエナンチオマーの混合物を含み、ｌ－アンフェタミンに対するｄ－アンフェタミンの量のモル比は、１／３より大きく、例えば、１．１／３、１．５／３、１．７／３、１．９／３、２／３、(２．２、２．４、２．６など)／３、１／１、など、４／３、５など／３、２など／１、７など／３、８など／３、３など／１、１０など／３などである。すべてのこれらの例示的態様の間にあるならびにこれより大きいおよび小さいものはまだ本発明の範囲内であり、すべてが包含される。(本明細書(上記および下記)で使用する“比率”なる用語は常にモル比を意味する。)

【００２４】

本発明の組み合わせおよび方法は、小児、青年期および成人のＡＤＨＤの臨床的症状の処置に有効である。本明細書に記載のような増加した量のｌ－異性体の投与は、一日のより遅くまで注意深さを維持するのにさらなる利点を有し、結果として、一日のより遅くの総ｄ－異性体投与量を、慣用の処置より減少する、または、注意深さの効果(例えば、実行機能／操作(時間管理、組織化、階層的思考などの慣用のエンドポイントで測定して))を達成するために少ない投与量のｌ－異性体を一日にわたり、特に、一日のより遅くに投与する、とりわけ本発明の好ましい態様に関して、ｄ異性体により同じ効果を達成するのに必要であるよりも、少ない副作用、例えば、睡眠障害などをもたらし、それにより、ある場合、総アンフェタミン投与量およびｄ異性体投与量の両方の低下などをもたらす。これは、夜間の注意深さが有用である青年期および成人において特に有用である。

【００２５】

本発明の一つの局面において、ｄ－アンフェタミンの総１日量は、現在のレジメンよりも低下される。この局面の結果は、例えば、現在の処置と比較して、ｄ－異性体に起因す

る副作用の低下であり、このような副作用は、ｌ－異性体でも起こるが程度が低い副作用、例えば、睡眠への不利な影響を含む。(現在の製品の副作用は、不眠、睡眠障害、睡眠不足、眠るまでの長い時間、夜遅くに寝て朝遅くに起きることを好む睡眠パターンにおける可能性のある相シフト、食欲不振作用、体重減少、食物摂取への影響、および／または濫用の可能性、およびまた精神異常、軽度皮膚発疹などを含む。)また本発明の一部であるのは、ｄ－アンフェタミンの量がこれまでより減少しているが、一日あたりに投与するアンフェタミンの総量は必ずしも減少していない、例えば、ｌ－およびｄ－アンフェタミンの総量がこれまで投与していたのより大きい、レジメンである。

【００２６】

アンフェタミンの放出プロフィールは、例えば、本質的に均質な組成または、複数の層、ビーズ、マトリックス、浸透圧駆動送達を提供する物質、コンパートメントに分かれた送達系(例えば、経皮パッチ、浸透性形など)、および、これらの種々の組み合わせ、例えば、ビーズ上の層、カプセル中に一緒に混合されたまたは別々に提供された異なるビーズ組成および形状、例えば、パッチ、デバイス、組成物などの異なるコンパートメントにおける異性体の異なる比率のような構造を有する、広範囲の種々の慣用の製剤で慣用的に達成でき、これらすべては即時、長時間、遅延放出などに製剤できる。

【００２７】

前記投与レジメンを達成するための製剤は慣用的である。これらは、即時、制御、持続性、長時間型、パルスなどの方法を、単独で、または、組み合わせて使用でき、所望のレジメンを達成できる。可能性のある製剤および調製物の例は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipents, American Pharmaceutical Association (最新版)、Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets (Lieberman, LachmanおよびSchwarts編集), 最新版, Marcel Dekker, Inc. 出版ならびにRemington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol編集, 1553-1593 (最新版))に包含される。長時間放出カプセルまたは錠剤におけるパルスを用いるとき、ＷＯ００／２３０５５に記載されている方法および製剤を使用でき、腸溶性または他のコーティング、浸透圧系および多くの他のものを含む、慣用のパルシング技術を含む。滑らかな放出プロフィールを達成すべきであるとき、慣用の持続性または制御放出法を使用できる；例えば、R. K. Chang and J. R. Robinson, chapter 4:“Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating”, in Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets, volume 3, edited by H. A. Lieberman, L. Lachman, and J.B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. , 1991; R. J. Campbell and G. L. Sackett, chapter 3:“Film coating”, in Pharmaceutical Unit Operations:Coating, edited by K. E. Avis, A. J. Shukla, and R. K. Chang,Interpharm Press, Inc. , 1999を参照のこと。これらのすべての文献を、出典明示によりその全体を本明細書に包含させる。

【００２８】

アンフェタミン活性成分それ自体、単離された異性体のいずれかの形、異性体の種々の混合物(ラセミ体を含む)、および、種々の遊離塩基および塩形(本明細書に記載のものを含むがこれらに限定されないすべての薬学的に許容される塩を含む)で、慣用的である。すべてのこのような異性体は商品として入手できるか、または、慣用的に、例えば、ラセミ体混合物から、ジアステレオマー的付加塩、クロマトグラフィー法、好ましくはＨＰＬＣ法、酵素法などを含む、慣用の分離法により、製造できる。ある混合物中の異性体の相対的量は、所望のレジメンにしたがって変化し、ラセミ体から１００％のいずれかの異性体まで変化でき、およびその間のすべての相対的量を含む。

【００２９】

例えば、該アンフェタミンは、例えば、所望により、薬学的に許容される水不溶性または水溶性フィルム形成剤単独または溶解調節剤などとのような、アンフェタミン塩のそれを通した即時のまたは長時間にわたる放出を可能にするコーティングにより被覆されたコアを有を有する、例えば、ビーズの形で提供できる。例えば、ＵＳＰ４,７２８,５１２を参照のこと。２相性または多相性プロフィールを、即時放出型ビーズと遅延、持続性または他の制御放出ビーズを組み合わせることにより、または、異なる放出プロフィールを有

する種々の長時間放出ビーズを提供することにより、達成できる。

【００３０】

ビーズを、慣用の薬剤含有コアを、水不溶性ポリマー、または、水不溶性ポリマーの組み合わせ、または、水不溶性ポリマーと水溶性ポリマーの組み合わせでコーティングすることにより製造できる。これは、一つのコーティング中の層の組み合わせ、または、ポリマーの組み合わせであってよい。カプセル殻中のビーズ以外に、カプセル殻中の錠剤(例えば、カプセル殻中の１種またはそれ以上の即時放出型錠剤および１種またはそれ以上の遅延、徐放性放出錠剤)も所望の放出プロフィールを達成するために使用できる。

【００３１】

種々の重合性物質も、放出のパターンの所望のタイプ、例えば、即時、持続性、遅延放出などを得るために使用できる。例えば、複数回投与剤形(例えば、下記のような)は、複数回投与量を一つに合わせることが望ましいとき、薬学的活性アンフェタミン塩基または塩の急速で完全な投与量の受容者への送達を１回の投与で数時間にわたり複数回できる。さらに、持続または遅延放出機能を有する薬剤も互いに、または、即時放出機能を有する薬剤と組み合わせてよい。例えば、ＵＳＰ６,３２２,８１９を参照のこと。

【００３２】

可能性のあるビーズ構造は下記を含む：

・糖コア、アンフェタミンで被覆、ポリマーで被覆、

・糖コア、アンフェタミンで被覆、アンフェタミンとポリマーの混合物で被覆、ポリマーで被覆、

・糖コア、アンフェタミンで被覆、アンフェタミンとポリマーの相対的に高濃度の混合物で被覆、アンフェタミンとポリマーの低濃度混合物で被覆、ポリマーで被覆、

・アンフェタミン含有ビーズ、ポリマーで被覆、

・アンフェタミン含有ビーズ、アンフェタミンとポリマーの混合物で被覆、ポリマーで被覆、

・アンフェタミン含有ビーズ、アンフェタミンとポリマーの相対的に高濃度の混合物で被覆、アンフェタミンとポリマーの低濃度混合物で被覆、ポリマーで被覆、および

・アンフェタミン放出の異なるタイミングおよび／またはアンフェタミン放出の異なる速度を有する、上記の複数回タイプのビーズを包含する、錠剤またはカプセル。

【００３３】

重層ビーズに加えて、マトリックスビーズも使用でき、すなわち、持続性または遅延放出を達成するために必要とする層はない。このようなマトリックスに使用する成分は、慣用の持続性放出または遅延放出ポリマーから選択する。

【００３４】

上記のような所望の放出プロフィールを達成するための、前記構造および他のものを使用するための詳細は、完全に慣用的であり、当業者は、例えば、ポリマーおよびそれらの混合物の選択、成分の相対的量、コーティング厚、ビーズ直径、層の数およびその組成などに関して、多くてもわずかの慣用的パラメーター実験および慣用の調節により、決定できる。故に、例えば、ある構造に関して、本明細書に記載の溶解プロフィールを決定でき、インビボ血漿プロフィールを測定する。完全に慣用的な製剤および溶解特性調節を、日常的に行うことができる。本明細書に記載の放出プロフィールを有する製剤は、本発明にしたがった、一日のより遅い時間帯における増加したｌ／ｄ比の所望の特性を有する血漿レベルを産生できる。これらの血漿プロフィールは、通常の因子、例えば、インビボ溶解および吸収特性、アンフェタミン異性体半減期(ｌ－異性体がわずかに長い)などを考慮して放出プロフィールと相関しており、この相関は、アンフェタミンに関して十分理解されており、本発明のあるアンフェタミン組み合わせに関して日常的に測定可能である。

【００３５】

本発明の持続性放出製剤に使用できる適当な材料は既知であり、酢酸ポリビニル、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、エチルセルロース、脂肪酸およびそれらのエステル、アルキルアルコール、蝋、ゼイン(トウモロコシからのプ

ロラミン)、および、オイドラギットRSおよびRL30D、オイドラギットNE30D、Aquacoat、Surelease、Kollicoat SR30Dおよび酢酸セルロースラテックスのような水性重合性分散体を含むが、これらに限定されない。

【００３６】

コアの製造法は下記を含む：

ａ．押し出し－造粒法－薬剤および他の添加剤を、結合剤溶液の添加により造粒する。湿った塊を特定のサイズの篩いを備えた押し出し成形機を通す。押し出されたものを球形整粒機で球形化する。得られたペレットを乾燥し、さらなる適用のために篩過する。

ｂ．高剪断造粒法－薬剤および他の賦形剤を乾燥混合し、次いで混合物を、高剪断造粒機／混合機中で結合剤溶液の添加により湿らす。顆粒を、混合および粉砕の組み合わせ作用により湿らせた後に練る。得られた顆粒またはペレットを乾燥し、さらなる適用のために篩過する。

ｃ．溶液または懸濁液重層法－薬剤または分散剤を、結合剤と共にまたは結合剤なしで、流動床プロセッサーまたは他の適当な装置中で、一定の粒子径の出発種に噴霧する。このように薬剤が出発種の表面で被覆される。薬剤負荷ペレットをさらなる適用のために乾燥する。

【００３７】

本発明の目的のために、コア粒子は、好ましくは、約５０－１５００ミクロン(マイクロメーター)；より好ましくは１００－８００ミクロンの直径を有する。次いで、これらの粒子歯、流動床装置中で、選択したコーティング層を順番に変更しながら被覆され得る。

【００３８】

ビーズ形を、さらなる賦形剤と共にまたは単独で硬ゼラチンカプセルに包含できる。カプセル製剤に添加する典型的賦形剤は：微結晶性セルロース、大豆ポリサッカライド、リン酸カルシウム２水和物、硫酸カルシウム、ラクトース、スクロース、ソルビトールまたは他の任意の不活性充填剤のような充填剤を含むが、これらに限定されない。加えて、蒸気状二酸化シリコン、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは粉末に流れを与える他の任意の物質を含む、流動助剤も存在し得る。必要に応じて、例えば、ポリエチレングリコール、ロイシン、ベヘン酸グリセリン、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムの使用により、滑らかさも付加できる。

【００３９】

組成物を、特に、摂取後粒子を急速に分散する錠剤マトリックスへ組み込むことにより、錠剤に包含させ得る。これらの粒子をこのような錠剤に包含させるためには、充填剤／結合剤は、該粒子を受け入れることができる錠剤に加えられなければならないが、錠剤成形中に錠剤を崩壊させないものである。この目的に適した物質は、微結晶性セルロース(AVICEL.RTM.)、大豆ポリサッカライド(EMCOSOY.RTM.)、前ゼラチン状澱粉(STARCH.RTM. 1500、NATIONAL.RTM. 1551)、およびポリエチレングリコール(CARBOWAX.RTM.)を含むが、これらに限定されない。物質は、好ましくは５－７５％(ｗ／ｗ)の範囲で存在し、より好ましい範囲は２５－５０％(ｗ／ｗ)である。

【００４０】

さらに、錠剤摂取後にビーズを分散させるために、崩壊剤を所望により添加する。適当な崩壊剤は：架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース(AC-DI-SOL.RTM.)、デンプングリコール酸 ナトリウム(EXPLOTAB.RTM.、PRIMOJEL.RTM.)、および架橋ポリビニルポリピロリドン(Plasone-XL)を含むが、これらに限定されない。これらの物質は、好ましくは３－１５％(ｗ／ｗ)の割合で存在し、より好ましくは５－１０％(ｗ／ｗ)の範囲である。

【００４１】

適切な錠剤成形を確実にするために滑剤も所望により添加でき、これらは：ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ポリエチレングリコール、ロイシン、ベヘン酸グリセリン、および水素化植物油を含むが、これらに限定されない。これらの滑剤は、好ましくは０.１－１０％(ｗ／ｗ)の量で存在し、より好ましい範囲は０.

３－３．０％(ｗ／ｗ)である。

【００４２】

錠剤を、例えば、下記のように形成する。粒子を、ブレンダーにAVICEL.RTM.、崩壊剤および滑剤と共に入れ、均質な混合を可能にするために設定した数分の間混合し、それを次いで錠剤圧縮のホッパーに入れ、それで錠剤が圧縮される。使用する圧縮力は錠剤の形成に十分なものであるが、ビーズまたはコーティングを割るには至らないものである。

【００４３】

即時放出が望ましくないとき、例えば、種々の腸溶性物質、例えば、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、およびEUDRAGIT.RTM.アクリル酸ポリマーを、胃液耐性、腸溶性コーティングとして、腸での薬剤放出のために、望ましいとき、使用できる。高ｐＨ値で可溶性の腸溶性物質は、大腸特異的送達系で頻繁に使用され、すべて慣用的に本発明のＳＲ系で使用できる。本発明で使用する腸溶性ポリマーはまた、ｐＨ感受性ではない他の既知のコーティング生成物との混合により簡便に修飾できる。このようなコーティング生成物の例は、現在商品名EUDRAGIT.RTM.およびEUDRAGIT.RTM.RLで市販されている、中性メタクリル酸エステルを伴う小量のトリメチルアンモニオエチルメタクリル酸クロライド；商品名EUDRAGIT.RTM.NE30DおよびEUDRAGIT.RTM.NE30で市販されている、官能基なしのエステル分散；および他のｐＨ非依存的コーティング生成物を含む。

【００４４】

慣用の保護的コーティング層を、水または適当な有機溶媒中のポリマーの溶液を使用したパンコーティングまたは流動床コーティングのような慣用のコーティング技術により、または水性ポリマー分散の使用により、薬剤含有マトリックスコアまたは薬剤重層コアのいずれかのコアの直ぐ外側に適用し得る。保護層に適当な物資は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー、エチルセルロース水性分散(AQUACOAT.RTM.、SURELEASE.RTM.)、EUDRAGIT.RTM.RL 30D、OPADRY.RTM.などのようなセルロース誘導体を含む。典型的なコーティングレベルは、１から６％、好ましくは２－４％(ｗ／ｗ)である。

【００４５】

オーバーコーティング層はさらに所望により本発明の組成物に適用できる。OPADRY.RTM.、OPADRY II.RTM.(Colorcon)およびColorconからの対応する色素および無色の度合いを、ペレットが粘着性になるのを防ぎ、生成物に色を付けるために使用できる。保護的または着色コーティングの典型的なレベルは、１から６％、好ましくは２－３％(ｗ／ｗ)である。可塑剤：クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその他；滑剤：タルク、コロイド状シリカジオキシド、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、二酸化チタン、珪酸マグネシウムなどのような、多くの成分を、例えば、より速い(直ぐの)放出を提供するためにオーバーコーティング製剤に包含できる。

【００４６】

腸溶性コーティングまたは他のコーティングの上に使用できる保護層の所望の修飾成分は、腸溶性コーティングまたは他のコーティングの後に連続的に被覆し、腸溶性コーティング層を通した水浸透速度を減少させ、したがって薬剤放出のタイムラグを延長する、水浸透バリアー層(半透過性ポリマー)である。当業者に一般に既知である持続放出型コーティングが、水または適当な有機溶媒中のポリマーの溶液を使用したパンコーティングまたは流動床コーティングのような慣用のコーティング技術により、または水性ポリマー分散により、この目的で使用できる。例えば、以下の物質を使用できるが、これらに限定されない：酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、エチルセルロース、脂肪酸およびそのエステル、蝋、ゼイン、ならびにEUDRAGIT.RTM.RSおよびRL 30D、EUDRAGIT.RTM.NE 30D、AQUACOAT.RTM.、SURELEASE.RTM.、酢酸セルロースラテックス

のような水性ポリマー分散。上記のポリマーと、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(KLUCEL.RTM.、Hercules Corp.)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(METHOCEL.RTM., Dow Chemical Corp.)、ポリビニルピロリドンのような親水性ポリマーの組み合わせも使用できる。

【００４７】

本明細書に記載の例示的形態を含む、本発明に適用できる持続放出型製剤技術の原則は、例えば、R.K. ChangおよびJ.R. Robinson, chapter 4: “Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating,”、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volume 3, H.A. Lieberman, L. Lachman, およびJ.B. Schwartz編, Marcel Dekker, Inc., 1991に; R.J. CampbellおよびG.L. Sackett, chapter 3: “Film coating,”Pharmaceutical Unit Operations: Coating, K.E. Avis, A.J. Shukla, およびR.K. Chang編, Interpharm Press, Inc., 1999に記載され、これらの記載は本明細書に引用してその全体を包含させる。

【００４８】

パルス性送達、例えば、最初に、即時または遅延または持続性放出、続いて、より遅い時間に２回目のこのような放出を達成することが望ましいとき、ＵＳＰ６,３２２,８１９の技術を使用し得る。この局面において、該アンフェタミン塩基または塩を、コア・シード内またはその一部として提供でき、その周りに腸溶性コーティングを適用する。別法として、コア・シードをアンフェタミンの１層または複数層で被覆してよい。この技術において、遅延された即時放出型薬剤放出も、腸溶性コーティングされた薬剤をコーティングすることにより達成できる。この態様に関して、該アンフェタミンを、コア・シード製造工程中に、コア・シード内にまたはその一部として提供してよい。あるいは、コア・シードをアンフェタミンの１個またはそれ以上の層で被覆してよい。

【００４９】

この態様の一つの局面において、低水透過性ｐＨ感受性ポリマーから成り得る、半透性ポリマーを、延長された遅延放出時間を得るために、腸溶性層の外表面に重層する。この半透性ポリマーコーティングは、ｐＨ感受性ポリマーが急速に溶解するであろうアルカリｐＨ環境におけるｐＨ感受性腸溶性ポリマーの浸食を制御する。他のｐＨ感受性層を低水透過性層の表面に適用し、さらに放出時間を遅らせてよい。保護的層に加えて、該組成物はまた酸を含んでよく、それは腸溶性ポリマー層の周りの環境のｐＨを低下させるために、薬学的活性層または活性層の表面上の被覆に包含させる。該酸層はまたｐＨ感受性腸溶性ポリマー層の外層に適用し、続いて、低水透過性層を重層する。活性剤の放出は、故に、遅延され、溶解速度がアルカリ環境で増加し得る。

【００５０】

パルス性送達はまた、胃液への一定時間の暴露後に破裂する、圧縮コアを囲む、即時放出成分と組み合わせることにより、達成できる、ＵＳＰ６,１８３,７８０参照。種々の他のパルス性放出形はＵＳ特許第６,３４０,４７６号に記載されている。

【００５１】

本発明の製剤は、さらに、錠剤の形であってよく、例えば、ＵＳＰ６,３８４,０２０に記載のように、例えば、ラクチトール(４－Ｏ－(－Ｄ－ガラクトピラノシル－Ｄ－グルシトール一水和物)から成り、さらに充填剤、崩壊剤、抗付着剤(antiadherant)、流動促進剤、滑剤、色素、結合剤などを含んでよい。

【００５２】

ここで用いる充填剤は、微結晶性セルロース、例えば、AVICEL. RTM. (FMC Corp.)またはEMCOCEL. RTM. (Mendell Inc.)；リン酸二カルシウム、例えば、EMCOMPRESS. RTM. (Mendell Inc.)；硫酸カルシウム、例えば、COMPACTROL. RTM. (Mendell Inc.)；および澱粉、例えば、STARCH 1500である。崩壊剤として、ここでは微結晶性セルロース、澱粉、クロスポビドン、例えば、POLYPLASDONE XL. RTM. (International Specialty Products)；ナトリウム・スターチ・グリコラート、例えば、EXPLOTAB. RTM. (Mendell Inc.)；およびクロスカルメロースナトリウム、例えば、AC-DI-SOL. RTM. (FMC Corp.)を用い得る。

ここで用いる抗付着剤および流動促進剤は、タルク、トウモロコシ澱粉、二酸化ケイ素、ラウリル硫酸ナトリウムおよび金属製ステアリン酸塩(metallic stearates)を含み得る。ここで用いる滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、ナトリウム・ステアリル・フマレート、ステロテックス、タルク、コロイド状二酸化ケイ素、蝋などを含み得る。ここで用いる結合剤は、ポリビニルピロリドン、澱粉、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、カルボキシメチルセルロースなどを含み得る。錠剤を、湿式造粒法または直接圧縮を含む、当分野で既知の方法を使用して製造できる。

【００５３】

本組成はまたｐＨ－非依存性または最小にしたｐＨ－依存性を、例えば、ＵＳＰ６，２８７，５９９に記載のように有し得る。このような組成物は、少なくとも１種のｐＨ依存性溶解特性を有する薬学的活性剤、少なくとも１種の非－ｐＨ－依存性持続放出剤、および、例えば、５．５を超えるｐＨでの少なくとも１種の薬学的活性剤の溶解速度を増加させる少なくとも１種のｐＨ－依存性薬剤を含み得る。

【００５４】

このような組成物に包含し得る非－ｐＨ－依存性持続放出剤は、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸ビニル／塩化ビニルコポリマー、アクリレート／メタクリレートコポリマー、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カラゲナン、アルギン酸およびその塩、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、カラヤゴム、アカシアゴム、トラガカントゴム、イナゴマメゴム、グアールゴム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、蜜蝋、カルナウバ蝋、セチルアルコール、水素化植物油およびステアリルアルコールを含むが、これらに限定されない。一般に、少なくとも１種の非－ｐＨ－依存性持続放出剤は、該組成物に約５wt.％から約５０wt.、好ましくは約１０ｗｔ．％から約３０wt.％の量で存在する。

【００５５】

５．５を超えるｐＨで、錠剤から少なくとも１種の薬学的活性剤の放出の速度を増加させる、ｐＨ－依存性薬剤は、５．５を超えるｐＨで膨張するポリマー、および、腸溶性剤、および／または、錠剤における微小環境を酸性に維持することにより、５．５を超えるｐＨで少なくとも１種の薬学的活性剤の溶解性を増加させる薬剤、例えば、有機酸を含むが、これらに限定されない。少なくとも１種のｐＨ－依存性薬剤は、本組成物中に、約０．５wt.％から約４０wt.％、好ましくは約１wt.％から約２０wt.％の量で存在する。５．５を超えるｐＨで膨張するポリマーは、アクリル酸コポリマー、アルギン酸ナトリウム、カラゲナン、アルギン酸、ペクチンおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースを含むが、これらに限定されない。腸溶性剤は上記のものすべて、例えば、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、酢酸ポリビニルフタラート、メタクリル酸コポリマー、酢酸セルローストリメリテート、ヒドロキシプロピルメチル酢酸セルロース、スクシネート、シェラックおよびゼインを含む。５．５より大きいｐＨで少なくとも１種の薬学的活性剤の溶解性を蔵相させる薬剤は、有機酸を含むが、これに限定されない。このような有機酸は錠剤中の酸性微小環境を維持し、クエン酸、フマル酸、酒石酸、アジピン酸、グルコノ・デルター－ラクトンおよびリンゴ酸を含むが、これらに限定されない。本ｐＨ－依存性組成物は、さらに、充填剤、崩壊剤、抗付着剤および流動促進剤、滑剤、結合剤などのようなさらなる物質を含み得る。本組成物に包含し得る崩壊剤は、微結晶性セルロース、澱粉、クロスポビドン(例えば、Polyplasdone XL, International Specialty Products.)、ナトリウム澱粉グリコラート(Explotab, Mendell Inc.)およびクロスカルメロースナトリウム(例えばAc-Di-Sol, FMC Corp.)を含むが、これらに限定されない。該崩壊剤は、本組成物中に約０．５wt.％から約３０wt.％、好ましくは約１wt.％から約１５wt.％の量で存在し得る。

【００５６】

本組成物に用い得る抗付着剤および流動促進剤は、タルク、トウモロコシ澱粉、二酸化ケイ素、ラウリル硫酸ナトリウムおよび金属製ステアリン酸塩を含むが、これらに限定さ

れない。該抗付着剤または流動促進剤は、本組成物中に、約０．２wt.％から約１５wt.％、好ましくは約０．５wt.％から約５wt.％の量で存在し得る。本組成物に用い得る滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、ナトリウム・ステアリル・フマラート、水素化綿実油(ステロテックス)、タルクおよび蝋(蜜蝋、カルナウバ蝋、セチルアルコール、グリセリルステアレート、グリセリルパルミテート、グリセリルベヘネート、水素化植物油およびステアリルアルコールを含むが、これらに限定されない)を含むが、これらに限定されない。該滑剤は、約０．２wt.％から約２０wt.％、好ましくは約０．５wt.％から約５wt.％の量で存在し得る。用い得る結合剤は、ポリビニルピロリドン、澱粉、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、カルボキシメチルセルロース、スクロース溶液、デキストロース溶液、アカシア、トラガカントおよびイナゴマメゴムを含むが、これらに限定されない。該結合剤は、本訴生物中に約０．２wt.％から約１０wt.％、好ましくは約０．５wt.％から約５wt.％の量で存在し得る。

【００５７】

本発明の組成物は、直接圧縮法を含む、上記の方法により、または、湿式造粒法により製造できる。直接圧縮法において、少なくとも１種の薬学的活性剤および田尾成分をステンレススチール篩い、例えば、４０メッシュスチール篩いを通して篩ってよい。次いで、篩った物質を適当なブレンダーに入れ、例えば、１０分、増強棒(intensifier bar)での３分の混合を伴い、混合する。次いで、混合物を適当な型押しを使用したロータリープレスで錠剤に圧縮する。圧縮した錠剤を、必要に応じて被覆してよい。

【００５８】

湿式造粒法において、少なくとも１種の薬学的活性剤および他の成分を、造粒液(例えば、イソプロピルアルコール、エチルアルコールおよび水)と共に、プラネタリー(planetary)ミキサー、高剪断ミキサーまたは流動床造粒機で造粒し得る。結合剤は、造粒液に包含されるか、または、乾燥混合物に包含されていてよい。この湿った顆粒をオーブンまたは流動床ドライヤーで乾燥させ、適当な篩いを通して、自由流動顆粒を得る。得られた顆粒を適当な滑剤および流動促進剤と混合し、滑らかにした顆粒を、適当な型押しを使用したロータリープレス上で錠剤に圧縮する。必要であれば、コーティングを圧縮錠剤上に適用し得る。

【００５９】

慣用の浸透圧送達系を使用し得る。このような系は、例えば、ＵＳ特許第５,３０８,３４８；５,２６０,０６９；５,２３２,７０５；４,８７１,５４９；５,１５６,８５０；５,３１２,３８８；６,１１０,４９８および６,２８４,２７６号に記載されている。

【００６０】

好ましい態様において、本発明の組成物は、患者に、経口で、例えば、錠剤、カプセル、液体、ジェル、吸入などの形で投与する。本発明に使用する薬剤はまた、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下および非経腸注射(parenteral injection)を含む注射、ならびに輸液技術の使用により、投与できる。皮膚投与は、局所投与または経皮投与を含み得る。薬剤は、１種またはそれ以上の非毒性の薬学的に許容される担体と共に、かつ、望ましいとき、他の活性剤、例えば、ビタミン、関与する適応症のための他の活性剤などと共に存在してよい。

【００６１】

経口使用を意図される組成物は、医薬組成物の製造の分野で既知の適当な方法により製造し得る。このような組成物は、味のよい製剤を提供するために、希釈剤、甘味剤、香味剤、着色剤および防腐剤を含む、１種またはそれ以上の薬剤を含み得る。

【００６２】

錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合された活性成分(複数もある)を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉またはアルギン酸；および結合剤、例えばステア

リン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。該錠剤は、非被覆であるか、胃腸管における消化および吸収を遅らせ、それにより長期間にわたる作用の持続を提供するために既知の技術により被覆し得る。例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセロールジステアレートのような時間を遅らせる物質を用い得る。これらの化合物はまた固体の、急速に放出される形に調製し得る。

【００６３】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている、硬ゼラチンカプセルとして、または、活性成分が水または油性媒体、例えばピーナッツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合されている、軟ゼラチンカプセルとして調製し得る。

【００６４】

適当であるとき、本発明はまた薬学的に許容される塩またはプロドラッグのような、本明細書に記載の活性剤の有用な形の使用に関する。薬学的に許容される塩は、塩基としての官能性を有する主化合物を、無機酸または有機酸と反応させ、塩、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸などとの塩を形成することにより得られるものを含む。薬学的に許容される塩はまた酸としての官能性を有する化合物を、適当な塩基と反応させ、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、コリン塩などを形成させたものを含む。

【００６５】

種々の液体経口投与剤形も本発明の活性剤の投与に使用でき、水性および非水性溶液、エマルジョン、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を含む。このような投与系はまた、水のような当分野で既知の不活性希釈剤および、防腐剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤のような当分野で既知の賦形剤ならびに、乳化および／または懸濁のための薬剤を含んでよい。本発明で使用する薬剤は、等張性滅菌溶液の形で、例えば、静脈内に注射し得る。

【００６６】

直腸投与のための坐薬も、該化合物と、カカオ脂、サリチラートおよびポリエチレングリコールのような適当な賦形剤との混合により製造できる。膣投与のための製剤は、活性成分に加えて、当分野で既知の適当な担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤の形であり得る。

【００６７】

局所投与のために、皮膚、眼、耳または鼻への投与に適したクリーム、軟膏、リニメント剤、ローション、エマルジョン、懸濁液、ジェル、溶液、ペースト、粉末、スプレーおよびドロップを使用できる。局所投与はまた経皮パッチのような手段を介した経皮投与も含み得る。

【００６８】

吸入を介した投与に適したエアロゾル製剤も製造できる。例えば、該薬剤は、粉末(例えば、微粉化された)の形で、または、霧化した溶液または懸濁液の形の吸入により投与できる。該エアロゾル製剤は加圧推進剤中に入れてよい。

【００６９】

当業者には、特定の投与方法が、すべて治療剤を投与するときに日常的に考慮される種々の因子に依存することが認識されよう。また、しかしながら、ある特定の患者のための具体的投与レベルは、用いる具体的化合物の活性、患者の年齢、患者の食事、投与時間、投与経路、排泄の割合、薬剤の組み合わせ、および、治療に付されている状態の重症度を含む、種々の因子に依存することも理解されよう。さらに、当業者には、処置の最適なコース、すなわち、投与の形態、１日の投与回数、処置の日数などを、適当であれば慣用の処置試験により、当業者日常的に確認できることもさらに認識されよう。

【００７０】

図面の簡単な説明

本発明の種々の特性およびそれに伴う利点は、添付の図面と組み合わせて考慮したとき

に、同様に、より完全に理解されるであろう。これらの図面は下記のことを示す：
【００７１】
図１－微量透析を使用した、線条体からのｄ－およびｌ－アンフェタミンによりもたされるインビボＤＡ放出。
図２－微量透析を使用した、前頭皮質からのｄ－およびｌ－アンフェタミンによりもたらされるインビボＮＡ放出。
図３－一般的活動レベルに対するｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
図４－衝動性に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
図５－持続的注意力に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
図６－変換後の持続的注意力に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
図７－一般的活動レベルに対するｄ－およびｌ－アンフェタミンならびに組み合わせの効果。
図８－衝動性に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンならびに組み合わせの効果。
図９－持続的注意力に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンならびに組み合わせの効果。
図１０－変換後の持続的注意力に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンならびに組み合わせの効果。
図１１－％覚醒に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄｌ－アンフェタミンの効果。
図１２－レム睡眠の％遅延に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄｌ－アンフェタミンの効果。
図１３－レム睡眠％にに対するｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄｌ－アンフェタミンの効果。
図１４－徐波睡眠の％遅延に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄｌ－アンフェタミンの効果。
図１５－体重増加に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
図１６－食物摂取量に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
【００７２】
本明細書に引用するすべての出願、特許および刊行物、および、２００３年２月１０日出願の米国仮出願第６０／４４５,７９３号および２００３年５月２９日出願の米国仮出願第６０／４７３,９２５号のすべての記載を、引用により本明細書に包含させる。
【００７３】
実施例
さらに詳述することなく、当業者は、前記の記載を使用して、本発明をその完全な程度まで利用できると考える。以下の好ましい具体的な態様は、したがって、単に説明のために述べるのであり、本明細書の以下の部分以外の記載をいかなる意味においても限定するものではない。
【００７４】
上記および下記実施例において、すべての温度は未補正であり、摂氏で記載し、すべての部およびパーセントは、特記しない限り、重量部および重量パーセントである。
【００７５】
実施例１－インビトロでのモノアミン類の放出
アンフェタミン異性体であるｄ－アンフェタミンおよびｌ－アンフェタミンの、モノアミン類：ドーパミン(ＤＡ)およびノルアドレナリン(ＮＡ)の放出における、ラット脳スライスの、インビトロでの効果を評価する。ＤＡおよびＮＡ放出を、脳の別々の領域、すなわち、ＤＡ放出に関しては線条体(トリチウム化ドーパミンを評価)およびＮＡ放出に関しては前頭皮質(トリチウム化ノルアドレナリンを評価)で、Brandel系を使用して測定する。脳スライスにトリチウム化モノアミン(ドーパミンまたはノルアドレナリン)を負荷し、次いで潅流(superfuse)して、基底神経伝達物質放出を測定した。スライスをまた２回の短時間電気刺激に付し、刺激時の伝達物質放出を起こした。ｄ－アンフェタミンおよびｌ－アンフェタミンの、トリチウムの基底放出および電気的刺激放出に対する効果を測定す

る。３種の濃度を試験し、ほぼ１μＭで開始し、ＥＣ$_{50}$値を得るために、漸増または漸減する。アンフェタミンがそれ自体のコントロールとして作用するため陽性コントロールは必要ないが、媒体コントロールを用いる。基底放出に対するＥＣ$_{50}$値を下記の表に示す。

【００７６】

【表１】

	ＤＡ／線条体	ＮＡ／前頭皮質
Ｄ－アンフェタミン	１．１（０．６－２．０）μＭ	０．５（０．２－１．３）μＭ
Ｌ－アンフェタミン	３．９（３．０－５．２）μＭ	０．３（０．１－０．４）μＭ

Ｄ－アンフェタミンは、皮質からのＮＡのおよび線条体からのＤＡの放出において同様の効果を有することが示された。Ｌ－アンフェタミンは、線条体からのＤＡ放出よりも皮質からのＮＡ放出に対してかなり、より有効である。

【００７７】

実施例２－インビボでのモノアミン放出

モノアミンの放出を、インビボで、微量透析と呼ばれる方法を使用して測定し、これは、生存組織、本例の場合、脳における細胞外部位の化学物質を追跡する。微量透析プローブを、その先端が目的の脳領域内に存在するように、脳内に入れる。このプローブは、潅流液が内管を通って流入し、その遠位末端(該先端は放出を測定すべき脳領域にある)に流れ、次いで、管を出て、内管と外部透析膜の間の空間に入るように構成された同心性管から成る。ここが、“透析”、すなわち、細胞外液と潅流液の間の分子の分散が行われる場所である。生理食塩水をゆっくり微量透析プローブを通してポンプ輸送すると、該溶液は周りの細胞外組織液と平衡化する。一定時間後には、該溶液は組織液中の分子を同じ比率で含有する。微小透析物を抽出し、研究室でＨＰＬＣを使用して分析する。

【００７８】

この方法を使用して、生理食塩水コントロール、１および３mg／kg　ｉ．ｐ．の２つの濃度のｄ－アンフェタミン・スルフェートならびに１、３および９mg／kg　ｉ．ｐ．の３つの濃度のｌ－アンフェタミン塩酸塩を使用した試験を行う。実験を、体重約２５０－３５０ｇの雄Sprague-Dawleyラットを使用して行う。動物を試験を行う少なくとも５日前から飼育し、順応させる。手術を行う日である１日目に、ラットを透析‘ビン’に入れ、実験を２日目に行う。ラットに２個のプローブを前前頭皮質および線条体に埋め込む。透析物サンプルを３０分毎に回収し、計１１サンプルを各脳領域から回収する(投薬前３個および投薬後８個)。本ＨＰＬＣサンプルを続いて行う。ＤＡおよびＮＡの測定のために、該微量透析サンプルを分け(ＤＡ用に１０μｌ、ＮＡ用に２０μｌ)、別のＨＰＬＣで分析する。本執権は食塩水処置コントロール群と異なる投与量の２剤の５群；すなわち、６個の異なる群を含む。薬剤処置群に関して５－６匹のラットおよび食塩水コントロール群に関して１０－１２匹のラットの規模の最終グループを使用する。

【００７９】

平均ＡＵＣ(ＨＰＬＣの曲線下面積)として測定した、線条体からのＤＡの放出の結果は、図１に示す。このデータは、このモデルにおいて、線条体からのＤＡの放出に、Ｄ－アンフェタミンが、Ｌ－アンフェタミンよりも大きな効果を有することを示す。平均ＡＵＣとして測定した、前頭皮質からのＮＡ放出の結果は、図２に示す。このデータは、このモデルにおいて、前頭皮質からのＮＡの放出に、Ｄ－アンフェタミンおよびＬ－アンフェタミンが同様の効果を有することを示す。

【００８０】

実施例３－アンフェタミン異性体の行動試験における効果

ＡＤＨＤは、現在、認知／行動発達障害として定義されており、すべての臨床基準が行動的である。不注意さ、過度の活動、および衝動性が、現在、主な臨床的症状であると見なされている。本態性過活動性ラット(ＳＨＲ)は、ＡＤＨＤの最良の有効な動物藻である

であるこれらのラットは、過活動性、注意の欠陥および衝動性を示す(Sagvolden, 2000; Sagvolden, 2001; Sagvolden, Aase, Johansen & Farshbaf, 2004a)。コントロール種は、Wistar Kyoto Rat(ＷＫＹ)である。なぜなら、このラットが先祖種であり、その行動が、自発的職務において試験したとき、他方の種と非常に類似しているからである(Sagvolden, 2000; Sagvolden, 2001; Sagvolden et al. , 2004a)。

【００８１】

方法

対象：総数３２匹の雄ラットであり、１６匹の本態性過活動(ＳＨＲ)および１６匹のWistar/Kyoto(ＷＫＹ)を本試験の最終段階に用いた。(最初は、さらに６匹がＳＨＲであり２匹がコントロールである８匹のラットを、基底測定における最大の差異を有する１６匹の２群を選択するために訓練した。しかしながら。すべてのラットを選択したサブグループと比較したとき、わずかな差異しかなかった－この２つは十分に分かれた。)試験の開始時、ラットは～５週齢であり、実験は未経験であった。ＡＤＨＤが主に小児および青年期の障害であるため、若いラットが必要であった。他の繁殖センターが我々が必要とした時にラットを手配できなかったため、ＳＨＲをCharles River Italy (SHR/Crl Ico)から、ＷＫＹをCharles River France(WKY/Nico)から得た。University of Oslooで、ラットを個々に４１×２５×２５(高さ)cm透明ケージで飼育し、餌(Beekay Feeds Universal Ltd.のBK Standard RM 1)を自由に摂取させた。

【００８２】

ラットは順化セッション中は常に水を自由に摂取できた。しかしながら、順化セッションが終了した後、一日あたり２１時間、ラットから水を離した。実験セッション中、ラットに強化液(reinforcer)として水を与え、実験セッション後、水を９０分間、自由に摂取させた。飼育領域の温度は～２０℃であった。飼育領域の明かりは０７００から１９００までつけた。行動訓練は１週間に７日、０９００から１２３０の間行った。

【００８３】

行動アパレイタス：１６個のCampden Instruments operant chamberを本試験に使用した。動物の活動領域は、チャンバーのうち８個が２５×２５×３０(高さ)cmであり、他の８個のチャンバーは２５×２５×２０(高さ)cmであった。２.８Ｗ室内用照明および低いマスキングノイズを産生するファンを、全実験中つけた。

【００８４】

訓練セッション中、１個または２個の格納式レバーを使用した。２.８Ｗの合図用照明を各レバーの上に置いた。ラットの応答は、マイクロスイッチを作動させるために、レバーの１個を、少なくとも死荷重(dead weight)３ｇでレバーを押すことから成った。強化液(０.０１ml生水)が、小さな凹んだ区画に位置する柄杓(liquid dipper)により運ばれ、同時に強化液が与えられたときに２.８Ｗの合図用照明が灯った。７×５cmの透明プラスチックの蓋が、ラットの活動区画とこの区画を分けていた。ラットはこの蓋を、鼻または足で軽く押すことにより、簡単に開けることができる。各チャンバーを換気し、飼育室の周りを防音した中に入れた。コンピューターおよびオンラインシステム(SPIDER, Paul Fray, Ltd., UK)が行動および予定された強化液(水滴数)を記録した。

【００８５】

試験の開始前、ラットを無作為に均等に２群に分けた。各群のラットは、同数のＳＨＲおよびＷＫＹを含んだ。各ラットに特定のチャンバーを与え、それをすべてのセッション中占有させた。ラットを、各セッションの後に生活ケージに戻した。すべての動物は、１週間のうち７日試験した。

【００８６】

応答獲得：訓練セッションは、１回３０分の順化セッションで開始した。順化セッション中、活動空間と強化液区画の間の蓋は開けたままにした。レバーは存在せず、レバーの上の合図の照明も灯らなかった。室内用照明はつけてあった。この時点から、ラットを１日あたり２１時間、水から離した；これは、動物の動機付けに中程度であるが、十分な剥奪である。

【００８７】
この順化セッションの後に、２回の３０分のマガジン訓練セッションが続く。蓋は開けたままであり、レバーは存在せず、室内用照明はつけたが、レバーの上の合図用照明は灯らなかった。コンピューターが運搬する水は、ラットの行動と無関係に平均、各々１０秒毎であった(時間変動制のスケジュール)。
【００８８】
次の２つのセッションにおいて、ラットは水への接近を増加させるために蓋を開ける訓練をした。この蓋はテープで記録せず、レバーは存在せず、レバーの上の照明は作動しなかった。室内用照明はつけた。蓋を開けるたびに、その後１滴の水を与えた。
【００８９】
続く２つの期中、レバー応答を、段階的接近法により構築した(Catania, 1998)。これらのセッションの最初は、ラットは押すたびに、強化液を受け取るために左レバーを押すことを学習した。左レバー上の合図用照明はここで灯した。右レバーは壁の中に引っ込め、右レバー上の照明は灯らなかった。第２のセッションに、右レバーを作動させ、左レバーを引っ込めた。このセッション中、右レバー上の照明が作動した。室内用照明はつけた。この構築方は、１回のセッションのみで終わり、その時、動物は適切な行動を獲得していた。そこから、両方のレバーを出した。レバー上の照明は無作為に移った。この照明は、ラットにどちらのレバーが強化液を得るために押すべきかを示す(“正しいレバー”)これらのセッションの最初の４回は、３０分で終了し、強化液は正しいレバーを押すたびに送達された。次いで、強化液が、１５秒ランダム・インターバル(ＲＩ)スケジュールにしたがい送達される、１回のセッションが続いた。ラットは強化液を、正しいレバーを押した後直ちに受ける。同時の消滅(ＥＸＴ)スケジュールを、誤ったレバー上で提示した。
【００９０】
最終スケジュール：第１３セッションから試験が終了するまで、１８０秒ランダム・インターバル(ＲＩ)スケジュールを正しいレバー上で行った。同時の消滅(ＥＸＴ)スケジュールを誤ったレバー上で提示した。強化液スケジュールは、２個(またはそれ以上の)スケジュールが行われているとき複式と呼ばれ、これらの各々が合図される。故に、複式ランダム・インターバル／消滅(mult RI EXT)スケジュールを、本試験における薬剤の効果の試験に適用した。
【００９１】
最終複式ランダム・インターバル／消滅スケジュール中、強化液は平均１８０秒毎に送達された。強化液がＲＩスケジュールにしたがって計画されていることを示す外部刺激も、最終応答からの時間を合図する外部刺激も存在しなかった。
【００９２】
行動測定：各セッションを、行動のセッション内変化をモニターするために、５つの３６分ずつ(“セグメント”)に分けた。各セグメントに関して、レバーを押すたびに、最後の応答からの時間の関数として記録した(応答間時間、ＩＲＴ)。さらに、送達された強化液の数；および正しい(強化液が与えられる)および誤った(強化液が与えられない)蓋の開放をセグメント毎に記録した。
【００９３】
レバーを押した総数は、一般的活動レベルの表現であり、したがって、過度の活動の程度の尺度である。強化液が送達が稀に送達されるときの、レバーを押した総数における正しいレバーを選択した割合は、持続的注意の尺度である。短いＩＲＴ(＜０.３３秒)の応答の回数は、衝動性(“その応答が不必要であると判っていても、押さえることができない”)の程度の尺度である。
【００９４】
薬剤投与：薬剤の投与は、セッション４９に行動が安定化した後に開始した。アンフェタミンの２つの異性体およびこれらの組み合わせを、媒体とおよびお互いに比較した。すべてのラットにｄ－アンフェタミン・スルフェートおよびｌ－アンフェタミン・スルフェートを投与した。投与は、最初のスケジュールにおいて平衡化した。該スケジュールは、

セッション７６で得られた結果を考慮に入れるために伸ばした。これは、先のものが予測された結果から逸脱したとき、先の結果のいくつかを繰り返し、得られたデータが興味深いものであるとき、新しい投薬を追加した：０．５mg／kg　ｄ－アンフェタミン、１mg／kg　ｌ－アンフェタミン、０．７５mg／kg　ｄ－アンフェタミン＋０．５mg／kg　ｌ－アンフェタミン、０．２５mg／kg　ｄ－アンフェタミン＋１．５mg／kg　ｌ－アンフェタミン。各ラットに試験～３０分前に、媒体(食塩水)または薬剤のいずれかを腹腔内投与した。薬剤は３日または４日毎に投与した。

【００９５】

薬剤：薬剤はBoeringer-Ingelheim USからであった。投与量はｄ－アンフェタミンに関しては０．５、１．０および１．５mg／kg；およびｌ－アンフェタミンに関しては１．０、２．０および３．０mg／kgであった。組み合わせは、０．７５mg／kg　Ｄ(ｄ－アンフェタミン)＋０．５mg／kg　Ｌ(ｌ－アンフェタミン)、０．５mg／kg　Ｄ＋１mg／kg　Ｌ、０．２５mg／kg　Ｄ＋１．５mg／kg　Ｌおよび０．５mg／kg　Ｄ＋２mg／kg　Ｌであった。

【００９６】

データ管理および統計法：平均行動を、薬剤応答と見なし、用量応答曲線を各薬剤および種についてプロットした。データの予備的分析を、一変量の分散分析(ＡＮＯＶＡ)により、Statistica 5.5 program (StatSoft, 1993)で処理した。対象内変数は、薬剤および投与量である。種は対象間変数である。一変量のＦｓのGreenhouse-Geisser補正をした一変量のＡＮＯＶＡを、対象内反復測定を補正するために報告する。

【００９７】

結果

全般：結果は、ＡＤＨＤのＳＨＲモデルにおける、顕著な衝動性、過度の活動およびより効率的でない持続的注意を示す。薬剤は、明らかな用量－応答曲線となった。常同行動または重篤な薬物中毒(drugged)行動はいずれの種のいずれの投与量でも観察されなかった。ＳＨＲの場合、ｄ－アンフェタミンは、ｌ－アンフェタミンの約２倍有効であった。該用量－応答曲線は、行動毎に異なった。ｄ－アンフェタミンは、ｌ－アンフェタミンよりも一般的活動レベルおよび衝動性に影響した。しかしながら、ｌ－アンフェタミンの低用量は、持続的注意を、低用量のｄ－アンフェタミンよりもより明白に改善した。非注射セッション中の変動の増加から見られるように、持続的注意は、コントロール群で不利に影響した。これらの結果は、薬剤組み合わせ試験により支持された。

【００９８】

獲得：ＡＤＨＤの小児の場合、症状は時間と共に発展するが、行動毎に異なる。最終スケジュールを、セッション１３上に設置した。顕著な過度の活動が、ＳＨＲにおいてこのセッション開始時から見られた。ＳＨＲの衝動性である前のレバーを押してから０．６７秒以内の応答(このようなレバーを押すことはほとんど強化されていない)は、ＳＨＲにおいて全試験を通して増加し続けた。この測定は、ＡＤＨＤにおいて典型的であるものである変数の増加と一致した。ＡＮＯＶＡで必要なより等しい変数を得るために、衝動性を、ログ１０変換に付した。持続的注意は、ＷＫＹにおいてセッション５０まで改善した。しかしながら、ＳＨＲにおいて持続的注意は、また、薬剤により数セッション後に改善し始めた。しかしながら、これらの薬剤の効果は、行動の遅い改善のためであった。したがって、データを変換した。このデータに関する最も適当な変換は下記であった：変換した補正割合＝実際の補正割合－(セッション数＊０．１５)。この変換を、薬剤効果の評価のために使用した。薬剤経験は、活性剤なしのセッション中、ＷＹＫ行動において明らかに悪い効果を有した(より可変性の行動の観点で)。

【００９９】

薬剤の効果

過度の活動。顕著なＳＨＲの過度の活動は、両方の薬剤により減少した(図３)。いずれかの薬剤の最高投与量の後、ＳＨＲの一般的活動レベルはＷＫＹに近づき、ｄ－アンフェタミンの最高量投与後が、ｌ－アンフェタミンの後よりも近づいた。ＷＫＹの行動は薬剤により影響を受けなかった。

【０１００】
衝動性。ＳＨＲは顕著な衝動性を示し、これは両方の薬剤で減少したが、ｌ－アンフェタミンはｄ－アンフェタミンよりも効果が低かった(図４)。ＷＫＹの行動は薬剤により影響を受けなかった。
【０１０１】
持続的注意。投薬無しでは、ＳＨＲは、ＷＫＹコントロールよりも乏しい持続的注意を示した。最高投与量を使用した後に正常化が見られた活動性および衝動性における効果と対照的に、持続的注意は、ＳＨＲにおいて、低投与量後に改善するようであった(図５)。
【０１０２】
ＳＨＲの行動における持続的注意の改善は、ときどき薬物投与後に起こる、上記ベースライン変化によるものであるかもしれない。したがって、徐々に変化するベースラインを考慮に入れるために、データの変換において新しい分析を行った。改善された行動はまだ最低量のｌ－アンフェタミンの後にＳＨＲ群で存在した(図６)。この補正後、ｄ－アンフェタミン後のＳＨＲの改善は消失した。ｌ－アンフェタミンは、食塩水をベースラインとして、まだＳＨＲ群で有意な改善を産生した。
【０１０３】
強化液送達。本試験で使用したmult RI180 EXTスケジュールは、９０分セッション中にレバーを押すことにおける大きな群差でさえ、約３０強化液(水滴)をもたらすように、および、活動性が引く群の場合でも同様になるようにプログラムした。このようなスケジュールの主な利点は、喉の渇きを癒すための系統的な差異を、他のデータを解釈するときに考慮すべきでないという事実である。
【０１０４】
常同行動／重篤な薬剤中毒行動：本試験においていずれの動物もいかなる時点でも薬剤中毒はなかった。わずか５秒しか強化液送達のために利用できないという事実にもかかわらず、両群の動物は、ＷＫＹにおいて最高投与量後のおよびＳＨＲにおける１．５㎎／kg
ｄ－アンフェタミン投与後の特別な１匹以外、送達されたすべての強化液を集めた。さらに、いずれの動物も、鼻血はなかった。
【０１０５】
薬剤の組み合わせの効果
アンフェタミン異性体の組み合わせが相加効果または相乗効果を産生するか否かを試験するために、以下の組み合わせを試験し、ｄ－アンフェタミンがｌ－アンフェタミンの約２倍有効であると仮定して(先の実験で示された)、同量の単一エナンチオマーと比較した：(Ａ)０．７５㎎／kg　Ｄ(ｄ－アンフェタミン)＋０．５㎎／kg　Ｌ(ｌ－アンフェタミン)、０．５㎎／kg　Ｄ＋１㎎／kg　Ｌ、０．２５㎎／kg　Ｄ＋１．５㎎／kg　Ｌ。これらの組み合わせを先の１㎎／kg　Ｄおよび２㎎／kg　Ｌ。(Ｂ)０．５㎎／kg　Ｄ＋２㎎／kg　Ｌ、１．５㎎／kg　Ｄおよび３㎎／kg　Ｌと比較。(Ａ)－組み合わせ中の投与量は、等しい効果であるべきであり、(Ｂ)－組み合わせ中の投与量は、等しい効果であるべきであると予測される。
【０１０６】
効果は小さかったが、結果は、ｄ－アンフェタミンの高濃度フラクションが、ＳＨＲにおける過度の活動および衝動性の低下により有効であることを示した(図７および８)。対照的に、ｌ－アンフェタミンの高濃度フラクションが持続的注意の改善に有効であった(図９および１０)。薬剤、特にｄ－アンフェタミンはＷＫＹにおいてわずかな応答刺激を産生し、より明白に、ＷＫＹコントロールにおける持続的注意を悪化させた。
【０１０７】
過度の活動。結果は、ＳＨＲの過度の活動を、ｄ－アンフェタミンの高濃度フラクションがより有効に減少させることを示した(図７)。
【０１０８】
衝動性。結果は、特に、最高投与量の組み合わせに関して、ｄ－アンフェタミンの高濃度フラクションがＳＨＲの衝動性をより有効に元素湯させることを示した(図８)。

【０１０９】
持続的注意。非変換尺度において、いずれの投与量でも、種×組み合わせの間の有意な２方向(2-way)相互作用はなかった、ｐｓ＞.２０。これらの結果は、２剤の相加効果を示す(図９)。
【０１１０】
持続的注意の変換した尺度の統計的結果は、非変換のものと全く似ていた。種×組み合わせの間の有意な２方向相互作用はなく、ｐｓ＞.２０、添加した２剤の相加効果を示す(図１０)。しかしながら、この結果は、ＳＨＲが、２mg／kg　ｌ－アンフェタミン後のほうが食塩後よりも良好に行動するという結果を退けない。ｔ(１５)＝３,０３９９６、ｐ＜０.０１)、独立したサンプルでのＴ検定。
【０１１１】
考察
アンフェタミンは、試験したすべての行動に影響した。結果は、ＷＫＹよりもＳＨＲにおいてより明白な用量－応答曲線を示した。過活動性および衝動性の減少において、ｄ－アンフェタミンがｌ－アンフェタミンよりも約２倍強力であるという先の試験からの結果は、非常に支持された。ｌ－アンフェタミンの低用量は持続的注意を改善し、一方、両異性体の高投与量は、過度の活動および衝動性を減少させた。ｄ－アンフェタミンの高濃度フラクションは、ＳＨＲにおける過度の活動および衝動性の減少により有効であった。対照的に、ｌ－アンフェタミンは、持続的注意の改善により有効であった。
【０１１２】
実施例３の引用文献

【表２】

Catania, A. C. (1998) *Learning* (4th edition. ed.) Prentice Hall,Upper Saddle River. http://vig.prenhall.com/catalog/academic/product/1,4096,0132352508,00.html

Sagvolden, T. (2000) Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews 24:* 31-39. PM:0010654658

Sagvolden, T. (2001) The spontaneously hypertensive rat as a model of ADHD. In: *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience*: pp. 221-237, M.V.Solanto, A. F. T. Arnsten, & F. X. Castellanos (Eds.), Oxford University Press. http://www.oup.co.uk/isbn/0-19-513371-4

Sagvolden, T., Aase, H., Johansen, E. B., & Farshbaf, M. (2004a) Animal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: *Cognitive and Affective Neuroscience of Psychopathology* D.Barch (Ed.), Oxford University Press.

Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., & Russell, V. A. (2004b). A Dynamic Developmental Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Predominantly Hyperactive/Impulsive and Combined Subtypes. Behavioral and Brain Sciences Submitted.

StatSoft, I. (1993). STATISTICA for Windows. Tulsa: OK: StatSoft Inc.

【０１１３】

実施例４：アンフェタミンの覚醒対睡眠時間の分布％における効果

アンフェタミンの４種の異なる形態(ｄ－およびｌ－アンフェタミン・スルフェートおよび２種のラセミ体ｄｌ－アンフェタミン・スルフェートおよびｄｌ－アンフェタミンアスパルテート)の、睡眠－覚醒サイクルにおける効果を、意識のある、自由に動く雄ラットで行い、そのラットはインプラントの開始時に体重３３３－３７５ｇであるRj:Wistar(Han)ラットであった。それらはElevage Janvier, 53940 LeGenest-Saint-Isle, Franceから供給された。

【０１１４】

インプラントした動物を個々に、防音され、光制御され、換気した小屋中の、透明のパースペクス・ボックスに個々に入れ、少なくとも１０日間、記録環境に順化させた。無薬剤基底ＥＥＧを２３時間記録した。次いで、ラットに媒体を投与し、ＥＥＧをさらに２３時間記録した。翌日、ラットを４種のアンフェタミン形のいずれかで、最初は３mg／kgの投与量で、次いで、１mg／kgの投与量で処置した。下記の変数を測定した：安定な徐波睡眠(ＳＷＳ)の出現までの潜時、最初のレム睡眠(ＲＥＭ)の出現までの潜時、ＲＥＭ睡眠相の回数および覚醒／ＳＷＳ／ＲＥＭ(睡眠の仕組み)の分布割合。

【０１１５】

処置後の試験セッションは、個々に対応するコントロールセッションと比較した。媒体後に差が出現しなかったため、媒体有りおよび無しの２つのコントロールセッションを平均化した。

【０１１６】

すべての４種のアンフェタミンは、試験した投与量の両方で、ＳＷＳ(図１４)およびＲＥＭ(図１２)睡眠の発生を遅延させた。ＳＷＳの発生の遅延は、１mg／kgよりも３mg／kgが長かった。ＲＥＭ睡眠発生までの遅延は、遅延が長い傾向にある３mg／kgのｄ－アンフェタミン・スルフェート以外、両方の投与量で類似していた。すべてのアンフェタミン形態は、最初の４時間の記録の間、覚醒を増加させ(図１１)、およびＳＷＳおよびＲＥＭ睡眠を減少させた。この効果は１mg／kgよりも３mg／kgで顕著であり、ＳＷＳおよび覚醒において、３mg／kgのｄ－アンフェタミン・スルフェートがｌ－異性体よりも有意に大きかった。すべてのアンフェタミン形態は、３mg／kgおよびｄｌ－アンフェタミンアスパルテート投与後４から８時間の間のＲＥＭ睡眠を減少させ、また１mg／kgでもそうであった。３mg／kgのｄ－アンフェタミン・スルフェートは、この時点で覚醒を増加させ、ＳＷＳを減少させた。１２時間にわたり記録して特性したとき、すべてのアンフェタミン形態は３mg／kgでＳＷＳおよびＲＥＭ睡眠を減少させ、覚醒を増加した。この効果は１mg／kgでも同様であったが、明白さは少なかった。

【０１１７】

全体に、ｄ－アンフェタミンはｌ－アンフェタミンよりも強力であり、その効果はより長く持続した。

【０１１８】

実施例５：ラットの体重増加および食物摂取量におけるアンフェタミンの効果

ラットは１日あたり３時間餌および水を与えた。順応期間は１０日であった。その互、媒体またはｌ－またはｄ－アンフェタミン・スルフェートをラットに１日１回、餌および水を与える１時間前に投与した。体重を薬剤投与前に毎日測定し(図１１)、次いで、食物摂取量(図１２)および水摂取量を、ラットがそれを与えられたとき、毎日３時間測定した。

【０１１９】

水摂取量にはほとんど影響がなかった。図に見られるように、ｄ－アンフェタミンはｌ－アンフェタミンよりも強力であった。ｄ－およびｌ－アンフェタミンの両方とも体重増加の薬剤関連抑制が出現した。ｄ－アンフェタミンは、食物摂取量を測定した１０日にわたり減少させ、一方、ｌ－アンフェタミンは食物摂取量を最初のわずか１－２日のみ減少させた。

【０１２０】

実施例６－薬学的組み合わせ

Ａ)多層性ビーズ　－　１／１、２／１、３／１、４／１のｌ／ｄ－異性体比を有するアンフェタミンまたはｌ－異性体のみを含む、遅延放出ビーズを、ラセミ体アンフェタミンまたは、例えば、Adderall(登録商標)のように３／１のｄ／ｌ比を有するアンフェタミンで重層し、または、ｄ－アンフェタミン単独で重層し、総一日量は１０、２０、３０、４０、５０または６０mgであった。

【０１２１】

Ｂ)１／１、２／１、３／１、４／１のｌ／ｄ－異性体比を有するアンフェタミンまたはｌ－異性体のみを含む遅延放出ビーズと、ラセミ体アンフェタミンまたは、例えば、Adderall(登録商標)のように３／１のｄ／ｌ比を有するアンフェタミンの即時放出型粉末ブレンドの組み合わせであり、総一日量は１０、２０、３０、４０、５０または６０mgであった。

【０１２２】

ｌ－増加アンフェタミンを含む遅延放出ビーズも、即時放出型粉末ブレンドと共に硬ゼラチンカプセルにカプセル封入するか、即時放出型粉末ブレンドと共に錠剤に圧縮した。クッション物質のような処理助剤と共に製剤した、一層が即時放出型アンフェタミンであ

り、他層がｌ－増加アンフェタミン遅延放出ビーズである、二層錠剤も製剤した。

【０１２３】

Ｃ)遅延放出錠剤

１／１、２／１、３／１、４／１のｌ／ｄ－異性体比を有するアンフェタミンまたはｌ－異性体のみを、薬学的賦形剤、例えば、滑剤、崩壊剤、流動促進剤、充填剤および結合剤と圧縮する。続いて、本錠剤を、パルス性送達のためのラグタイムを提供する、重合体の層で被覆してよい。遅延放出錠剤または、ラセミ体アンフェタミンまたは、例えば、Adderall(登録商標)のように３／１のｄ／ｌ比を有するアンフェタミン；またはｄ－アンフェタミンのみを含む、即時粉末ブレンドと共に、一日の総量１０、２０、３０、４０、５０または６０mgで硬ゼラチンカプセルにカプセル封入してよい。該即時放出粉末ブレンドにおけるアンフェタミンはまた遅延放出錠剤で被覆してよい。さらに、遅延放出錠剤を即時放出マトリックスに包含させるために、はめ込み錠剤設計(inlaid tablet design)を使用することも可能である。

【０１２４】

Ｄ)圧縮コーティング

バリアー層を、１／１、２／１、３／１、４／１のｌ／ｄ－異性体比を有するアンフェタミンまたはｌ－異性体のみを含む錠剤上に、圧縮コーティングプレスを使用して圧縮してよい。圧縮被覆錠剤は、ラセミ体アンフェタミンまたは、例えば、Adderall(登録商標)のように３／１のｄ／ｌ比を有するアンフェタミン；またはｄ－アンフェタミンのみで、一日の総量１０、２０、３０、４０、５０または６０mgで重層するか、または、このようなｄ－増加アンフェタミンの即時放出粉末ブレンドと共に硬ゼラチンカプセルにカプセル封入してよい。

【０１２５】

Ｅ)ブランク層を有する浸透圧錠剤

浸透圧錠剤のブランク層は、パルス性薬剤送達のためのラグタイムを産生する。１つのブランク層および、１／１、２／１、３／１、４／１のｌ／ｄ－異性体比を有するアンフェタミンまたはｌ－異性体のみを含むアンフェタミン層の２層浸透圧錠剤を、ラセミ体アンフェタミンまたは、例えば、Adderall(登録商標)のように３／１のｄ／ｌ比を有するアンフェタミンで、一日の総量１０、２０、３０、４０、５０または６０mgで重層し、完全な計を形成する。パルス性の薬剤送達を達成するために、ブランク層が２つのタイプのアンフェタミン層の間に挿入されている、３層浸透圧錠剤をまた形成できる。

【０１２６】

Ｆ)糖コアを、本実施例で上記のようにｌ－増加アンフェタミンで被覆し、次いで、ポリマー、および、次の外層より５％、１０％または２０％低い用量であり、次の外層と同じまたはコア上の第１層と同じ、または、それらの間のｌ／ｄ異性体比を有するアンフェタミンで被覆し、次いで、ポリマー、および上記のようにｄ－増加したアンフェタミンで被覆し、次いで、所望によりポリマーのみで被覆する。糖コアおよびｌ－増加したアンフェタミンを、アンフェタミンを含むビーズまたは錠剤に置き換え、残りのコーティングを上記のようにその上に適用してよい。

【０１２７】

Ｇ)上記のようなアンフェタミンの放出の異なるタイミングおよび／またはアンフェタミンの異なる放出速度を有する、ｄ－を増加させたまたはｌ－を増加させた構成のいずれかの複数タイプの重層を含む、錠剤またはカプセルを形成する。

【０１２８】

実施例７

成分：

ｌ－アンフェタミン・スルフェート	２００グラム
微結晶性セルロース	５００グラム
ラクチトール	２８０グラム
二酸化ケイ素	１０グラム

ステアリン酸マグネシウム　１０グラム

アンフェタミン塩、ラクチトール、微結晶性セルロースおよび二酸化ケイ素を６０メッシュ篩を通して篩い、強化棒を備えたＶ字型ブレンダーに入れる。粉末混合物を１５分混合し、混合工程の中間に、強化棒上で３分混合する。粉末ブレンドを取り出し、６０メッシュ篩を通して篩う。篩った粉末ブレンドをＶ字型ブレンダーで３分、ステアリン酸マグネシウムで滑沢化する。滑沢化した粉末ブレンドを、適当な錠剤型押しを使用して、異なる強度の錠剤に圧縮する。

【０１２９】

実施例８

成分：

実施例７のｌ－アンフェタミン・スルフェートコア錠剤	５００グラム
オイドラギットFS30D	１０６.７９グラム
クエン酸トリエチル	５.１９グラム
タルク	１３.０３グラム
水	１４７.０３グラム

コーティング分散を、クエン酸トリエチル、タルクおよびオイドラギットFS30Dを水に分散させ、少なくとも３０分混合することにより調製する。適当な流動条件下、側面通気式(side-vented)パンコーター中でコア錠剤に噴霧する。

【０１３０】

実施例９

成分：

ｌ－アンフェタミン・スルフェート	２００グラム
微結晶性セルロース	５００グラム
ラクチトール	２８０グラム
二酸化ケイ素	１０グラム
ステアリン酸マグネシウム	１０グラム
ポリエチレングリコール８０００	２９７０グラム
ステアリン酸マグネシウム	３０グラム

アンフェタミン塩、ラクチトール、微結晶性セルロースおよび二酸化ケイ素を６０メッシュ篩を通して篩い、強化棒を備えたＶ字型ブレンダーに入れる。粉末混合物を１５分混合し、混合工程の中間に、強化棒上で３分混合する。粉末ブレンドを取り出し、６０メッシュ篩を通して篩う。篩った粉末ブレンドをＶ字型ブレンダーで３分、ステアリン酸マグネシウムで滑沢化する。ポリエチレングリコール８０００を４０メッシュ篩を通して挽き、篩ったポリエチレングリコールを、ステアリン酸マグネシウムＭ字型ブレンダーで３分、ステアリン酸マグネシウムで滑沢化する。圧縮コーティングプレスを使用して、ｌ－アンフェタミン・スルフェート粉末ブレンドをコア錠剤上に圧縮し、ポリエチレングリコール８０００をバリアー層を形成するためにコア錠剤層の周りに圧縮する。

【０１３１】

実施例１０

成分：

混合アンフェタミン塩(ｄ／ｌ比３：１)	２００グラム
微結晶性セルロース	５００グラム
ラクチトール	２８０グラム
二酸化ケイ素	１０グラム
ステアリン酸マグネシウム	１０グラム
ポリ(エチレンオキシド)	６８０グラム
微結晶性セルロース	３００グラム
二酸化ケイ素	１０グラム
ステアリン酸マグネシウム	１０グラム
ｌ－アンフェタミン・スルフェート	２００グラム

微結晶性セルロース	５００グラム
ラクチトール	２８０グラム
二酸化ケイ素	１０グラム
ステアリン酸マグネシウム	１０グラム

混合アンフェタミン塩、ラクチトール、微結晶性セルロースおよび二酸化ケイ素を６０メッシュ篩を通して篩い、強化棒を備えたＶ字型ブレンダーに入れる。粉末混合物を１５分混合し、混合工程の中間に、強化棒上で３分混合する。粉末ブレンドを取り出し、６０メッシュ篩を通して篩う。篩った粉末ブレンドをＶ字型ブレンダーで３分、ステアリン酸マグネシウムで滑沢化する。ポリ(エチレンオキシド)、微結晶性セルロースおよび二酸化ケイ素を６０メッシュ篩を通して篩い、Ｖ字型ブレンダーに入れる。粉末ブレンドを１５分混合し、ステアリン酸マグネシウムで３分滑沢化する。Ｌ－アンフェタミン・スルフェートも同じ方法を使用して、他の成分と混合する。３つの異なる粉末ブレンドを３層プレスに入れ、３層錠剤に圧縮する。

【０１３２】

実施例１１

成分：

実施例１０の３層コア錠剤	５００グラム
酢酸セルロース	２３.６８グラム
ポリエチレングリコール４００	２.６３グラム
アセトン	４２０.９６グラム
メチルアルコール	１０５.２４グラム

酢酸セルロースおよびポリエチレングリコールをアセトンおよびメチルアルコールの混合物に溶解する。コア錠剤を、酢酸セルロース溶液を、側面通気式パンコーターで噴霧することにより被覆する。孔を、混合アンフェタミン層側上の被覆錠に開ける。

【０１３３】

実施例１２－ブリスターパック態様のための薬学的組み合わせ

薬学的組み合わせを、１日で使用するブリスターパックとして調製する：

２組を調整する。１つは３コンパートメントを有し、他方は２コンパートメントを有する。各コンパートメントを、適当に第１、第２および第３の薬剤として標識する。２コンパートメントパックについて。設計は、１０、２０、３０、４０、５０または６０mgのAdderall即時放出型錠剤または、ｄ－アンフェタミンのみの即時放出型錠剤を含み、各投与量のためであり、第２のコンパートメントは別の態様において、第１の投与量と同じであるが、１／１、２／１、３／１、４／１のｌ／ｄ－異性体比を有するか、ｌ－異性体のみを含む総アンフェタミンの量を含むか；または、別の態様において、第１の投与量より５％、１０％または２０％少なく、１／１、２／１、３／１、４／１のｌ／ｄ異性体比を有するアンフェタミンかｌ－異性体のみを含む。他の設計は、１０、２０、３０、４０、５０または６０mgのAdderall XR(登録商標)錠剤を第１のパックに含み、上記のようなｌ－異性体含量を有する第２の用量を含む。３コンパートメントパックにおいて、前記に加えて、第３投与量もまた上記のようなｌ－異性体含量を有する。

【０１３４】

前記の実施例を、一般的にまたは具体的に記載した反応物および／または操作条件を、前記実施例で使用した本発明のものに置き換えて繰り返し、同じような満足な結果を得ることができる。

【０１３５】

前記から、当業者は本発明の本質の特性を容易に認識し、その精神および範囲から逸脱することなく、本発明の種々の変化および修飾を様々な使用および条件に適用させるために行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【０１３６】

【図１】微量透析を使用した、線条体からのｄ－およびｌ－アンフェタミンによりもたさ

れるインビボＤＡ放出。
【図２】微量透析を使用した、前頭皮質からのｄ－およびｌ－アンフェタミンによりもたらされるインビボＮＡ放出。
【図３】一般的活動レベルにおけるｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
【図４】衝動性におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
【図５】持続的注意におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
【図６】変換後の持続的注意におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
【図７】一般的活動レベルにおけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびに組み合わせの効果。
【図８】衝動性におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびに組み合わせの効果。
【図９】持続的注意におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびに組み合わせの効果。
【図１０】変換後の持続的注意におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびに組み合わせの効果。
【図１１】覚醒状態の％におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄｌ－アンフェタミンの効果。
【図１２】レム睡眠の遅れの％におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄｌ－アンフェタミンの効果。
【図１３】レム睡眠の％におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄｌ－アンフェタミンの効果。
【図１４】徐波睡眠の遅れの％に対するｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄｌ－アンフェタミンの効果。
【図１５】体重増加におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。
【図１６】食物摂取量におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンの効果。

【図１】

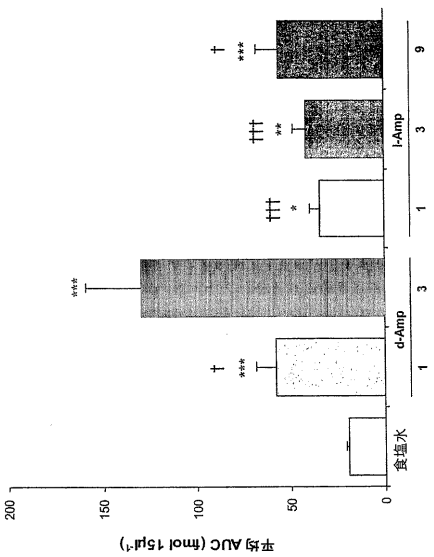


Figure 1. 微量透析を使用した、線条体からのインビボＤＡ放出。
値は平均±S.E.M. (n=6-12). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 対食塩水処置群
†P<0.05, ††P<0.001対d－アンフェタミン (3 mg/kg i.p.) 群

【図２】

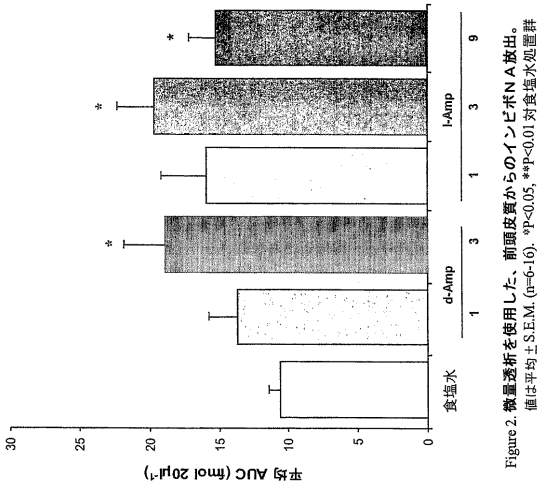


Figure 2. 微量透析を使用した、前頭皮質からのインビボＮＡ放出。
値は平均±S.E.M. (n=6-16). *P<0.05, **P<0.01 対食塩水処置群

【図３】

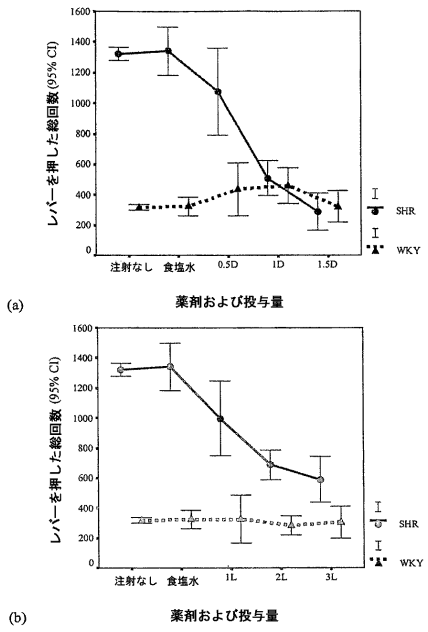


Figure 3. 一般的活動レベルにおける（ａ）ｄ－アンフェタミンおよび（ｂ）ｌ－アンフェタミンの効果。±SEM.

【図４】

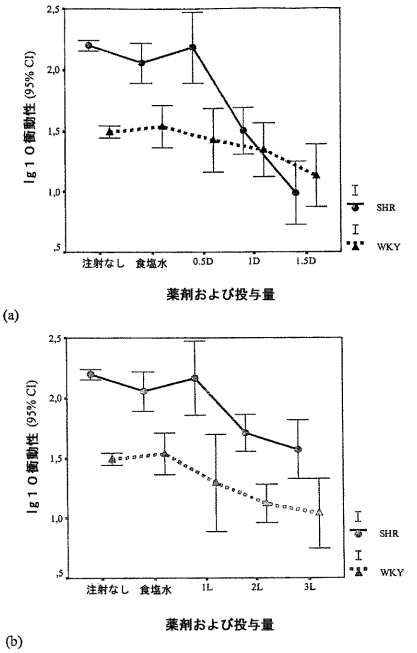


Figure 4. 衝動性における（ａ）ｄ－アンフェタミンおよび（ｂ）ｌ－アンフェタミンの効果。±SEM

【図５】

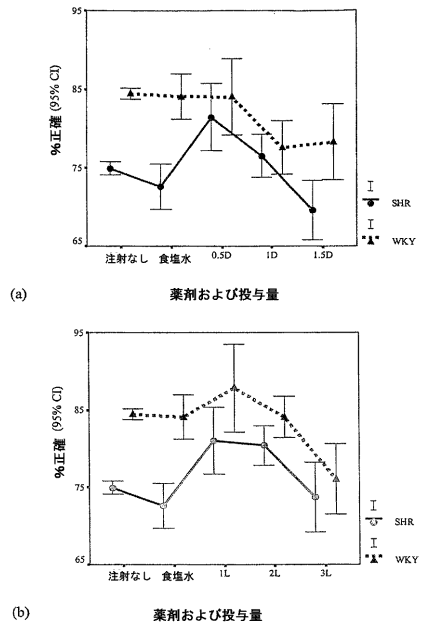


Figure 5. 持続的注意における（ａ）ｄ－アンフェタミンおよび（ｂ）ｌ－アンフェタミンの効果。±SEM.

【図６】

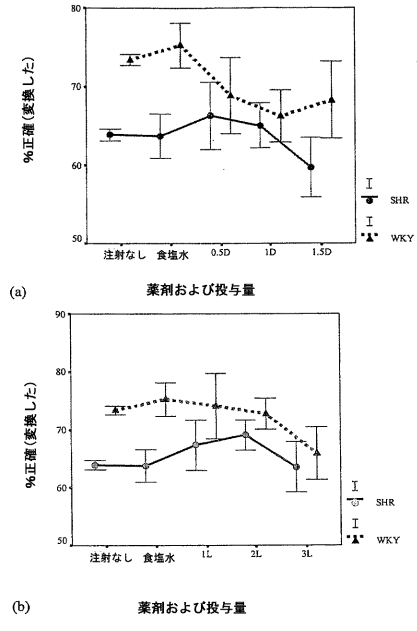


Figure 6. 変換後の持続的注意における（ａ）ｄ－アンフェタミンおよび（ｂ）ｌ－アンフェタミンの効果。±SEM.

【図７】

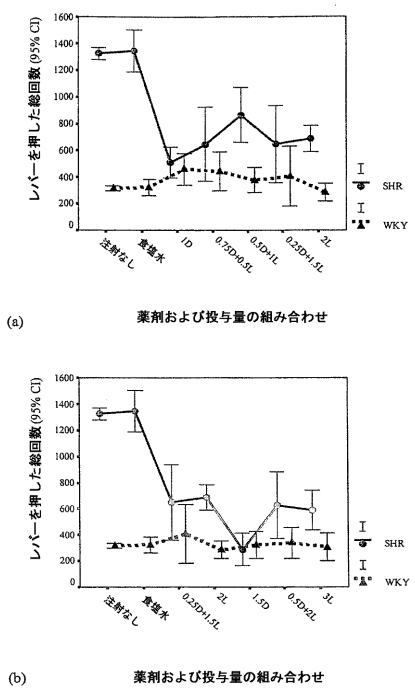


Figure 7. 一般的活動レベルにおけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄ－およびｌ－アンフェタミン組み合わせの効果。（ａ）低用量および（ｂ）高用量。

【図８】

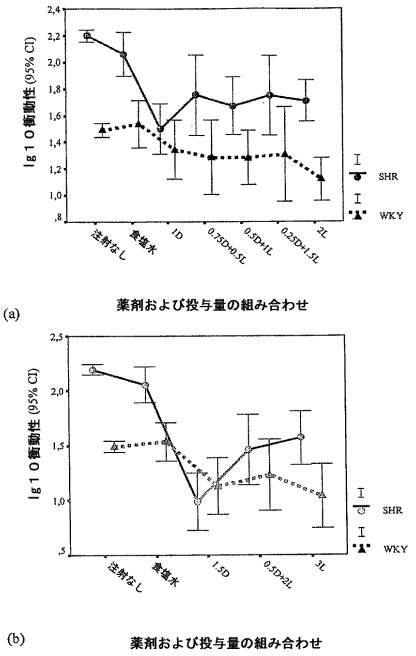


Figure 8. 衝動性におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄ－およびｌ－アンフェタミン組み合わせの効果。（ａ）低用量および（ｂ）高用量。

【図９】

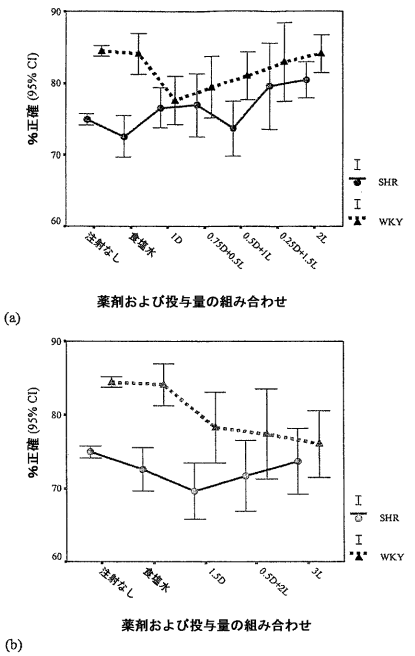


Figure 9. 持続的注意におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄ－およびｌ－アンフェタミンの組み合わせの効果。（ａ）低用量および（ｂ）高用量

【図１０】

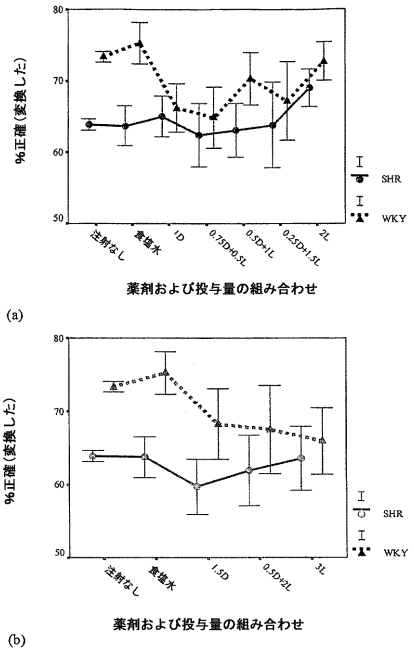


Figure 10. 変換後の持続的注意におけるｄ－およびｌ－アンフェタミンならびにｄ－およびｌ－アンフェタミンの組み合わせの効果。（ａ）低用量および（ｂ）高用量。

【図１１】

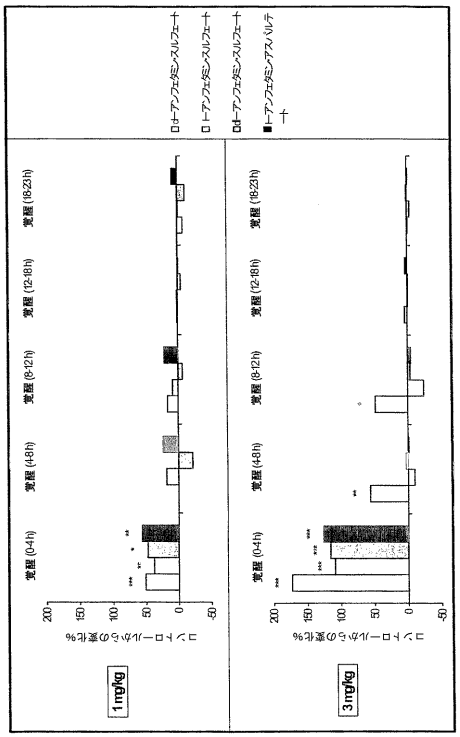


Figure 11. **覚醒状態の%におけるアンフェタミンの効果。**
値は平均±S.E.M. (n=7). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001
バーの順番は列記した塩の順番と同じである。

【図１２】

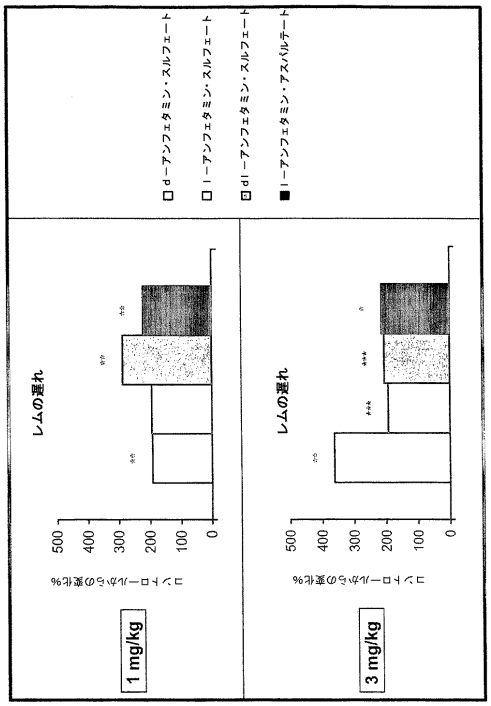


Figure 12. **レム睡眠の遅れの%におけるアンフェタミンの効果。**
値は平均±S.E.M. (n=7). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001
バーの順番は列記した塩の順番と同じである。

【図１３】

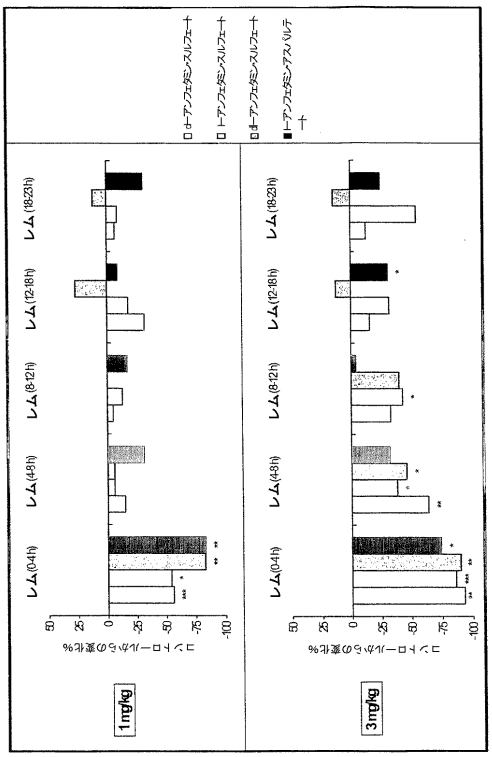


Figure 13. **レム睡眠の%におけるアンフェタミンの効果。**
値は平均±S.E.M. (n=7). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001
バーの順番は列記した塩の順番と同じである。

【図１４】

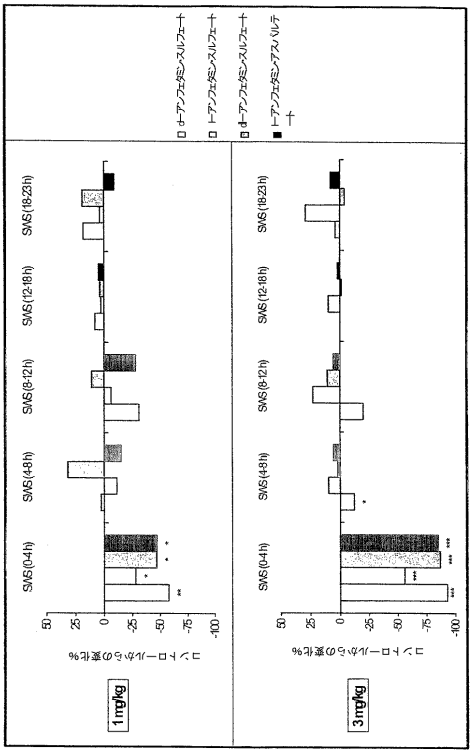


Figure 14. **徐波睡眠の遅れの%に対するアンフェタミンの効果。**
値は平均±S.E.M. (n=7). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001
バーの順番は列記した塩の順番と同じである。

【図１５】

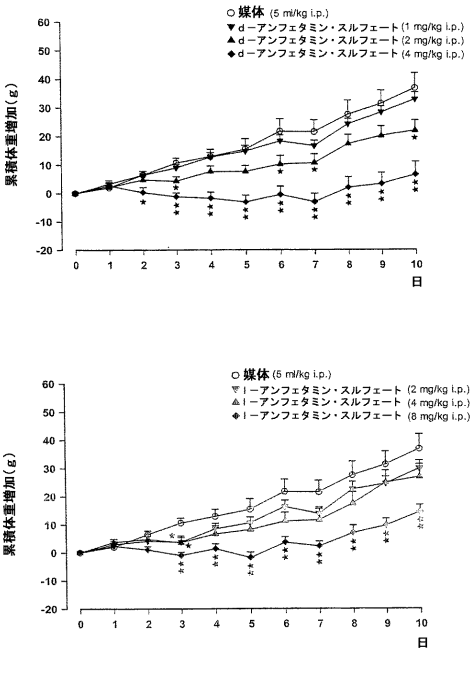


Figure 15 休重増加における種々の投与量の（ａ）ｄ－アンフェタミンおよび（ｂ）ｌ－アンフェタミンの効果。
値は平均±S.E.M. (n=10). *P<0.05, **P<0.01

【図１６】

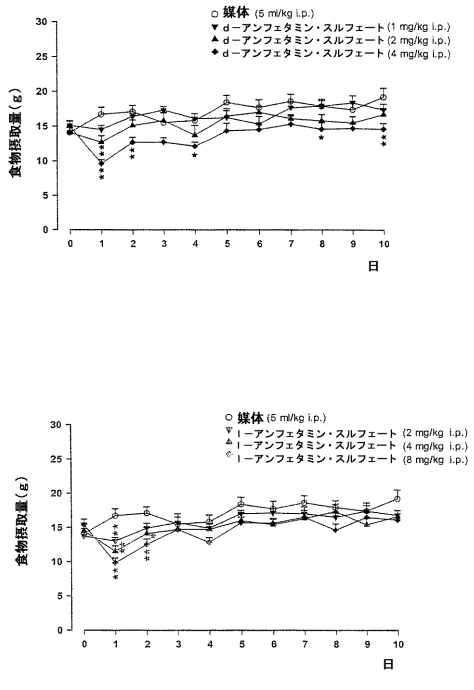


Figure 16. 食物摂取量における種々の投与量の（ａ）ｄ－アンフェタミンおよび（ｂ）ｌ－アンフェタミンの効果。
値は平均±S.E.M. (n=10). *P<0.05, **P<0.01

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/US2004/003821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/137 A61K9/16 A61K9/20 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, SCISEARCH, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-/—	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 July 2004	16/07/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Cielen, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ial Application No
PCT/US2004/003821

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/39998 A (EPSTEIN MEL H ; SENTION INC (US); WIIG KJESTEN A (US)) 23 May 2002 (2002-05-23)	16-19
A	page 8, line 29 - line 32 page 10, line 6 - page 11, line 2 page 11, line 12 - line 14 page 11, line 21 - page 12, line 29 page 15, line 4 - line 7 page 16, line 19 - line 27 page 26, line 25 - page 27, line 11 page 27, line 26 - line 28 page 28, line 3 - line 6 page 28, line 19 - page 29, line 21 page 43, line 9 - line 13 page 52, line 31 - page 53, line 4 page 56, line 3 - line 5 page 61, line 12 - line 28 page 72, line 28 - page 76, line 20 claims 24,25,27,30,37-40,53	1-15, 20-27
X	ARNOLD L E ET AL: "Levoamphetamine and dextroamphetamine: comparative efficacy in the hyperkinetic syndrome. Assessment by target symptoms." ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY. DEC 1972, vol. 27, no. 6, December 1972 (1972-12), pages 816-822, XP008031904 ISSN: 0003-990X	16
A	abstract page 816, column 1, paragraph 1 page 816, column 2, paragraph 1 - paragraph 2 page 817, column 1, paragraph 1 page 820, column 2, paragraph 2 page 821, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1 page 822, column 1, paragraph 1	1-15,17, 18,22-28
A	ARNOLD L E ET AL: "Levoamphetamine and dextroamphetamine: differential effect on aggression and hyperkinesis in children and dogs." THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY. FEB 1973, vol. 130, no. 2, February 1973 (1973-02), pages 165-170, XP008031900 ISSN: 0002-953X abstract page 166, column 2, paragraph 3 page 168, column 1, paragraph 1 - paragraph 2 page 168, column 2, paragraphs 5,7 page 169, column 2, paragraph 3	1-18,22, 23,27

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/003821

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TULLOCH SIMON J ET AL: "SLI381 (Adderall XR), a two-component, extended-release formulation of mixed amphetamine salts: Bioavailability of three test formulations and comparison of fasted, fed, and sprinkled administration." PHARMACOTHERAPY, vol. 22, no. 11, November 2002 (2002-11), pages 1405-1415, XP008031886 ISSN: 0277-0008 abstract page 1406, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 3 page 1414, column 1, paragraph 2	1-28
A	WO 00/23055 A (SHIRE LAB INC ; BURNSIDE BETH A (US); CHANG RONG KUN (US); COUCH RICHA) 27 April 2000 (2000-04-27) cited in the application page 4, paragraph 3 - page 5, paragraph 5 page 7, paragraph 4 page 16, paragraph 1 - paragraph 2 examples 1,-3,5 claims page 12, paragraph 6	1-28
A	US 2002/058061 A1 (MIDHA KAMAL K ET AL) 16 May 2002 (2002-05-16) page 1, paragraph 7-9 page 2, paragraph 26 page 3, paragraph 32 - paragraph 35 page 5, paragraph 48 - paragraph 50 claims 1-3,13,16-19,38	1-28
A	PATRICK KENNERLY S ET AL: "Pharmacology of methylphenidate, amphetamine enantiomers and pemoline in attention-deficit hyperactivity disorder" HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 12, no. 6, November 1997 (1997-11), pages 527-546, XP008031884 ISSN: 0885-6222 abstract page 536, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1 page 537, column 1, paragraph 3 page 537, column 2, paragraph 4 - page 538, column 1, paragraph 1	1-28

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/003821

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 03/092661 A (CONE EDWARD J ; NPD LLC (US); PINNEY JOHN M (US)) 13 November 2003 (2003-11-13) page 5, line 1 - line 15 page 6, line 18 - page 7, line 3 claims 1-4 table 1	1-15, 22-24
P,A	WO 03/072105 A (KUZEFF REINHARD MICHAEL ; SEMPACH PTY LTD (AU)) 4 September 2003 (2003-09-04) page 1, line 29 - page 2, line 9 page 2, line 21 - page 3, line 2 page 11, line 26 - page 12, line 1 page 12, line 14 - line 17 claims 1-3,5,7,10,11,13,41,42,63,64,66,67,79,81	1-15, 22-26,28

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/US2004/003821

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16-21 and 27-28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In ~~ternal~~ al Application No
PCT/US2004/003821

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0239998 A	23-05-2002	AU 3946402 A	27-05-2002
		CA 2427388 A1	23-05-2002
		EP 1420768 A2	26-05-2004
		US 2002115725 A1	22-08-2002
		WO 0239998 A2	23-05-2002
		US 2003119884 A1	26-06-2003
		US 2003232890 A1	18-12-2003
WO 0023055 A	27-04-2000	US 6322819 B1	27-11-2001
		AU 1214500 A	08-05-2000
		CA 2348090 A1	27-04-2000
		EP 1123087 A1	16-08-2001
		JP 2002527468 T	27-08-2002
		WO 0023055 A1	27-04-2000
		US 2003124188 A1	03-07-2003
		US 2001055613 A1	27-12-2001
		US 6605300 B1	12-08-2003
US 2002058061 A1	16-05-2002	US 6340476 B1	22-01-2002
		US 2003170181 A1	11-09-2003
		US 2003194439 A1	16-10-2003
		AU 4221300 A	23-10-2000
		AU 4334700 A	23-10-2000
		CA 2366791 A1	12-10-2000
		CA 2368367 A1	12-10-2000
		EP 1191924 A1	03-04-2002
		EP 1165054 A1	02-01-2002
		JP 2002541092 T	03-12-2002
		JP 2002541093 T	03-12-2002
		WO 0059479 A1	12-10-2000
		WO 0059481 A1	12-10-2000
		US 6217904 B1	17-04-2001
WO 03092661 A	13-11-2003	WO 03092661 A1	13-11-2003
WO 03072105 A	04-09-2003	WO 03072105 A1	04-09-2003

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 リチャード・エイ・カウチ
アメリカ合衆国２０８１５メリーランド州チェビー・チェイス、センター・ストリート５５０９番
(72)発明者 アレックス・マイケルズ
アメリカ合衆国２０８５０メリーランド州ロックビル、リサーチ・ブールバード１８０１番、シャイアー・ファーマシューティカル・ディベロップメント・インコーポレイテッド
(72)発明者 ポール・ホジキンス
アメリカ合衆国２１７７１メリーランド州マウント・エアリー、ロマー・ドライブ４０２２番

Ｆターム(参考) 4C206 AA01 AA02 FA09 KA17 MA01 MA04 MA72 NA12 ZA02 ZA22