(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4172917号
(P4172917)

(45)発行日　平成20年10月29日(2008.10.29)　(24)登録日　平成20年8月22日(2008.8.22)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 9/54	(2006.01)	A61K	9/54
A61K 9/58	(2006.01)	A61K	9/58
A61K 47/32	(2006.01)	A61K	47/32
A61K 47/42	(2006.01)	A61K	47/42
A61K 31/4458	(2006.01)	A61K	31/4458

請求項の数 18　(全 42 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2000-587747 (P2000-587747)
(86)(22)出願日　平成11年12月17日 (1999.12.17)
(65)公表番号　特表2002-532410 (P2002-532410A)
(43)公表日　平成14年10月2日 (2002.10.2)
(86)国際出願番号　PCT/IB1999/002095
(87)国際公開番号　WO2000/035426
(87)国際公開日　平成12年6月22日 (2000.6.22)
審査請求日　平成13年6月18日 (2001.6.18)
(31)優先権主張番号　60/112,617
(32)優先日　平成10年12月17日 (1998.12.17)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　599108792
ユーロ－セルティーク　エス．エイ．
ルクセンブルグ国　エル－１６５３　ルクセンブルグ，アベニュー　チャールズ　ドゴール，　２
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林　純子
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】急速に効果を発揮し且つ効果的な血漿薬物濃度が急速に低下する制御放出性製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

治療効果を急速に発揮し且つ治療効果が長く続いた後に血漿濃度が急速に低下する経口制御放出性製剤であって、

即時放出性形態の薬物の効果的用量の一部を含む複数の基質と、

前記基質の表面上にコーティングされた、前記薬物の放出を遅らせるのに十分な量の疎水性物質と、

前記疎水性コーティング上に施された、前記製剤が胃を通過する後まで前記基質からの前記薬物の放出を実質的に遅らせるのに十分な量の腸溶性コーティングと、を含み、

即時放出性形態の前記薬物の残りの部分をさらに含み、

ここで、前記経口製剤は、経口投与後０．５～４時間で最大血漿濃度を示し、前記経口製剤の中に含まれる前記薬物により提供される効果の持続が経口投与後８～１２時間で効果的血漿濃度未満に低下する、

上記製剤。

【請求項２】

前記薬物の前記残りの部分が前記基質に前記腸溶性コーティングの上から施されることを特徴とする、請求項１記載の製剤。

【請求項３】

前記複数の基質が単位用量ずつゼラチンカプセルの中に含まれ、前記薬物の前記残りの部分も、即時放出性粉末、即時放出性顆粒、即時放出性マトリックス球体、即時放出性ビ

ーズ、および前記腸溶性コーティングで覆われた基質の表面上に施されるコーティングからなる群より選択される形態で、前記ゼラチンカプセルの中に含まれることを特徴とする、請求項１記載の製剤。

【請求項４】

前記疎水性物質が、前記基質の表面上に噴霧されたアクリルポリマーの可塑化分散水溶液を含むことを特徴とする、請求項１記載の製剤。

【請求項５】

前記基質を、前記腸溶性コーティングを施す前に少なくとも１２時間かけて４０～５０℃の温度で、前記可塑化アクリルポリマーのガラス転移温度を超える温度でオーブン硬化にかけることを特徴とする、請求項４記載の製剤。

【請求項６】

経口投与後９時間で前記製剤により提供される前記薬物の血漿濃度の１．０～２．０倍である前記薬物のピーク血漿濃度を提供する、請求項１記載の製剤。

【請求項７】

前記経口剤形が、経口投与後０．５～２時間で最大血漿濃度を提供することを特徴とする、請求項１記載の製剤。

【請求項８】

前記ピーク血漿濃度が、経口投与後９時間で該製剤により提供される薬物の血漿濃度の１．０～１．７倍であることを特徴とする、請求項６記載の製剤。

【請求項９】

前記経口剤形の中に含まれる前記薬物により提供される効果の持続が、経口投与後８～１０時間で効果的血漿濃度未満に低下することを特徴とする、請求項６記載の製剤。

【請求項１０】

「方形波」状の血漿プロフィールを示す、請求項９記載の製剤。

【請求項１１】

以下の表のようなin-vitro溶出を示す、請求項９記載の製剤。

時間（時間）	薬物溶出%
0.25	０－４５%
1	５－５０%
4	４０－９０%
8	ＮＬＴ６０%
１２	ＮＬＴ８０%

【請求項１２】

治療効果を急速に発揮し且つ治療効果が長く続いた後に血漿濃度が急速に低下する経口制御放出性製剤を調製するための方法であって、

基質上に薬物の溶液を噴霧することにより、即時放出性形態の前記薬物の効果的用量の一部を含む複数の基質を調製する工程と、

前記基質に、前記薬物の放出を遅らせる量の疎水性物質をコーティングする工程と、

前記疎水性コーティング上に、前記製剤が胃を通過する後まで前記基質からの前記薬物の放出を実質的に遅らせるのに十分な量の腸溶性コーティングを施す工程と、

前記腸溶性コーティングした基質上に前記薬物の即時放出性オーバーコーティングを施す工程と、を含み、

ここで、前記経口製剤は、経口投与後０．５～４時間で最大血漿濃度を示し、前記経口製剤の中に含まれる前記薬物により提供される効果の持続が経口投与後８～１２時間で効果的血漿濃度未満に低下する、

上記方法。
【請求項１３】
前記疎水性物質が、可塑化アクリルポリマーの分散水溶液から誘導され、前記疎水性物質を、前記腸溶性コーティングを施す前に少なくとも１２～２４時間かけて、４０～５０℃の温度で、前記可塑化アクリルポリマーのガラス転移温度を超える温度でオーブン硬化にかけることを特徴とする、請求項１２記載の方法。
【請求項１４】
前記腸溶性コーティングがアクリル酸／メタクリル酸のコポリマー、クエン酸トリエチルおよびタルクから誘導されることを特徴とする、請求項１２記載の方法。
【請求項１５】
製剤が、以下の表のようなin-vitro溶出を示すことを特徴とする、請求項１２記載の方法。

時間（時間）	薬物溶出%
0.25	０－４５%
1	５－５０%
4	４０－９０%
8	ＮＬＴ６０%
１２	ＮＬＴ８０%

【請求項１６】
前記製剤が、経口投与後０．５～４時間で前記薬物の最大血漿濃度に達し、経口投与後９時間で該製剤により提供される薬物の血漿濃度の１．０～２．０倍である前記薬物のピーク血漿濃度を示すことを特徴とする、請求項１５記載の方法。
【請求項１７】
前記薬物の前記血漿濃度が、ヒト患者に投与した場合に、経口投与後８～１２時間で効果的血漿濃度未満に低下することを特徴とする、請求項１５記載の方法。
【請求項１８】
前記製剤が経口投与後０．５～２時間で最大血漿濃度を提供することを特徴とする、請求項１７記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本願は、1998年12月17日に出願された米国特許仮出願第60/112,617号に基づいて優先権主張し、当該出願の開示内容を本明細書内に参考として組み込むものとする。
【０００２】
発明の背景
徐放性剤形は、（患者の服薬遵守の改善および有害な薬物反応の発生率の低減の両方による）改良された治療法の研究において中心的なものである。即時放出性剤形の投与後に通常得られるものよりも長い投与後の薬理学的作用時間を提供することは、全ての徐放性製剤が意図するものである。徐放性組成物を用いて、消化管のある部分に到達するまで薬物の吸収を遅らせ、従来の即時放出性剤形を投与した時のものよりも長い時間、血流中において前記薬物を所望の濃度に保つことができる。このようなより長い反応時間は、対応する作用時間の短い即時放出性調製物を用いては得られない多くの治療上の利益を提供する。したがって、治療は、患者の睡眠を妨げることなく継続することができる。これは、例えば中程度から重度の痛みを伴う患者（例えば術後の患者や癌患者等）、または起床時に偏頭痛を起こす患者を治療する場合、ならびに睡眠が不可欠な衰弱した患者などを治療する場合、特に重要である。作用時間の長い薬物調製物のさらなる一般的な利点は、患者の

怠慢や健忘により投与をし損なうのを回避することによる患者の服薬遵守の改善である。

【０００３】

従来の即時作用型薬物療法が、薬物の効果的な定常状態血中レベルを維持するために高頻度の間隔で慎重に投与されない場合、該化合物の急速な吸収と全身性の排泄および代謝失活により活性薬物の血中レベルにおいてピークおよび谷が生じ、これによって患者の維持療法に特別な問題が生じる。この観点から、制御放出性剤形が、理想的には、投与間隔中ずっと濃度のピーク/谷の比が低減されたまま維持される血中の薬物の治療的濃度を提供することが、多くの当業者の目標であると考えられる。開発過程の中核となるのは、in vivo放出およびその後の胃腸管からの活性成分の吸収に影響を及ぼす多くの変数である。

【０００４】

薬学の分野において、ヒトおよび動物に経口投与した後に組成物中に含まれる薬理学的に活性な物質の徐放性を提供する該組成物を調製することは公知である。当分野で公知の徐放性製剤としては、特に、調製物のコーティングの選択的な崩壊を介して、または特別なマトリックスとの混ぜ合わせによって、活性薬物の放出に影響を及ぼすことにより、該薬物がゆっくりと放出される、コーティングしたペレット、コーティングした錠剤、およびイオン交換樹脂が挙げられる。幾つかの徐放性製剤は、投与後の所定時間の間、単一用量の活性化合物の関連する連続的な放出を提供する。

【０００５】

徐放性剤形は、（患者の服薬遵守の改善および悪い薬物反応の発生率の低減の両方による）改良された治療法の研究において中心的なものである。理想的には、制御放出性剤形は、投与間隔の間ずっと濃度のピーク/谷の比が低減されたまま維持される血中の薬物の治療的濃度を提供する。開発過程の中核となるのは、in vivo放出およびその後の胃腸管からの活性成分の吸収に影響を及ぼす多くの変数である。

【０００６】

当分野で公知の制御放出性製剤としては、特に、調製物のコーティングの選択的な崩壊を介して、または特別なマトリックスと共に製剤化することによって、活性薬物の放出に影響を及ぼすことにより、該薬物がゆっくりと放出される、コーティングしたビーズもしくはペレット、コーティングした錠剤、およびイオン交換樹脂が挙げられる。幾つかの制御放出性製剤は、投与後の所定時間の間、単一用量の活性薬物の連続的な放出を提供する。

【０００７】

制御および/または徐放性組成物は、当分野の明らかな進歩を促進したが、特に、注意欠陥多動性障害（ADHD）、糖尿病などの症状に有用な調製物を求めて、これらの組成物の改良が求められてきた。

【０００８】

注意欠陥障害は、子供における最も一般的な精神障害（Campbellら、1992）であり、その罹患率は4％～9％であると報告されている（Amanら、1993）。注意欠陥障害（ADD）は、不注意および衝動性によって特徴付けられ、多動を伴う場合もある（ADHD）（Shaywitzら、1984）。他の特徴としては、攻撃性、盗み、虚言、無断欠席、放火、家出、かんしゃく、認識および学習問題、ならびに社会的能力の乏しさが挙げられる（Campbellら、1992）。女児に比べ男児では罹患率が4～5倍高い（Campbellら、1992）。

【０００９】

アンフェタミンなどの興奮薬は、活動調節および注意力調節の障害を持つ子供の治療において最も効果的な物質であることが分かっており、罹患した子供の70～80％において有意な改善をもたらす（Shaywitzら，1984）。興奮薬の良い効果は、行動能力、社会能力、知覚能力、運動活動、衝動制御、注意力調節および認識能力を含む様々な領域において実証されている（Barkley 1977，Kavale 1983，Offenbacherら，1983，Rosenthalら，1978）。

【００１０】

メチルフェニデート{dl-トレオ-メチル-2-フェニル-2-(2-ピペリジル)アセテート}は、多動および注意欠陥障害の治療に最も良く使用される精神興奮薬である。この薬は、他の精

神興奮薬に比べて、良い効果を発現する率が高く、悪い影響を発現する率が低いと思われる。注意力および行動的症状の改善におけるメチルフェニデート（「MPH」）の効力は、多くの研究によって確認されている。

【００１１】

即時放出性メチルフェニデート調製物は、半減期が短いため、子供の授業時間を通して、適切な治療を確実に行うために、短い間隔で頻繁に投与する必要がある。即時放出性メチルフェニデート調製物の急速な効力の発揮(onset)および低下（offset）は、注意欠陥障害を持つ薬物治療中の子供が、その日のうちの比較的短い時間しか最大効果を得られないことを意味する。その短い半減期のため、MPHは通常１日２回投与され、通常は、朝食後に１回および授業中に１回であり、これは一部の子供達および一部の学校関係者等が明らかに避ける事柄であって、その結果、処方投薬レジメの服薬遵守が不充分となる（Brownら, 1985; Firestone 1982）。服薬遵守は、真昼または午後中頃の投薬を必要とする子供達にとって大きな問題である。というのは、多くの学校は、授業中に子供たちが薬を服用することを禁じており、またある学校はしばしば全ての薬は看護婦によって投与されるべきであると主張しているからである。薬の服用における不充分な服薬遵守は、一部には、多動性の子供の行動の改善に及ぼす薬の影響についての多くの研究において報告された様々で且つ矛盾する結果を説明し得るものである。即時放出性メチルフェニデートのこれらの限界は、効果的な作用期間が長い製品へと関心を向けさせた。即時放出性メチルフェニデート調製物のこれらの限界は、効果的な作用期間が長い製品へと関心を向けさせた。

【００１２】

メチルフェニデートの徐放性形態は、市販されている（Ritalin（登録商標）SR）。多くの臨床試験の結果、注意欠陥多動性障害の治療に携る様々なオピニオンリーダーは、Ciba-Geigyにより製造されたRitalin（登録商標）SR（徐放性メチルフェニデート）について以下のコメントを作成した：（i）Ritalin（登録商標）SRは、早朝における行動管理を可能とする程十分早くは効果を発揮しない；（ii）Ritalin（登録商標）SRは、即時放出性メチルフェニデートの昼食時の服用によって生成されるような有益な後半の（late）効果を持たないので、SR製剤を用いることの目的が果たせない；（iii）Ritalin（登録商標）SRの効果は、１日を通して一貫していないかまたは不安定である。

【００１３】

当分野では、当分野の現状の欠点を克服するために、急速に効果を発揮して長時間作用した後に効力が急速に低下する薬物製剤を開発する必要がある。

【００１４】

発明の目的および概要

患者の服薬遵守の改善につながるメチルフェニデートまたは同様の作用を持つ薬物の新しい経口投与製剤を提供することが、本発明の目的である。

【００１５】

注意欠陥多動性障害（ADHD）等の症状に有効な現在利用可能な調製物に比べて改良された新しい経口投与製剤を提供することが、本発明の目的である。

【００１６】

子供の授業時間中ずっと適切な治療を確実に行う、メチルフェニデートまたは同様の作用を持つ薬物の新しい経口投与製剤を提供することが、本発明の目的である。

【００１７】

一回（即ち朝）の投与を行うだけで、注意欠陥障害を持つ子供を日中ずっと最大限に治療することができるようにする新しい経口投与製剤を提供することが本発明の目的である。

【００１８】

急速に効果を発揮して剤形中に組み込まれた活性薬物が長時間放出された後に急激に効力が低下する、新しい制御/改変放出性経口投与製剤を提供することが、本発明のさらなる目的である。

【００１９】

全てのタイプの薬学的に活性な成分に対して有用であり、および全てのこのような成分の

放出時間を延長することができる、新しい制御/改変放出性経口投与製剤を提供することが、本発明の更に別の目的である。

【００２０】

急速に効果を発揮し且つ１日中ずっと血漿濃度を持続した後に薬物の血漿濃度が最小効果濃度未満まで急速に低下する経口制御放出性製剤を提供することが、本発明の更に別の目的である。

【００２１】

全てのタイプの薬学的に活性な成分に有用であり、且つ作用時間を所望の長さに延長することができる「複数層放出（multi-layer release）」（MLR）技術を提供することが、本発明の更に別の目的である。

【００２２】

上記欠点および他の目的に目を向けて、本発明は、一部には、急速な効果の発揮および１日中ずっと持続される血漿濃度の両方を組合せることを意図する制御放出性製品に関する。重要なことに、本発明の製剤は、急速な効力の発揮、延長された作用時間およびその後の効果の急速な低下、即ち「方形波」状プロフィールを提供する。

【００２３】

本発明は、一部には、複数層放出（「MLR」）技術に基づく制御/改変放出性製剤に関する。この薬物製品は、錠剤であってもまたは経口ゼラチンカプセルに含まれる多粒子製剤（multiparticulate formulation）であってもよい。

【００２４】

カプセル内に詰められたビーズである場合、各ビーズは、異なる特性を持つ一連の層（外側の即時放出性層、放出遅延層（腸溶性コーティング）、即時放出性層上に施される制御放出性層）を含む。MLR製剤は、経口投与されたときに、該製剤が、即時放出形態の薬物の一部を含む該製剤の外側層の急速な溶出および吸収を提供して、該薬物が治療的血漿レベルにまで急激に上昇するように、設計される。この後には（腸溶性コーティングにより）吸収されない時間があり、その後、該製剤からの薬物の制御放出が行われて、血漿レベルが維持される。即時放出性コアからの薬物の吸収後、血漿レベルは急速に減少する。MLR製剤からの薬物の放出のこの特性により、薬物の血漿レベルを時間対濃度曲線でプロットすると、「方形波」状となる。

【００２５】

ある更なる好適な実施形態において該製剤は、経口投与後約0.5～約4時間で最大血漿濃度を示し、投与後少なくとも約6時間にわたって効果的な血中レベルを提供する。

【００２６】

ある更なる好適な実施形態において該製剤は、血液血漿曲線において約2時間～約6時間続く「プラトー」を示す。他の実施形態は、約6時間～約12時間続く「プラトー」を示す。「プラトー」は、測定区間の最終点での血漿レベルと測定区間の開始時点での血漿濃度との差が20％を超えない、好ましくは10％を超えない、安定した血漿濃度によって特徴付けられる。

【００２７】

ある更なる好適な実施形態において、該製剤は、剤形からの活性剤の2峰性放出（bimodal release）を示す。活性剤の2峰性放出は、剤形から活性剤が２種以上の異なった放出速度で放出されていることにより特徴付けられる。幾つかの実施形態において、放出速度は非放出期間または実質的な非放出期間によって隔てられうる、これが常に必要であるわけではない。

【００２８】

ある更なる好適な実施形態において、該製剤は、活性剤の2相性吸収を示す。活性剤の2相性吸収は、活性剤が２以上の異なった吸収速度で天然障壁（例えば胃腸管の粘膜内層等）を通して吸収されることによって特徴付けられる。幾つかの実施形態において、この吸収速度は、非吸収期間または実質的な非吸収期間によって隔てられ得るが、これは常に必要であるわけではない。製剤は、活性剤の2相性吸収および2峰性放出の両方を示すことがで

き、この場合、2相性吸収は、2峰性放出速度の関数である。しかし、2相性吸収が常に放出速度に依存するというわけではなく、2峰性放出を示さない製剤においても起こり得る。

【００２９】

他の好適な実施形態において、該製剤は、2峰性放出および/または2相性吸収を示し、血液血漿曲線において約2時間～約6時間続く「プラトー」をもたらす。他の実施形態は、2峰性放出および/または2相性吸収を示し、約6時間～約12時間続く「プラトー」をもたらす。他の実施形態は、その剤形の投与後約16～約18時間にわたり活性剤の効果的な血漿レベルを維持する。

【００３０】

ある好適な実施形態において、アクリル樹脂を用いて、所定の若しくは指定された期間にわたって治療的活性成分の制御遅延放出を提供する。このため、アクリル樹脂は、「基礎組成物」の有意な部分を含む。このようなアクリル樹脂から調製される基礎組成物は、ヒトまたは動物への投与（一般的には経口投与）後5時間～24時間もの時間にわたる治療的活性成分の徐放性を提供する。

【００３１】

本発明の他の実施形態において、本発明の製剤は、

（i）即時放出性粒子（例えばビーズなど）と腸溶性コーティングを施した即時放出性粒子（例えばビーズなど）との混合物；（ii）即時放出性粒子（例えばビーズなど）と腸溶性コーティングを施した制御放出性粒子（例えばビーズなど）との混合物；または（iii）即時放出性粒子（例えばビーズなど）と制御放出性粒子（例えばビーズなど）との混合物を含む。これらの各ケースにおいては、異なる放出特性を有する粒子の混合物が一緒にブレンドされ、硬質ゼラチンカプセルの中に充填される。

【００３２】

ある好適な実施形態において、本発明の制御/改変放出性薬物製剤は、複数のビーズからなり、各ビーズは吸収プロセスを遅らせるために腸溶性コーティングを施した制御放出性成分と共に即時放出性成分を含む。この薬物製品は、ビーズを含む経口カプセル剤である。各ビーズは、異なる放出特性を有する一連の層（外側の即時放出性層、放出遅延層、制御放出性層、および即時放出性コア）を含む。最終製品は、即時放出性成分および制御放出性成分の両方を有する複数層放出性（MLR）ビーズを含むカプセル剤である。これは、胃排出後まで溶出を遅らせるために腸溶性コーティングを施した制御放出性ビーズで形成される。腸溶性コーティングを施した制御放出性ビーズは、薬物の最初の吸収速度を提供する即時放出性トップコートを有する。ある実施形態において、即時放出性成分はビーズ１つ当りの総用量の40％を占め、制御放出性成分は60％を占める。この製剤は、外側層の急速な溶出および吸収によって経口投与後に治療的血漿レベルにまで血漿レベルを急速に上昇させ、そして低吸収期間を経た後、即時放出性コアの制御放出によって、治療的血漿レベルを維持するように設計される。即時放出性コアの吸収後、血漿レベルは薬物の排出動力学（elimination kinetics）にしたがって減少する。この製剤の生物学的利用能の研究結果は、本明細書中に記載される薬学的な合理的解釈と一致する2相性放出プロフィールを示す。

【００３３】

本発明の他の実施形態において、該製剤のビーズサイズは、胃排出とビーズのサイズとの間の相関関係に基づいて、所望の薬物動力学プロフィールを得るために、調節することができる。ビーズのサイズが小さいほど、大きなサイズのビーズに比べて胃排出が速くなる。

【００３４】

本発明の他の目的および利点は、本明細書および添付の特許請求の範囲をさらに読み深めていくに従い、明らかとなろう。

【００３５】

本発明の意図において、「pH依存性」という用語は、環境pH（例えばin-vitro溶出媒体に

おける変化によるもの、または剤形の胃腸管通過によるものなど）によって変化する特性（例えば溶出）を有するものとして定義される。

【００３６】

本発明の目的において、「ｐＨ非依存性」という用語は、pHによって実質的に影響を受けない特性（例えば溶出）を有するものと定義され、例えば、つまり米国薬局方XXIIのUSP Paddle法（1990）を用いて100rpmにて900mlの緩衝水溶液中においてin-vitroで測定したときの、あるpHで放出されるメチルフェニデートの量とそれ以外のpHで放出される量との差がどの時間においても10％未満であるというようなことである。

【００３７】

詳細な説明

本発明の製剤に使用される薬物は、糖尿病薬、注意欠陥過活動制御薬、鎮痛薬、抗肥満製剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、うっ血除去薬、制吐薬、麻酔薬、気管支拡張薬、心血管薬、中枢神経系(CNS)薬、ニコチン置換治療薬、硝酸塩、睡眠補助/鎮静薬、ビタミン等の広範な医薬上活性な薬物から選択できる。

【００３８】

本発明の制御/改変放出性製剤は、顆粒、球体、ビーズ、ペレット、イオン交換樹脂ビーズ、およびその他の多粒子系などの任意の多粒子系と共に使用して、治療的活性剤の所望の徐放性を得ることができる。本発明に従って調製されたビーズ、顆粒、球体またはペレットなどは、カプセルまたは他の適切な単位剤形に入れて提供することができる。時間をかけて所望の用量の薬物を提供するのに有効な量の多粒子を、カプセルに入れたり、パケットに入れたり、食事に振りかけたり、錠剤などのその他の任意の適切な経口固体剤形に取り入れたりしてもよい。一方、本発明は、マトリックス錠剤の形態をとってもよい。このような任意の製剤全てについては、薬物の最初の即時放出により急速に効果を発揮し、この効果の発揮が即時放出性製剤に類似するものであり、さらに製剤により血漿中に治療上有効なレベルの薬物を所望の時間にわたって維持し、その後、典型的な徐放性製剤に比べて比較的速い血中血漿レベルの減衰をもたらす徐放性成分が得られるように調製されることが望ましい。in vivo時間/濃度プロットとして見た場合、本発明の製剤から得られる薬物の血漿レベルは「方形波」を呈している。即時放出性成分は本発明の製剤に含まれるメチルフェニデートの合計用量の約30％～約40％を占めることが好ましく、制御放出性成分は該合計用量の約60％～約70％を占めることが好ましい。本発明のMLR実施形態を含む特定の好適な実施形態では、即時放出性成分は、製剤に含まれるメチルフェニデートの合計用量の約40％を占め、制御放出性成分は、該合計用量の約60％を占める。

【００３９】

メチルフェニデートの場合、作用の開始は、経口剤形を投与した約0.5～約4時間で生じることが望ましく、約0.5～約2時間後に生じることが好ましく、さらに、用量の経口投与後約8～約12時間、より好ましくは約8～約10時間で該剤形がメチルフェニデートの有効な血漿レベルを示さなくなることが望ましい。このようにして、メチルフェニデートの用量を、朝、学校が始まる前に子供に投与して、学校の始まりと共に所望の効果をもたらし、学校が終わるまで、好ましくは夕食の前までは薬物の薬理学的作用が衰えずに、食欲抑制剤として作用する副作用を生じないようにできる。

【００４０】

本発明の製剤は、経口投与後に、外層の急速な溶出および吸収により治療的血漿レベルが急速に上昇し、その後、吸収が低下する期間があり、その後、即時放出性コアの制御された放出をもたらして、治療的血漿レベルを維持するように設計されている。即時放出性コアの吸収後、次いで薬物の排出動力学(elimination kinetics)に応じて血漿レベルは低下する。

【００４１】

胃腸液中に活性物質が単に存在するだけでは、生物学的利用能を保証しないことが一般に理解されている。生物学的利用能は、より分かりやすく言い換えると、薬物物質が体循環に吸収されて標的組織部位に効く程度または量である。吸収されるためには、活性薬物物

質は溶液に含まれていなければならない。用量ユニットに含まれる所与の割合の活性薬物物質が、適切な生理学的液の溶液に入るのに必要とされる時間は、溶出時間として知られている。用量ユニットからの活性物質の溶出時間は、特定の時間にわたって用量ユニットから放出される活性薬物物質の量の割合として、標準的条件下で行われる検査法により決定される。胃腸管の生理学的液が、溶出時間を決定するための媒介である。従来技術の医薬組成物の溶出時間、および検査方法は、世界中の公的解説に記載されている。

【００４２】

薬物物質がその担体から溶出するのに影響を及ぼす多数の様々な因子があるが、特定の組成物からの薬理学上活性な物質について決定された溶出時間は、比較的一定で再現可能である。溶出時間に影響を及ぼす様々な因子としては、溶出溶媒媒体に提示される薬物物質の表面積、溶液のpH、特定の溶媒媒体中での物質の溶解度、および溶媒媒体中での溶出物質の飽和濃度の推進力がある。従って、組織部位にわたる吸収により溶出媒体から成分が移動することにより、活性薬物物質の溶出濃度はこの安定状態において動的に変化する。生理学的条件下では、溶出物質の飽和レベルは、用量形態レザーブから補充されることによって溶媒媒体中の溶出濃度を比較的均一および一定に維持して、安定状態の吸収を得る。

【００４３】

胃腸管の組織吸収部位にわたる輸送は、膜の両側に対するドナン浸透平衡力により影響を受ける。なぜなら、推進力の方向は、膜の両側における活性物質の濃度(すなわち、胃腸液に溶出される量と、血液中に存在する量と)間の差異であるからである。血中レベルは、希釈、循環変化(circulatory changes)、組織貯留(tissue storage)、代謝交換および全身性分泌により常に変化するため、活性物質の流れは、胃腸間から血流へと向けられる。

【００４４】

薬物物質の溶出及び吸収の両方に影響を及ぼす様々な因子に関わらず、多くの場合、用量形態について決定されたin vitro溶出時間と、in vivo生物学的利用能との間に重要な相関関係が成立する。この相関関係は、当該分野においてあまりに確固として成立しているので、溶出時間は、特定の用量形態に含まれる多くのクラスの活性成分について生物学的利用能の可能性を一般的に示すものとなった。この関係を考慮すると、組成物について決定した溶出時間は、制御放出性製剤をin vivoで検査するべきかを評価する場合の考慮のための重要な根本的特徴の１つである。

【００４５】

上述したことを念頭にいれて、本発明による製剤について、様々な時点での薬物のin vitro溶出を以下に示す：

時　間 (時　間)	薬物溶出％
0.25	0 - 45%
1	5 - 50%
4	40 - 90%
8	NLT 60%
12	NLT 80%

【００４６】

本発明のある好ましい実施形態における、本発明による製剤について、様々な時点での薬物のin vitro溶出を以下に示す：

時　間 (時　間)	薬物溶出％
0.25	0-45%
1	10 - 50%
4	30 -80%
8	NLT 65%
12	NLT 80%

【００４７】
徐放性コーティング
ある好ましい実施形態においては、薬物は物質中または物質上に組み入れられ、その上に徐放性コーティングを施す。例えば、以下のようにして、薬物を物質中または物質上に含ませることができる。すなわち、(i)(例えば、微晶性セルロースなどの製薬上許容される球体化剤(spheronizing agent)と共に)マトリクス球体に組み入れる、(ii)不活性の製薬上許容されるビーズ(例えば、ノンパレイユビーズ)上にコーティングする、(iii)通常の放出性錠剤コアに組み入れる、または(iv)徐放性担体物質を含むマトリクスを含んでなる錠剤コアに組み入れる。その後、徐放性コーティングを、上記(i)～(iv)のような基質に施す。本発明の用量形態は、放出の調節または製剤の保護に好適な１つ以上の物質により随意にコーティングできる。一実施形態では、コーティングは、(例えば、胃腸液に曝された場合に)pH依存性放出またはpH非依存性放出のいずれかを可能にするために施される。pH依存性コーティングは、胃腸(GI)管(例えば、胃または小腸)の所望の領域での薬物の放出をもたらす。pH非依存性コーティングが望ましい場合、環境液(例えば、GI管)のpH変化とは無関係に最適な放出を得られるようにコーティングを設計する。また、GI管の１つの所望される領域(例えば、胃)において用量の一部を放出し、残りの用量をGI管のその他の領域(例えば、小腸)において放出する組成物を調製することも可能である。
【００４８】
pH依存性コーティングを利用して製剤を得る本発明による製剤には、また繰返し作用効果を授けてもよい。すなわち、非保護薬物を腸溶性被覆物上にコーティングして胃で放出させ、残りの腸溶性コーティングにより保護されたものをさらに下の胃腸管で放出させるようにしてもよい。本発明に従って使用することができるpH依存性のコーティングには、シェラック、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、酢酸フタル酸ポリビニル(PVAP)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(hydroxyproplmethylcellulose phthalate)、メタクリル酸エステルコポリマー、ゼインなどが含まれる。
【００４９】
ある好ましい実施形態においては、薬物を含む基質(例えば、錠剤コアビーズ、マトリクス粒子)を、(i)アルキルセルロース、(ii)アクリルポリマー、または(iii)それらの混合物から選択される疎水性物質でコーティングする。コーティングは、有機または水性の溶液または分散溶液の形態で適用できる。コーティングは、基質の約2～約25％の重量を得るように適用し、所望の徐放性プロフィールを得ることができる。このような調製は、例えば、本発明の譲受人に譲渡され、参照より本明細書中に組み込まれる米国特許第5,273,760号および同第5,286,493号に詳細に記載されている。粒子は、他の所定の性質と組み合わせて、所望のin vitro放出速度およびin vivo血漿レベルが得られるような、薬物の放出を可能にする物質で膜コーティングされることが好ましい。本発明の徐放性コーティング製剤は、平滑かつ見かけ良く、顔料および他のコーティング添加物を支持可能で、非毒性、不活性および不粘着な強固かつ連続した膜を作製することが可能である。
【００５０】

本発明に従って使用できる徐放性製剤およびコーティングの他の例としては、参照よりその全体が本明細書中に組み込まれる譲受人の米国特許第5,324,351号、同第5,356,467号、および同第5,472,712号のものが含まれる。

【００５１】

アルキルセルロースポリマー

アルキルセルロースを含むセルロース物質およびポリマーは、本発明によるビーズをコーティングするのに良く適した疎水性物質を提供する。単なる例示であるが、好ましいアルキルセルロースポリマーの１つは、エチルセルロースである。しかし、他のセルロースおよび/またはアルキルセルロースポリマーも単独または任意に組合せられて、本発明による疎水性コーティングの全体または一部として容易に用いることができることを当業者は理解するであろう。

【００５２】

市販のエチルセルロースの分散水溶液の１つに、Aquacoat(登録商標)(FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.)がある。Aquacoat(登録商標)は、エチルセルロースを水不混和性の有機溶媒に溶解させ、界面活性剤および安定剤の存在下で水中で乳化させることにより調製される。サブミクロン小滴を生成するために均質化した後、真空下で有機溶媒を蒸発させて、偽ラテックスを形成する。製造工程の間、偽ラテックスには可塑剤が取り入れらない。従って、偽ラテックスをコーティングに使用する場合、使用前に、Aquacoat(登録商標)を適切な可塑剤と密接に混合する必要がある。

【００５３】

別のエチルセルロースの分散水溶液は、Surelease(登録商標)(Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.)として市販されている。この製品は、製造工程の間、可塑剤を分散溶液に取り入れることで調製される。ポリマー、可塑剤(セバシン酸ジブチル)および安定剤(オレイン酸)のホットメルトを、均質混合物として調製し、それをアルカリ溶液で希釈して、基質上に直接適用できる分散水溶液を得る。

【００５４】

アクリルポリマー

制御放出性コーティングを含む疎水性物質は、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、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ドコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリメタクリレート、ポリ(メチルメタクリレート)コポリマー、ポリアクリルアミド、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(無水メタクリル酸)、ならびにグリシジルメタクリレートコポリマーを含む(ただしこれらに限定されない)、製薬上許容可能なアクリルポリマーを含んでいてもよい。

【００５５】

特定の好適な実施形態では、アクリルポリマーは、１つ以上のアンモニアメタクリレートコポリマーを含む。アンモニアメタクリレートコポリマーは、当該分野で周知であり、低量の4級アンモニウム基を有する、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルの完全に重合されたコポリマーとしてNF XVIIに記載されている。

【００５６】

所望の溶出プロフィールを得るために、異なる物理的特性を有する２つ以上のアンモニアメタクリレートコポリマー(例えば、4級アンモニウム基のモル比が異なるもの)を中性(メト)アクリル酸エステルに入れる必要があるかもしれない。

【００５７】

特定のメタクリル酸エステル系ポリマーは、本発明に従って使用されうるpH依存性コーティングを調製するのに有用である。例えば、Rohm Tech, Inc.製のEudragit(登録商標)として市販され、メタクリル酸コポリマーまたは重合化メタクリレートとしても知られている、ジエチルアミノエチルメタクリレートおよび他の中性メタクリル酸エステルから合成されるコポリマーのファミリーがある。Eudragit(登録商標)は、いくつかの異なる種類がある。例えば、Eudragit E(登録商標)は、酸性溶媒中で膨潤し溶解するメタクリル酸コポ

リマーの一例である。Eudragit L(登録商標)は、約5.7未満のpHでは膨潤せず、約６を上回るpHで可溶なメタクリル酸コポリマーである。Eudragit S(登録商標)は、約6.5未満のpHでは膨潤せず、約７を上回るpHで可溶である。Eudragit RL(登録商標)およびEudragit RS(登録商標)は、水で膨潤し、これらのポリマーに吸収される水の量はpHに依存するが、Eudragit RLおよびRS(登録商標)でコーティングされた剤形は、pHに依存しない。

【００５８】

特定の好適な実施形態では、アクリルコーティングは、Eudragit RL30D(登録商標)およびEudragit RS30D(登録商標)という商品名でそれぞれRohm Pharmaから市販されている２つのアクリル樹脂ラッカーの混合物を含む。Eudragit RL30D(登録商標)およびEudragit RS30D(登録商標)は、低量の4級アンモニウム基を有するアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルのコポリマーであり、残る中性(メト)アクリル酸エステルに対するアンモニウム基のモル比はEudragit RL30D(登録商標)において1：20、Eudragit RS30D(登録商標)において1：40である。平均分子量は約150,000である。コード符号RL(高透過性)およびRS(低透過性)は、これらの薬物の透過性特性を指す。Eudragit RL/RS(登録商標)混合物は、水および消化液中で不溶性である。しかし、これらで形成されるコーティングは、水溶液および消化液中で膨潤および浸透可能である。

【００５９】

本発明のEudragit RL/RS(登録商標)分散溶液は、所望の溶出プロフィールを有する徐放性製剤を最終的に得るために、任意の割合で混合してよい。所望の持続放出性製剤は、例えば、Eudragit RL(登録商標) 100%、Eudragit RL(登録商標) 50%およびEudragit RS(登録商標) 50%、ならびにEudragit RL(登録商標) 10%およびEudragit RS(登録商標) 90%から得られる抑制コーティングにより達成される。勿論、当業者は、例えば、Eudragit L(登録商標)などの他のアクリルポリマーも使用できることは理解できるであろう。

【００６０】

可塑剤

アルキルセルロースまたはアクリルポリマーなどの疎水性物質の分散水溶液がコーティングに含まれる本発明の実施形態では、疎水性物質の分散水溶液に有効量の可塑剤を含ませることで、徐放性コーティングの物理的性質がさらに改善される。例えば、エチルセルロースは比較的高いガラス転移温度を有し、通常のコーティング条件下では可塑性膜を形成しないため、徐放性コーティングを含むエチルセルロースコーティングをコーティング材料として使用する前に可塑剤を入れることが好ましい。一般に、コーティング溶液に含まれる可塑剤の量は、膜形成剤の濃度に基づく(例えば、最も多くの場合には、膜形成剤の約1～約50重量%)。しかし、可塑剤の濃度は、用途に応じた特定のコーティング溶液および方法での注意深い実験を行って初めて正確に決定できるものである。

【００６１】

エチルセルロースのための適切な可塑剤の例としては、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、およびトリアセチンなどの水不溶性可塑剤が挙げられるが、その他の水不溶性可塑剤(例えば、アセチル化モノグリセリド、フタル酸エステル、ヒマシ油など)も使用可能である。クエン酸トリエチルは、本発明のエチルセルロースの分散水溶液に特に好ましい可塑剤である。

【００６２】

本発明のアクリルポリマーに適した可塑剤の例としては、クエン酸トリエチルNF XVIなどのクエン酸エステル、クエン酸トリブチル、フタル酸ジブチル、および場合によっては1,2-プロピレングリコールなどが挙げられるが、これらに限定されない。Eudragit RL/RS(登録商標)ラッカー溶液などのアクリル膜から形成される膜の可塑性向上に適していることが分かっているその他の可塑剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、フタル酸ジエチル、ヒマシ油、およびトリアセチンが挙げられる。クエン酸トリエチルは、本発明のエチルセルロースの分散水溶液に特に好ましい可塑剤である。

【００６３】

少量のタルクを添加することにより、分散水溶液が、処理の途中で固着して研磨剤として

作用する性向を低下させることがさらに分かっている。

【００６４】

疎水性物質の分散水溶液を使用して、薬物を含む基質(例えば、ノンパレイユ(nu pariel)18/20ビーズなどの不活性医薬ビーズ)をコーティングする場合、得られる複数の安定化固形制御放出性ビーズを、その後、環境液(例えば、胃液または溶出媒体)に摂取および接触した場合に有効な制御放出性用量を得るのに十分な量で、ゼラチンカプセルに入れる。また、基質は、徐放性コーティング、あるいはさらにOpadry(登録商標)などの膜形成剤または着色剤でコーティングされた錠剤コアであってもよい。

【００６５】

アルキルセルロースなどの疎水性ポリマーの分散水溶液を基質に適用する製剤においては、コーティングされた製剤が、例えば、高温および/または高湿といった保存条件に曝されても、実質的に影響を受けない溶出プロフィールを獲得するという最終目標に達するまで、コーティングされた基質を可塑化ポリマーのガラス転移温度よりも高い温度且つ周囲状態を上回る相対湿度にて硬化させることが好ましい。一般的に、このような製剤において、硬化時間は約24時間以上であり、硬化条件は例えば約60℃で、相対湿度は85％である。このような製剤の安定化についての詳細な情報は、米国特許第5,273,760号、同第5,681,585号、および同第5,472,712号に記載されており、該文献全てについてその内容全体を参照として本明細書に援用する。

【００６６】

アクリルポリマーの分散水溶液を基質に適用する製剤においては、コーティングされた製剤が、例えば、高温および/または高湿といった保存条件に曝されることで実質的に影響を受けない溶出プロフィールを獲得するという最終目標に到達するまで、コーティングされた基質が可塑化ポリマーのガラス転移温度より高い温度にて硬化されることが好ましい。一般的に、硬化時間は24時間以上で、硬化温度は例えば約45℃である。このような製剤の安定化についての詳細な情報は、米国特許第5,286,493号、同第5,580,578号および同第5,639,476号に記載されており、該文献全てについてその内容全体を参照として本明細書に援用する。

【００６７】

本発明のコーティングされた製剤の徐放性プロフィールは、例えば、疎水性物質の分散水溶液でコーティングする量を変化させること、疎水性物質の分散水溶液に可塑剤を添加する手法を変えること、疎水性物質に対する可塑剤の量を変化させること、追加の成分または賦形剤を含有させること、製造方法を変えることなどによって変えることができる。最終的な製品の溶出プロフィールも、例えば、抑制コーティングの厚みを厚くしたり薄くしたりすることにより変えることができる。

【００６８】

治療上の有効成分でコーティングされた球体またはビーズは、例えば、治療上の有効成分を水に溶解し、その溶液をウスターインサート(Wuster insert)を使用して基質(例えば、ノンパレイユ18/20ビーズ)に噴霧することにより調製される。適宜、ビーズをコーティングする前に追加の成分を添加して、薬物とビーズとの結合を補ったり、および/または溶液を着色したりする。例えば、着色料が入った、または入っていないヒドロキシプロピルメチルセルロースなどを含む製品(例えば、Colorcon, Incから市販されているOpadry(登録商標))を溶液に添加して、該溶液をビーズに適用する前に (例えば、約１時間)混合してもよい。このビーズの例の場合、得られるコーティングされた基質は、任意に防護剤(barrier agent)でさらにコーティングして、治療上の有効成分を疎水性の制御放出性コーティングから分離してもよい。適切な防護剤の例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むものがある。しかし、当該分野で公知の膜形成剤を任意に使用できる。防護剤は、最終製品の溶出速度に影響を与えないことが好ましい。

【００６９】

次いで、ビーズを、疎水性物質の分散水溶液でオーバーコーティングする。疎水性物質の分散水溶液は、有効量の可塑剤(例えば、トリエチルクエン酸)をさらに含むことが好まし

い。予め調製されたエチルセルロースの分散水溶液(例えば、Aquacoat(登録商標)またはSurelease(登録商標)など)が使用できる。Sureleaseを使用する場合、可塑剤を別に添加する必要はない。あるいはまた、予め調製されたアクリルポリマーの分散水溶液(例えば、Eudragit)を使用してもよい。

【００７０】

本発明のコーティング溶液は、膜形成剤、可塑剤および溶媒系(すなわち、水)の他に、着色料を含有させて、外観を良くし、製品区別できることが好ましい。着色料は、疎水性物質の分散水溶液の代わりにまたはそれに加えて、治療的活性剤の溶液に添加してもよい。例えば、着色料を、アルコールまたはプロピレングリコールベースの着色分散溶液、磨砕アルミニウムレーキ(aluminum lake)および乳白剤（二酸化チタン）を使用して、水溶性ポリマー溶液に剪断力(shear)をかけながら、次いで可塑化Aquacoatに低い剪断力(shear)を用いて着色料を添加することにより、Aquacoatに添加してもよい。あるいはまた、本発明の製剤を着色するために任意の適切な方法を使用してもよい。アクリルポリマーの分散水溶液を使用した製剤を着色するのに適切な成分としては、二酸化チタン、および酸化鉄顔料などの顔料が挙げられる。ただし、顔料を取り込む場合には、コーティングの遅延作用が上昇することがある。

【００７１】

疎水性物質の可塑化分散水溶液を、治療的活性剤を含む基質に、当該分野で公知の適切な噴霧装置を任意に使用して噴霧して施すことができる。好ましい方法においては、アクリルポリマーコーティングが噴霧される間、下から噴射されるエアジェットによりコア物質を流動化して乾燥させるビュルスター流動床系を使用する。コーティングされた基質が水性溶液(例えば、胃液)に曝された場合に治療的活性剤(すなわち、薬物)の所定の徐放を得るのに十分な量の疎水性物質の分散水溶液を、治療的活性剤の物理的特性および可塑剤の取り込みかたなどを考慮して施すことが好ましい。疎水性物質でコーティングした後、膜形成剤(例えば、Opadry)のさらなるオーバーコーティングを任意にビーズに施してもよい。このオーバーコーティングは、施される場合には、ビーズの凝集を実質的に減少させるために施される。

【００７２】

本発明の徐放性製剤からの薬物の放出は、１つ以上の放出改変剤を添加することで、またはコーティングにより１つ以上の進路を作ることで、さらに影響を与えることができる(すなわち、所望の速度に調節できる)。疎水性物質と水溶性物質との比率は、とりわけ、必要とされる放出速度および選択された物質の溶解特性などの要因に応じて決定される。

【００７３】

孔形成剤として機能する放出改変剤は、有機物質または無機物質であり、使用環境においてコーティングから溶出、抽出または浸出できる物質を含む。孔形成剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの１つ以上の親水性物質を含んでいてもよい。

【００７４】

本発明の徐放性コーティングはまた、デンプンおよびゴムなどの侵食促進剤を含むこともできる。

【００７５】

本発明の徐放性コーティングはまた、例えば、重合鎖において炭酸基が再度生じる炭酸の直鎖状ポリエステルからなるポリカーボネートなど、使用環境下で微孔性積層を作るのに有用な物質を含んでいてもよい。

【００７６】

放出改変剤はまた、半透性ポリマーを含んでいてもよい。

【００７７】

特定の好適な実施形態では、放出改変剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸金属塩、および前記の任意の混合物から選択される。

【００７８】

本発明の徐放性コーティングはまた、少なくとも１つの進路、オリフィスなどを含む出口

を含んでいてもよい。進路は、米国特許第3,845,770号、同第3,916,889号、同第4,063,064号および同第4,088,864号(全て参照により本明細書に援用する)に開示されているような方法により形成できる。進路は、円、三角、四角、楕円、変形などの任意の形状であってよい。

【００７９】

本発明の基質は、球体化されて球体を形成しうる活性剤成分と共に、球体化剤により調製されてもよい。微晶性セルロースが好ましい。適切な微晶性セルロースとしては、例えば、Avicel PH 101(商品名、FMC Corporation)として販売されている物質がある。このような実施形態では、活性成分および球体化剤の他に、球体は結合剤を含んでいてもよい。低粘度の水溶性ポリマーなどの適切な結合剤は、医薬分野の当業者に周知である。しかし、ヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性ヒドロキシ低級アルキルセルロースが好ましい。さらに(あるいはまた)、球体は、水溶性ポリマー、特にアクリルポリマー、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマーなどのアクリルコポリマー、またはエチルセルロースを含んでいてもよい。このような実施形態では、徐放性コーティングは、通常、(ａ)単独もしくは脂肪アルコールと混合されたワックス、または(ｂ)シェラックもしくはゼイン、などの水不溶性物質を含む。

【００８０】

本発明の特に好適な実施形態では、制御/改変放出メチルフェニデート製剤は、コーティングされた不活性ビーズを含む多層放出(MLR)製剤として調製される。このような製剤を製造するための１つの方法の概要を以下に要約する。まず、約８％の薬物充填で、流動床乾燥機中で糖ビーズにメチルフェニデート水溶液を噴霧することにより、即時放出性(IR)薬物でコーティングされたビーズを調製する。噴霧プロセスは、ビュルスターカラムを備える流動床乾燥機中で行われる。Opadry(登録商標)物質(例えば、Opadry(登録商標) Clear (製剤番号：YS-1-7006))を使用して、透明なHPMCのオーバーコーティングを重量が約１％増すように施す。次に、制御放出性コーティングをIRビーズに施し、これにより制御放出性(CR)ビーズに変換させる。これは、Eudragit(登録商標) RS30D、トリエチルクエン酸(可塑剤)、およびタルク(潤滑剤)の溶液をIRビーズに噴霧することにより達成される。次に、コーティングされたビーズを硬化処理して、治療的活性剤の安定した放出速度を得る。CRコーティングにアクリル樹脂を利用して薬物の放出を制御する本発明の好ましい実施形態では、この段階でのCRビーズを、可塑化アクリルポリマーのTgより高い温度にて所望の時間の間オーブン硬化（oven curing）にかける。特定の製剤の温度および時間の最適値は、実験的に決定される。本発明の特定の実施形態では、約40～50℃の温度において約12～約24時間以上にわたって行うオーブン硬化を経て安定化された製品を得る。次いで、CRビーズに腸溶性コーティングを施して、腸溶性コーティングCR(ECCR)ビーズに変換させる。これは、Eudragit(登録商標) L30D-55分散溶液、トリエチルクエン酸(可塑剤)およびタルク(潤滑剤)の溶液をCRビーズに噴霧することによって達成される。最終的に、即時放出性コーティング(例えば、IRトップコートと称する)をECCRビーズに施す。これは、メチルフェニデート水溶液をEC CRビーズに噴霧することで達成される。

【００８１】

初期の研究の結果は、この製剤が室温(25℃、60％RH)およびそれ以上の条件下(40℃、75％RH)において安定であることを示している。

【００８２】

本発明の特定の好適な実施形態では、薬物製剤に、有効量の即時放出性形態の薬物が含まれる。最大血中(例えば、血漿中)薬物濃度までの時間を短縮する(T_{max}までの時間を例えば約0.5～約2時間にまで短縮する)のに有効な量の即時放出性形態の薬物が含まれる。ある程度の量の即時放出性薬物を製剤に含めることで、作用開始までの時間が有意に短縮され、基準である標準的即時放出性治療(例えば、Ritalin IR)と比べて同じかそれよりも早くなる。このような実施形態では、有効量の即時放出性形態の薬物は、本発明の基質(例えば、多粒子または錠剤)の上にコーティングできる。例えば、製剤からの薬物の延長放出が制御放出性コーティングによるものである場合、即時放出性層を、該制御放出性コー

ティングの上にオーバーコーティングできる。一方、即時放出性層は、基質の表面上にコーティングでき、この場合、薬物は制御放出性マトリクスに取り入れる。有効単位用量の薬物を含む複数の徐放性基質(例えば、ペレット、球体、ビーズなどの多粒子系)を硬質ゼラチンカプセルに取り入れる場合には、十分な量の粉末または顆粒の即時放出性薬物をカプセル中に含ませることで、薬物用量の即時放出性部分をゼラチンカプセルに取り入れてもよい。あるいはまた、ゼラチンカプセル自体を薬物の即時放出性層でコーティングしてもよい。当業者は、即時放出性薬物部分を単位用量に取り入れるためのさらに別の代替的な方法を理解するであろう。このような代替法は、本明細書の特許請求の範囲に含まれるものとする。

【００８３】

好適な実施形態の詳細な説明

以下の実施例は、本発明の様々な態様を例示する。これらの実施例は、特許請求の範囲を何ら限定するものではない。

【００８４】

実施例１

塩酸メチルフェニデート即時放出性ビーズ

【表１】

表　1

成分	%
塩酸メチルフェニデート	15.0
シュガービーズ　14/18	80.0
Opadry　clear YS-1-7006	5.0
水	十分量
合計	100.0

1.　Niro-Aeromatic Strea 1 Fluid Bed Wurster Coaterに14/18メッシュNupareil（登録商標）PG（糖球（sugar spheres）NF）を装入する。

2.　塩酸メチルフェニデート（12% w/w）およびOpadry clear(4% w/w)の水溶液を噴霧することにより、ビーズを60℃にてコーティングする。

3.　コーティングが完了したら、ビーズを60℃にて2分または3分間乾燥させる。

【００８５】

4.　室温にて浅い皿の中でビーズを冷却する。

5.　塊があれば破砕する。

6.　ビーズをTyler 10メッシュの篩（穴のサイズ：1.77mm）にかけた後、Tyler 20メッシュの篩（穴のサイズ：850μm）にかけて、微粉を除去する。

7.　着色したOpadry clear溶液(4% w/w)を噴霧することにより、1% w/wの理論重量増加までビーズにトップコーティングを施す。

【００８６】

オーバーコーティングが完了した後、20mgの力価までビーズを硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【００８７】

USP装置1（バスケット法）を用い、酵素を含まない人工胃液500mL中、100rpm、37℃にて、ビーズを充填したIRカプセルについて溶出試験を実施した。結果は以下の通りである。

【００８８】

【表２】

表　2

時　間 (分)	塩酸メチルフェニデート 溶出％
10	92.7
20	95.7
30	97.7
45	98.5

上記表に記載した溶出結果は、塩酸メチルフェニデートの98.5％が45分間で溶出したことを示す。

【００８９】

実施例２

アクリルポリマーコーティングを施した塩酸メチルフェニデート制御放出性（CR）ビーズ

【表３】

表　3

成分	%
メチルフェニデートIR ビーズ	86.20
Eudragit RS 30 D	8.63
トリエチルクエン酸	1.72
タルク	3.45
水	十分量
合計	100.0

【００９０】

制御放出性コーティングは以下のように製造した。

1.　Eudragit（登録商標）RS30Dを、トリエチルクエン酸およびタルクで約30分間可塑化する。

2.　多量のIRビーズを、1mmのスプレーノズルを用いてエアロマチック流動床乾燥器(Aeromatic Fluid Bed Dryer)のウイルステル・インサート(Wurster insert)に入れ、ビーズを約8％重量増加するまでコーティングする。

3.　コーティングが完了したら、ビーズを40℃～50℃にて24時間硬化する。

次に、20mgの力価でビーズを硬質ゼラチンカプセルに充填する。

以下のUSP装置（バスケット法）を用い、ビーズを充填したCRカプセルについて溶出試験を行った。カプセルを、最初の2時間は、100rpm、37℃にて酵素を含まない人工胃液500mL中に入れた後、残りの試験時間の間は、酵素を含まない人工腸液500mL中に入れた。結果は以下の通りである。

【００９１】

【表４】

表　4

時　間 (時　間)	塩酸メチルフェニデート 溶出
1	6.9
2	16.2
3	26.1
4	35.7
6	59.8
8	74.7
12	75.4
18	82.5
24	92.8

上記表に記載した溶出結果は、24時間で塩酸メチルフェニデートの92.8%が溶出したことを示す。

【００９２】

実施例３および４

制御放出性（CR）ビーズからの塩酸メチルフェニデートの放出率の、アクリルポリマーコーティングの量への依存性

塗布するEudragit（登録商標）RS 30Dの量を調節することにより、放出率を調節することができる。この効果を以下の実施例３および４に示す。

【００９３】

【表５】

表　5

成分	%	
	実施例３	実施例４
塩酸メチルフェニデート IR ビーズ	91.2	94.0
Eudragit RS 30 D	5.8	3.9
トリエチルクエン酸	1.0	0.7
タルク	2.0	1.4
水	-	-
合計	100.0	100.0

実施例３および４における制御放出性ビーズを製造するための方法は、実施例２で記載した方法と似ており、ビーズとEudragit（登録商標）RS 30Dとの割合を変化させることにより行う。

【００９４】

硬化したビーズを20mgの力価で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【００９５】

実施例２と同じ条件下で行った溶出試験の結果を以下に示す。

【００９６】

【表６】

表　6

時　間 (時　間)	塩酸メチルフェニデート溶出%	
	実施例３	実施例４
1	18.7	49.5
2	35.1	73.3
3	49.0	81.5
4	60.6	85.2
6	75.7	90.4
8	77.3	90.7
12	82.1	92.8

上記表に記載した溶出結果は、12時間で塩酸メチルフェニデートの82.1%および92.8%がそれぞれ溶出したことを示す。しかし、実施例４での薬物の放出は、1、2、3、4、6および8時間目で有意な速さを示した。

【００９７】

実施例５

腸溶性コーティング（EC）コーティング放出性（CR）ビーズ－EC・CRビーズ

【表７】

表　7

成分	%
メチルフェニデート CR ビーズ	83.2
Eudragit　L 30 D55	9.9
トリエチルクエン酸	2.0
タルク	4.9
水	十分量
合計	100.0

腸溶性コーティング法を以下に記載する。

1.　Eudragit（登録商標）L30D55を、トリエチルクエン酸およびタルクで約30分間可塑化する。

2.　多量のメチルフェニデートCRビーズを、1mmのスプレーノズルを用いてエアロマチック流動床乾燥器(Aeromatic Fluid Bed Dryer)のウイルステル・インサート(Wurster insert)に入れ、ビーズを約9%重量増加までコーティングする。

3.　コーティングが完了したら、ビーズを40℃にて18時間硬化する。

4. 次に、硬化したビーズをTyler 10メッシュ（穴のサイズ：1.7mm）およびTyler 20メッシュ（穴のサイズ：850μm）で篩にかけて、微粉を除去する。
次に、ビーズを20mgの力価で硬質ゼラチンカプセルに充填した。
USP装置1（バスケット法）を用い、最初の２時間は、100rpm、37℃にて酵素を含まないSGF（500mL）を用いて、および残りの試験時間は酵素を含まないSIFを用いて、ビーズを充填したCR充填カプセルについて溶出試験を行った。結果を以下に示す。

【００９８】

【表８】

表 8

時 間 (時 間)	塩酸メチルフェニデート溶出%		
	Lot 1	Lot 2	Lot 3
1	0.4	1.0	2.0
2	2.2	5.4	7.4
3	18.8	27.8	61.3
4	36.7	48.3	87.0
6	59.5	75.5	98.8
8	76.9	90.1	100.0
12	82.3	99.6	-

上記表に記載した溶出結果は、腸溶性コーティングの後には胃液中にて非常に少量の薬物しか溶出しないこと、およびCRビーズの溶出プロフィールが変更されたことを示す。

【００９９】

実施例６

臨床試験用の製剤

以下の実施例６A、６Bおよび６Cには、臨床試験で開発および試験された製剤を記載する。

【０１００】

実施例６A：（IR・EC・CRビーズ）

腸溶性コーティングされた制御放出性（EC・CR）メチルフェニデートビーズの即時放出性（IR）コーティング

（IR・EC・CRビーズ）製剤（以後、製剤１と呼ぶ）は、即時放出性および制御放出性成分の両方を有する多層放出性ビーズを含むカプセルである。これは、胃内容排出まで溶解を遅らせるために腸溶性コーティングで覆われた制御放出性ビーズから成る。腸溶性コーティングされた制御放出性ビーズは、即時放出性の表皮を有することにより、Ritalin（商標登録）IR即時放出性錠剤と同じか、これより速い初期吸収速度を提供する。即時放出性成分は、１ビーズ当たり、全用量の40%を占め、制御放出性成分は60%を占める。

【０１０１】

【表９】

表　9

成分	%
腸溶性コーティング制御放出性塩酸メチルフェニデートビーズ	91.4
米国薬局方塩酸メチルフェニデート	6.5
Opadry clear YS-1-7006	2.1
水	十分量
合計	100.0

【０１０２】
腸溶性コーティングされたCRビーズの表面への即時放出性コーティングの実施について、以下に記載する。
１．塩酸メチルフェニデート USPとOpadryを攪拌しながら水に溶解させる。
２．EC・CRビーズをエアロマチック流動床乾燥器（Aeromatic Fluid Bed Dryer）のウイルステル・インサート(Wurster insert)に装入する。
３．50℃より低い温度で、１mmスプレーノズルを用いて、コーティング溶液をビーズに噴霧する。
４．コーティングが完了したら、該ビーズを室温で冷却し、Tyler10メッシュおよび Tyler 20メッシュの篩にかけて、微粉を除去する。
次に、20mg力価までビーズを硬質ゼラチンカプセルに充填する。
UPS装置１（バスケット法）を用い、最初の１時間および２時間は、酵素を含まない人工胃液500mL中、それ以降は、酵素を含まない腸液500mL中、100rpm、37℃にて、製剤１を充填したビーズについて、溶出試験を実施した。
結果は以下の通りである。
【０１０３】
【表１０】

表　１０

時　間 (時　間)	塩酸メチルフェニデート 溶出％
５分	37.0
１０分	38.0
１５分	39.0
３０分	40.0
６０分	40.0
2	40.1
3	51.4
4	61.0
6	75.6
8	87.0
12	87.5

上記表に記載した溶出結果は、溶出が急速に開始した後、作用が長続きすることを示す。

【０１０４】

実施例６Ｂ：（IR＋EC・CRブレンド）

即時放出性メチルフェニデートビーズ(IR)と、腸溶性コーティングされた制御放出性（EC・CR）メチルフェニデートビーズとの組合せ

実施例５に記載した腸溶性コーティングされた制御放出性（EC・CR）ビーズを、実施例１に記載した即時放出性（IR）ビーズと、比率を変えながら混合し、カプセルに充填することにより、最終ブレンド投与形態、（IR＋EC・CRブレンド）（以後、製剤２と呼ぶ）を得た。製剤２は、製剤１より速い制御放出性部分の吸収速度を提供するよう設計されている。即時放出性成分は、１カプセル当たり、全用量の35％を占め、制御放出性成分は65％を占める。

【０１０５】

溶出試験を実施し、その比較結果を以下の表11に示す。

【０１０６】

実施例６C：（IR・CRビーズ）

制御放出性（CR）メチルフェニデートビーズの即時放出性（IR）コーティング

IR・CRビーズ製剤（以後、製剤３と呼ぶ）は、即時放出性表皮と、制御放出性コアとから構成される個々のビーズを含み、制御放出性製剤である製剤１および２の間の制御放出性部分の吸収速度を提供するように設計されている。即時放出性成分は、１ビーズ当たり、全用量の30％を占め、制御放出性成分は、70％を占める。

【０１０７】

実施例６Ａで製剤１について記載したのと同様に、制御放出性表皮をCRビーズにコーティングする。

【０１０８】

製剤１～３および比較対照として用いるRitalin（商標登録）SRの溶出プロフィールを以下の表11に示す。500mlの人工胃液中に１時間および２時間浸した。３時間以降は、人工腸液（500ml）を使用した。溶出試験の結果から、予想されたin vivo溶出プロフィールが確認された。

【０１０９】
【表１１】

表　１１．各製剤における溶出度の比較

時間(時間)	Ritalin SR	製剤１	製剤２	製剤３
１０分	21.4	38.0	32.0	28.6
３０分	31.4	40.0	36.7	34.0
1	45.7	40.0	38.2	40.5
2	62.3	40.1	40.4	57.6
3	75.8	51.4	68.1	70.6
4	79.5	61.0	86.4	79.5
6	88.0	75.6	95.4	89.6
8	90.7	87.0	96.2	92.7
12	91.3	87.5	97.0	93.1

【０１１０】
実施例７
1回投与の製剤１（摂食および絶食時）および2回投与のRitalin IR（摂食および絶食時）の４通りの比較
メチルフェニデートMLRカプセルの生物学的利用能を、４通りのブラインド試験で検定した。この試験では、摂食および絶食条件下で、１回投与する用量20mgの製剤１と、２回投与する（４時間おき）Ritalin （商標登録）IRとを比較した。
【０１１１】
健康な男性ボランティアに、用量20mgの製剤１を1回投与するか、もしくは、即時放出性メチルフェニデート10mgを４時間あけて、２回投与した。いずれも、摂食および絶食条件の両方で行った（ｎ＝12）。「摂食」条件とは、被験者が、高脂肪の朝食を取った後に、試験製剤を投与したことを意味する。一晩、少なくとも10.0時間、絶食した後、正常、健康かつ非喫煙の男性に、ウイリアム設計４処置無作為化計画に従い、次の処置を施した。
【０１１２】
処置１：試験製剤：絶食条件下で、メチルフェニデート制御放出性、製剤１、20mgカプセルを朝投与。
処置２：対照製剤：絶食条件下で、メチルフェニデート即時放出性、Ritalin （商標登録）（Novartis）、10mg錠剤を朝およびその４時間後に投与。
処置３：試験製剤：高脂肪朝食から５分後、メチルフェニデート制御放出性、製剤１、20mgカプセルを投与。
処置４：対照製剤：高脂肪朝食から５分後、朝と４時間後に、メチルフェニデート即時放出性、Ritalin （商標登録）（Novartis）、10mg錠剤を投与。
【０１１３】
試験期間の間に７日のウォッシュアウト期間を置いた。各試験期間中に、投与前の１時間以内に各被験者から血液サンプル（各１×５ml）を採取し、製剤１については、投与から0.250、0.500、0.750、1.00、1.50、2.00、2.50、3.00、3.50、4.00、5.00、6.00、7.00、8.00、10.0、12.0、16.0、24.0時間後および投与前に、また、Ritalin （商標登録）IRについては、投与から0.250、0.500、0.750、1.00、1.50、2.00、2.50、3.00、3.50、4.00、4.50、5.00、6.00、7.00、8.00、10.0、12.0、16.0、24.0時間後にそれぞれ採取した。各血液サンプルから血漿を取り出し、－20℃のフリーザーに貯蔵した後、血漿メチルフェニデート濃度を検定した。血漿メチルフェニデート濃度の検定は、ガスクロマトグラフ

ィー／質量分析法（GC/MS）を用いて実施した。

【０１１４】

平均血漿濃度、標準偏差および変動係数は、絶食および摂食条件のそれぞれについて、表12および13に時間の関数として示す。

【０１１５】

このデータは、図１～４にグラフとして表す。図１は、絶食条件下での製剤１およびRitalin（商標登録）についての、平均血漿濃度対時間を示す。また、図２は、摂食条件下での製剤１およびRitalin（商標登録）についての、平均血漿濃度対時間を示す。図３は、摂食および絶食条件下での製剤１についての、平均血漿濃度対時間を示す。また、図４は、摂食および絶食条件下でのRitalin（商標登録）についての、平均血漿濃度対時間を示す。

【０１１６】

【表１２】

表　１２．メチルフェニデート平均血漿濃度（pg/mL）：

製剤１およびRitalin IR　(絶食)

サンプル時間(時間)	製剤１			Ritalin		
	濃度	SD(±)	CV(%)	濃度	SD(±)	CV(%)
0.000	0.00	0.00	-	0.00	0.00	-
0.250	0.00	0.00	-	0.00	0.00	-
0.500	817.53	801.84	98.08	883.96	686.65	77.68
0.750	2268.79	1128.12	49.72	2485.74	828.38	33.33
1.00	3103.79	756.66	24.34	3468.74	1172.28	33.80
1.50	3597.88	740.36	20.58	4388.04	998.86	22.76
2.00	3675.60	1315.29	35.78	4289.39	1144.40	26.68
2.50	3469.81	882.62	25.44	4121.37	1014.57	24.62
3.00	3573.56	1031.61	28.87	3528.56	863.25	24.46
3.50	3637.01	1008.73	27.74	3020.93	716.36	23.71
4.00	3604.03	1071.59	29.73	2747.91	698.95	25.44
4.50	3494.44	1069.13	30.60	2958.49	799.89	27.04
5.00	3446.41	1069.50	31.03	4394.22	1603.40	36.49
5.50	-	-	-	5525.84	1766.58	31.97
6.00	3421.13	1166.25	34.09	5527.06	1955.99	35.00
6.50	-	-	-	5528.41	1758.49	31.81
7.00	3422.32	958.42	28.00	4860.45	1482.24	30.50
8.00	3358.59	724.49	21.70	3795.34	1500.79	39.54
10.0	2858.42	612.21	21.42	2223.48	926.11	41.65
12.0	2073.97	536.08	25.85	1334.71	523.37	39.21
16.0	1180.67	502.11	42.53	455.86	287.79	63.13
24.0	275.87	201.51	73.04	55.10	99.99	181.46

【０１１７】

【表１３】

表　１３．メチルフェニデート平均血漿濃度（pg/mL）：
製剤１およびRitalin IR　(摂食)

サンプル時間(時間)	製剤１			Ritalin		
	濃度	SD(±)	CV(%)	濃度	SD(±)	CV(%)
0.000	0.00	0.00	-	0.00	0.00	-
0.250	0.00	0.00	-	53.12	133.84	251.95
0.500	291.66	271.58	93.11	1256.51	1602.66	127.54
0.750	910.22	653.80	71.83	2984.60	3406.55	114.14
1.00	1580.66	983.13	62.20	3400.39	2301.57	67.69
1.50	2760.68	797.24	28.88	5205.16	1882.17	36.16
2.00	3098.73	874.49	28.22	5146.55	1617.43	31.43
2.50	3655.68	982.31	26.87	5157.11	1227.99	23.81
3.00	3625.88	797.55	22.00	4546.61	932.94	20.52
3.50	3717.71	951.58	25.60	4184.34	1080.71	25.83
4.00	3650.63	875.97	23.99	3652.57	1023.22	28.01
4.50	3627.41	835.40	23.03	3811.27	1103.53	28.96
5.00	3430.14	783.72	22.85	5158.45	1714.53	33.24
5.50	-	-	-	5982.98	1618.65	27.05
6.00	3418.03	937.07	27.42	6228.81	1591.64	25.55
6.50	-	-	-	6054.32	1919.95	31.71
7.00	4218.94	775.86	18.39	5538.57	1741.02	31.45
8.00	4679.67	1126.52	24.07	4350.50	1611.95	37.05
10.0	3858.58	1045.56	27.10	2577.66	896.59	34.78
12.0	2610.98	902.53	34.57	1521.52	611.54	40.19
16.0	1372.86	737.71	53.74	577.90	334.26	57.84
24.0	334.79	306.63	91.59	94.23	144.99	153.86

【０１１８】
実験結果
４通りの試験から得られたデータをもとに、薬物動力学的パラメーターを算出した。AUC_{0-t}（pg・h/mL）、AUC_{0-inf}（pg・h/mL）、$AUC\nu_{inf}$（％）、C_{max}（pg/ml）、T_{max}（時間）、$T_{1/2\ el}$（時間）、K_{el}（時間$^{-1}$）、TLIN（時間）およびLQCT（時間）は、以下に記載するように、算出した。
【０１１９】
本発明の目的のため、下記の用語は、次のような意味を有する。
【０１２０】
薬物動力学的データの分析と統計的分析
AUC_{0-t}：ゼロ濃度時間から最後の非ゼロ濃度の時間までの濃度－時間曲線下の面積（これは、制御放出性および即時放出性製剤の両方についての試験製剤の投与間隔にわたる、濃度－時間曲線下の面積に相当する）
AUC_{0-inf}：ゼロ時間から無限までの濃度－時間曲線下の面積
C.I.：信頼区間
CV：変動係数
C_{max}：最大観測濃度
K_{el}：除去速度定数
LQCT：最後の定量化可能濃度時間
SD：標準偏差
TLIN：対数－線形除去(log-linear elimination)が開始する時点
$T_{1/2\ el}$：観測されたC_{max}の時間
サンプル採取時間：試験しようとするパラメーターに基づく血漿コレクションの投与後時

間
予定時間：サンプル採取の予定（時計）時間
実際時間：サンプルを採取した正確な（時計）時間
【０１２１】
T_{max}≦４時間の薬物についてのサンプル採取中の時間偏差は、次のように扱った：
血液採取の実際および予定時間の遅延が＜10％の場合には、投与後０～６時間までのサンプル採取時間を統計的分析に使用した。投与から6時間以降については、血漿採取の実際および予定時間の遅延が＜15％の場合、サンプル採取時間を統計的分析に使用した。既述した許容基準の場合には、サンプル採取時間を使用し、薬物動力学的パラメーターの計算を実施する際に、補正されたサンプル採取項目を使用する。サンプル採取時間は、統計報告書の濃度表およびグラフに示す。
【０１２２】
各サンプル採取時間および処置におけるメチルフェニデートの血漿濃度について、平均、標準偏差（SD）および変動係数（CV）を算出した。同様に、AUC_{0-t}（pg・h/mL）、AUC_{0-inf}（pg・h/mL）、C_{max}（pg/mL）、T_{max}（時間）、$T_{1/2\ el}$（時間）、K_{el}（時間$^{-1}$）、TLIN（時間）およびLQCT（時間）について、平均、SDおよびCVを計算した。これら薬物動力学的パラメーターの計算については、以下に説明する。
【０１２３】
濃度－時間曲線下の面積
線形台形法則を用いてAUC_{0-t}を算出した。
【０１２４】
AUC_{0-t}を導き出すが、ここで、ｔは、各処置について、最後の測定可能な（非ゼロ）濃度（C_t）の時間（t）である。
【０１２５】
AUC_{0-inf}は、次のように算出した：

$$AUC_{0-t} + \frac{C_t}{K_{el}}$$

ただし、上記式において、C_t＝その処置の最後の非ゼロ濃度、AUC_{0-t}＝ゼロ時間から、その処置の最後の非ゼロ濃度時間までのAUC、ならびに、K_{el}＝除去速度係数とする。
【０１２６】
最大観測濃度と、観測されたピーク濃度の時間
各被験者および各処置について、最大観測濃度C_{max}と、ピーク濃度に達するまでの観測時間T_{max}とを決定した。
【０１２７】
半減期および除去速度定数
除去速度定数（K_{el}）を算出するために、血漿濃度値（ｙ）対時間（ｘ）の自然対数（Ln）について、線形回帰分析を実施した。計算は、対数－線形除去段階が開始する時点から、（LQCT）が出現した時点までの間に行った。K_{el}＝は、（－１）で掛けた傾きとして、見かけ半減期（$T_{1/2\ el}$）は0.693/ K_{el}として得られた。
【０１２８】
TLINおよびLQCT
各被験者および各処置について、TLIN、すなわち、対数－線形除去が開始する時点と、LQCT、すなわち、最後の定量化可能な濃度時間を決定した。
【０１２９】
吸収された薬物パーセンテージ
吸収された薬剤パーセンテージは、次の式に従い、キネティカ（Kinetica）ソフトウエア、バージョン2.0.1で実施されるように、修正されたワグナー－ネルソン法により、各サ

ンプル採取時間（ｔ）で算出した。

【０１３０】

$$\frac{C_t + (K_{el} \times AUC_{0-t})}{(K_{el} \times AUC_{0-inf})} \times 100$$

【０１３１】

ANOVAはすべて、SAS一般線形モデル手順（GLM）を用いて実施した。すべての分析について、‘Ｆ’を伴う確率が、0.050より小さい場合には、効果が統計的に有意であるとみなした。対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}データの対毎の比較に基づき、式：“$e^{(X-Y)} \times 100$”に従い算出した幾何平均値の相対比、ならびに、90％幾何信頼区間を決定した。

【０１３２】

制御放出性配合物である製剤１の投与後に不変のメチルフェニデートの血漿濃度は、絶食条件下で平均3.27時間、ならびに、摂食条件下で平均7.29時間で、最大濃度（C_{max}）に達し、二相吸収プロフィールを示す。即時放出性製剤（Ritalin （商標登録）IR）を２回投与した後に不変のメチルフェニデートの血漿濃度は、絶食条件下で5.96時間、ならびに、摂食条件下で3.54時間で、最大濃度（C_{max}）に達した。C_{max}の決定を、即時放出性メチルフェニデートの１回目の投与に限定すると、T_{max}は、絶食条件下で1.71時間、ならびに、摂食条件下で1.63時間であった。

【０１３３】

絶食条件および摂食条件下での制御放出性メチルフェニデート20mg製剤１と、即時放出性メチルフェニデート10mg（Ritalin （商標登録）IR）の完全な薬物動力学的パラメーターを以下の表14および15にまとめる。

【０１３４】

【表１４】

表　１４．製剤１における薬物動力学パラメーター

パラメーター	製剤１ (絶食) 平均 ± SD	CV (%)	製剤１ (摂食) 平均 ± SD	CV (%)
AUC_{0-t} (pg.h/mL)	48493.80 ± 13430.27	27.69	54686.38 ± 15118.66	27.65
AUC_{0-inf} (pg.h/mL)	51213.86 ± 13260.14	26.59	57931.47 ± 16762.54	28.94
C_{max} (pg/mL)	4410.25 ± 1188.68	26.95	4879.37 ± 1027.85	21.07
T_{max} (h)	3.27 ± 2.54	77.64	7.29 ± 1.29	17.65
K_{el} (h^{-1})	0.1672 ± 0.0339	20.25	0.1812 ± 0.0392	21.65
$T_{1/2\ el}$ (h)	4.32 ± 0.96	22.18	4.06 ± 1.25	30.91

【０１３５】

【表１５】

表　１５．Ritalin IRにおける薬物動力学パラメーター

パラメーター	RITALIN　(絶食) 平均　± SD	CV (%)	RITALIN　(摂食) 平均　± SD	CV (%)
AUC_{0-t} (pg.h/mL)	44644.22 ± 13806.82	30.93	52781.49 ± 15194.94	28.79
AUC_{0-inf} (pg.h/mL)	46466.23 ± 14012.73	30.16	54783.17 ± 15311.08	27.95
C_{max} (pg/mL)	6536.04 ± 1669.29	25.54	7571.74 ± 1534.58	20.27
T_{max} (h)	5.96 ± 0.54	9.09	3.54 ± 2.42	68.43
K_{el} (h^{-1})	0.2481 ± 0.0550	22.17	0.2449 ± 0.0719	29.37
$T_{1/2el}$ (h)	2.93 ± 0.71	24.10	3.08 ± 0.96	31.26

【０１３６】

対数変換されたAUC_{0-t}データに関して実施されるANOVAおよびダンカンの多重検定（Duncan’s Multiple Range Test）の結果から、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が明らかになる。ダンカンの多重検定によれば、処置１のAUC_{0-t}は、処置２および３のAUC_{0-t}とは有意に相違した。しかし、ダンカンの多重検定では、処置３と４の該パラメーターに、統計的に有意な相違は検出されなかった。上記データに関して実施された統計的分析を以下の表16にまとめる：

【表１６】

表　１６

AUC_{0-t} (pg·h/mL)	TRT 1 vs. TRT 2	TRT 3 vs. TRT 4	TRT 1 vs. TRT 3
比率	109.90%	104.08%	88.65%
90%　幾何 C.I.	102.59% ～ 117.74%	97.15% ～ 111.50%	82.75% ～ 94.97%

【０１３７】

対数変換されたAUC_{0-inf}データに関して実施されるANOVAおよびダンカンの多重検定の結果から、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が明らかになる。ダンカンの多重検定によれば、処置１のAUC_{0-inf}は、処置２および３のAUC_{0-inf}とは有意に相違した。しかし、ダンカンの多重検定では、処置３と４の該パラメーターに、統計的に有意な相違は認められなかった。上記データに関して実施された統計的分析を以下の表17にまとめる：

【表１７】

表　１７

AUC_{0-inf} (pg*h/mL)	TRT 1 vs. TRT 2	TRT 3 vs. TRT 4	TRT 1 vs. TRT 3
比率	111.65%	105.86%	88.85%
90% 幾何 C.I.	104.09% ～ 119.95%	98.70% ～ 113.55%	82.84% ～ 95.30%

【０１３８】
対数変換されたC_{max}データに関して実施されるANOVAおよびダンカンの多重検定の結果から、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が明らかになる。ダンカンの多重検定によれば、処置１のC_{max}は、処置３のC_{max}とは有意に相違しなかった。しかし、ダンカンの多重検定では、処置１と２、ならびに、３と４を比較すると、C_{max}に統計的に有意な相違が認められた。上記データに関して実施された統計的分析を以下の表18にまとめる：
【表１８】

表　１８

C_{max} (pg/mL)	TRT 1 vs. TRT 2	TRT 3 vs. TRT 4	TRT 1 vs. TRT 3
比率	67.48%	64.38%	89.37%
90% 幾何 C.I.	60.28% ～ 75.54%	57.51% ～ 72.07%	79.83% ～ 100.04%

【０１３９】
T_{max}データに関して実施されたANOVAおよびダンカンの多重検定により、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が認められた。ダンカンの多重検定によれば、処置１と２、処置３と４、ならびに、処置１と３の該パラメーターに、統計的に有意な相違が認められた。
【０１４０】
$T_{1/2\ el}$データに関して実施されたANOVAおよびダンカンの多重検定の結果から、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が認められた。ダンカンの多重検定では、処置１と３の$T_{1/2\ el}$に、統計的に有意な相違は認められなかった。しかし、ダンカンの多重検定により、処置１と２、処置３と４の該パラメーターに、統計的に有意な相違が認められた。
【０１４１】
K_{el}データに関して実施されるANOVAおよびダンカンの多重検定の結果から、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が明らかになる。ダンカンの多重検定により、処置１と２、処置３と４に、統計的に有意な相違が認められたが、処置１と３には認められなかった。
【０１４２】
まとめと分析
摂食および絶食条件下での制御放出性メチルフェニデート20mg製剤１のAUCおよびC_{max}比を以下の表19にまとめる。絶食条件下での即時放出性メチルフェニデート10mg（Ritalin（商標登録）IR）と製剤１のAUCおよびC_{max}比の比較を以下の表20にまとめる。表21は、摂食条件下での即時放出性メチルフェニデート10mg（Ritalin （商標登録）IR）と製剤１

に関する比較比を示す。

【０１４３】

処置１（製剤１、絶食時）対処置３（製剤１、摂食時）

対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}、ならびに、非変換のT_{max}、K_{el}、$T_{1/2el}$に関して、ANOVAでは、各処置間に、統計的に有意な相違が認められた。ダンカンの多重検定によれば、処置１および３の対数変換AUC_{0-t}およびAUC_{0-inf}、ならびに、非変換T_{max}に統計的に有意な相違が認められた。しかし、ダンカンの多重検定では、対数変換されたC_{max}と、非変換K_{el}および$T_{1/2el}$には、統計的に有意な相違が認められなかった。すべての製剤比、ならびに、試験製剤（製剤１、絶食条件）の対照製剤（製剤１、摂食条件）に対する相対平均AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}の90％幾何信頼区間は、80～125％の範囲内に認められた。これを以下の表19にまとめる：

【表１９】

製剤１（摂食時）対製剤１（絶食時）

表　１９．製剤１(摂食)　対　製剤１(絶食)

	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
比率[1]	112.80%	112.54%	111.90%
90％幾何 C. I.[2]	105.29% - 120.84%	104.93% - 120.71%	99.96% - 125.27%

[1]式：$e^{(製剤1(摂食)-製剤1(絶食))}\times100$による幾何平均(geometric means)を使用して計算

[2]自然対数変換データを使用した90％幾何信頼区間

【０１４４】

処置１（製剤１、絶食時）対処置２（Ritalin （商標登録）、絶食時）

対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}、ならびに、非変換のT_{max}、K_{el}、$T_{1/2el}$に関して、ANOVAにより、各処置間に、統計的に有意な相違が認められた。ダンカンの多重検定では、処置１および２のすべてのパラメーターに、統計的に有意な相違が認められた。C_{max}を除くすべての製剤比、ならびに、試験製剤（製剤１）の対照製剤（Ritalin ）に対する相対平均AUC_{0-t}およびAUC_{0-inf}の90％幾何信頼区間は、80～125％の範囲内に認められた。これを以下の表20にまとめる：

【表２０】

製剤１（絶食時）対Ritalin （商標登録）（絶食時）

表　２０．製剤１(絶食)　対　Ritalin　(絶食)

	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
比率[1]	109.90%	111.65%	67.48%
90％幾何 C. I.[2]	102.59% - 117.74%	104.09% - 119.75%	60.28% - 75.54%

[1]式：$e^{(製剤1(絶食)-Ritalin IR(絶食))}\times100$による幾何平均を使用して計算

[2]対数変換データを使用した90％幾何信頼区間

【０１４５】

処置３（製剤１、摂食時）対処置４（Ritalin （商標登録）、摂食時）

対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}、ならびに、非変換のT_{max}、K_{el}、$T_{1/2el}$に

関して、ANOVAにより、各処置間に、統計的に有意な相違が認められた。ダンカンの多重検定では、対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}を除いて、処置３および４のすべてのパラメーターに、統計的に有意な相違が認められた。C_{max}を除くすべての製剤比、ならびに、試験製剤（製剤１）の対照製剤（Ritalin ）に対する相対平均AUC_{0-t}およびAUC_{0-inf}の90％幾何信頼区間は、80～125％の範囲内に認められた。これを以下の表21にまとめる：

【表２１】

製剤１（摂食時）対Ritalin （商標登録）（摂食時）

表　２１．製剤１(摂食)　対　Ritalin　(摂食)

	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
比率[1]	104.08%	105.86%	64.38%
90％幾何 C. I.[2]	97.15% - 111.50%	98.70% - 113.55%	57.51% - 72.07%

[1]式：$e^{(製剤1(摂食)-Ritalin\ IR(摂食))}\times 100$による幾何平均を使用して計算

[2]対数変換データを使用した90％幾何信頼区間

【０１４６】

結論

個々の血漿MPH時間曲線を見直したところ、次のことがわかった：

12時間での血漿MPH濃度は、摂食および絶食の両条件下で、被験者全員において、Ritalinより製剤１の方が高かった。

【０１４７】

絶食条件下では、12被験者のうち７～10人、また摂食条件下では、12被験者のうち８～12人で、二相プロフィールが明らかであった。従って、絶食条件下で安定したプラトーを示す平均曲線が、個々のプロフィールを十分に表すわけではない。このように、腸溶性コーティングは、絶食条件下であっても、何人かの被験者に二相プロフィールを生じさせた。

【０１４８】

絶食条件下での血漿MPH上昇の見かけ速度は、12被験者のうち、絶食条件下で８人、また、摂食条件下で４～５人において、Ritalin IRのそれと同等か、それより速かった。従って、絶食条件下で同等の上昇速度を、また、摂食条件下でそれより遅い速度を示す平均曲線は、個々のプロフィールを大体表しているといえた。

【０１４９】

Ritalin IRと比較した製剤１の生物学的利用能は、摂食および絶食の両条件下で、許容可能であった（相対AUC_{inf} 106％および112％）。摂食すると、製剤１およびRitalin の両方で、AUCの増加が認められた（それぞれ、13.1％、17.9％）。

【０１５０】

製剤１は、２回投与したRitalin IRより長続きする平均血漿MPH濃度時間プロフィールを有していた。横断的（across）試験比較によっても、製剤１は、Ritalin SRより長く続くプロフィールを有することがわかる。

【０１５１】

絶食条件下で、製剤１は、Ritalin IRに類似した血漿MPH上昇の平均初期速度を有し、投与後８時間まで、比較的平坦なプラトーを示した。

【０１５２】

摂食条件下では、製剤１からの血漿MPH初期上昇は、絶食条件下より遅く、プラトーは、二相プロフィールを示した。このことは、腸溶性コーティングが、制御放出性成分の放出を遅らせる、また、この遅れは、摂食条件下の方が長い（従って、IR成分により、初期血漿濃度ピークが、制御放出性成分からの放出開始前に降下する）という予想と一致した。

【０１５３】

製剤１を使用すると、血漿メチルフェニデート濃度の初期上昇速度が高くなり、しかも持続期間が長続きする。絶食条件下での長いプラトープロフィールから、摂食条件下での二相プロフィールへの変換は、予想通りであった。従って、製剤１は、急速に効果を発揮し且つ治療効果が長続きするという２つの目的を満たす可能性を有し、これらは、ADD/ADHD治療用の制御放出性メチルフェニデート製剤の望ましい特徴と考えられる。

【０１５４】

成人の健康なボランティアで完了した初期試験生物学的利用能調査から、１回投与（20mg）の上記製剤が、４時間の間隔をあけて２回投与される即時放出性メチルフェニデート（10mg）と同等の吸収度を有することが確認された。制御放出性製剤を用いた場合の最大血漿濃度は、即時放出性メチルフェニデートの１回目の投与で達成されるものと類似しており、投与後約10時間からは、即時放出性メチルフェニデートの２回目の投与後に得られるものより高い。

【０１５５】

これらの結果から、この製剤を朝、１回投与することにより、朝食および昼食時に、即時放出性メチルフェニデートを２回投与して得られる効果と少なくとも同等の臨床効果が達成される可能性があり、同時に、作用が長く持続するため、同じ日の後に、３回目の即時放出性メチルフェニデート投与の必要性を減らし得ることがわかる。

【０１５６】

実施例８

１回投与の製剤２（摂食および絶食時）、１回投与の製剤３（摂食および絶食時）および１回投与のRitalin SR（絶食時）の5通りの比較

５通りのブラインド試験を実施し、この試験で、摂食および絶食の両条件下で、１回投与する製剤２、20mgと、摂食および絶食の両条件下で、１回投与する製剤３、20mgと、絶食時に１回投与するRitalin SR、20mgとを比較した。発表された文献および医師からの実体験に基づく所見によれば、Ritalin SRを使用しているのは、メチルフェニデート治療患者の20％を下回る。

【０１５７】

健康な男性ボランティア12人に、それぞれ用量20mgの製剤２または製剤３を、いずれも、摂食および絶食の両条件下で、４時間毎に1回ずつ投与するか(n=12)、あるいは、緩徐放出性メチルフェニデート（Ritalin SR）20mgを絶食条件下で投与した。「摂食」条件とは、被験者が、高脂肪の朝食を取った後に、試験製剤を投与したことを意味する。一晩（少なくとも10.0時間）絶食した後、正常、健康かつ非喫煙の男性被験者に対して、ウイリアムズ設計５処置無作為化計画に従い、次の処置を実施した。

処置１：試験製剤：絶食条件下で、メチルフェニデート制御放出性製剤２、20mgカプセルを朝投与。

処置２：試験製剤：摂食条件下で、メチルフェニデート制御放出性製剤２、20mgカプセルを朝投与。

処置３：試験製剤：絶食条件下で、メチルフェニデート制御放出性製剤３、20mgカプセルを朝投与。

処置４：試験製剤：摂食条件下で、メチルフェニデート制御放出性製剤３、20mgカプセルを朝投与。

処置５：対照製剤：絶食条件下で、メチルフェニデート緩徐放出性Ritalin SR（Novartis）、20mg錠剤を投与。

【０１５８】

試験期間の間に７日のウォッシュアウト期間を置いた。各試験期間中、投与前の１時間以内、ならびに、投与から0.250、0.500、0.750、1.00、1.50、2.00、2.50、3.00、3.50、4.00、4.50、5.00、6.00、7.00、8.00、10.0、12.0、16.0、24.0時間後にそれぞれ、各被験者から血液サンプル（各１×５ml）を採取した。各血液サンプルから血漿を回収し、－20℃のフリーザーに貯蔵した後、血漿メチルフェニデート濃度を検定した。

【０１５９】

このデータは、図５～８にグラフとして表す。図５は、絶食および摂食条件下の製剤２、ならびに、絶食条件下のRitalin （商標登録）についての、平均血漿濃度対時間を示す。また、図６は、絶食および摂食条件下の製剤３ならびに絶食条件下のRitalin （商標登録）についての、平均血漿濃度対時間を示す。図７は、絶食条件下の製剤２および３についての、平均血漿濃度対時間を示す。また、図８は、摂食条件下の製剤２および３についての、平均血漿濃度対時間を示す。

【０１６０】

絶食および摂食条件下の制御放出性メチルフェニデート20mg（製剤２および３）と、絶食条件下の緩徐放出性メチルフェニデート20mg（Ritalin （商標登録）SR）の完全薬物動力学的パラメーターを以下の表22～24にまとめる。

【０１６１】

【表２２】

製剤２の薬物動力学的パラメーター

表　２２．製剤２における薬物動力学パラメーター

パラメーター		処置１，絶食 平均 ± SD	CV(%)	処置２，摂食 平均± SD	CV(%)
AUC_{0-t}	(pg.h/mL)	48190.73 ± 11668.71	24.21	53452.63 ± 12820.39	23.98
AUC_{0-inf}	(pg.h/mL)	49787.07 ± 12053.23	24.21	55690.49 ± 12691.52	22.79
C_{max}	(pg.h/mL)	7498.57 ± 1968.38	26.25	6879.09 ± 1486.53	21.61
T_{max}	(h)	3.63 ± 0.57	15.70	6.42 ± 1.08	16.89
K_{el}	(h^{-1})	0.2391 ± 0.0428	17.91	0.2321 ± 0.0342	14.75
$T_{1/2}$	(h)	3.00 ± 0.64	21.32	3.05 ± 0.48	15.74

【表２３】

表　２３．製剤３における薬物動力学パラメーター

パラメーター		処置３，絶食 平均 ± SD	CV(%)	処置４，摂食 平均 ± SD	CV(%)
AUC_{0-t}	(pg.h/mL)	48057.06 ± 14743.87	30.68	54128.75 ± 14787.94	27.32
AUC_{0-inf}	(pg.h/mL)	49984.68 ± 14873.03	29.76	56315.66 ± 14779.59	26.24
C_{max}	(pg.h/mL)	6080.97 ± 2048.60	33.69	6959.07 ± 1559.34	22.41
T_{max}	(h)	3.46 ± 0.89	25.76	4.42 ± 0.56	12.62
K_{el}	(h^{-1})	0.2009 ± 0.0468	23.32	0.2057 ± 0.0390	18.97
$T_{1/2}$	(h)	3.65 ± 0.97	26.52	3.49 ± 0.70	20.01

【表２４】

表　２４．Ritalin SR　における薬物動力学パラメーター

パラメーター	平均 ± SD	CV (%)
AUC_{0-t} (pg.h/mL)	47404.51 ± 12754.66	26.91
AUC_{0-inf} (pg.h/mL)	49252.17 ± 12841.52	26.07
C_{max} (pg/mL)	6783.09 ± 1496.65	22.06
T_{max} (h)	3.50 ± 0.43	12.18
K_{el} (h^{-1})	0.2282 ± 0.0320	14.01
$T_{1/2\ el}$ (h)	3.10 ± 0.47	15.14

【０１６２】
対数変換されたC_{max}データに関して実施されるANOVAおよびダンカンの多重検定の結果から、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が明らかになる。ダンカンの多重検定によれば、処置３のC_{max}は、処置４および５のC_{max}と有意に相違した。しかし、ダンカンの多重検定では、処置１と処置２、または処置１と処置５との間に、統計的に有意な相違は認められなかった。上記データに関して実施された統計的分析を以下の表25にまとめる：
【表２５】

表　２５

C_{max} (pg/mL)	TRT 1 vs. TRT 2	TRT 3 vs. TRT 4	TRT 1 vs. TRT 5	TRT 3 vs. TRT 5
比率	103.73%	84.78%	109.25%	87.40%
90％幾何 C. I.	98.94% ～ 115.14%	78.59% ～ 91.45%	101.28% ～ 117.85%	81.05% ～ 94.26%

【０１６３】
対数変換されたT_{max}データに関して実施されたANOVAおよびダンカンの多重検定により、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が明らかになった。ダンカンの多重検定によれば、処置１と２、処置３と４の該パラメーターに、統計的に有意な相違が認められた。また、ダンカンの多重検定では、処置１と３、処置３と５の比較において、T_{max}に、統計的に有意な相違は認められなかった。
【０１６４】
$T_{1/2\ el}$データに関して実施されたANOVAにより、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が明らかになった。ダンカンの多重検定によれば、処置１と３、処置３と４、ならびに、処理１と５の$T_{1/2\ el}$には、統計的に有意な相違は認められなかった。しかし、ダンカンの多重検定では、処置３と５の該パラメーターに、統計的に有意な相違が認められた。
【０１６５】
K_{el}データに関して実施されるANOVAにより、このパラメーターについて各処置間で、統計的に有意な相違が明らかになる。ダンカンの多重検定では、処置１と２、処置３と４、または処置１と５を比較した際、K_{el}に各処置間で統計的に有意な相違は認められなかった。しかし、ダンカンの多重検定により、処置３と５の該パラメーターに、統計的に有意な相違が認められた。
【０１６６】
対数変換されたAUC_{0-t}データに関して実施されたANOVAおよびダンカンの多重検定により

、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が明らかになる。ダンカンの多重検定によれば、処置１および３のAUC_{0-t}は、処置２および４のAUC_{0-t}とはそれぞれ有意に相違した。しかし、ダンカンの多重検定では、処置１と処置５、または処置３と処置５をそれぞれ比較した際、該パラメーターに、統計的に有意な相違は検出されなかった。上記データに関して実施された統計的分析を以下の表26にまとめる：

【表２６】

表　２６

AUC_{0-t} (pg·h/mL)	処置１対 処置２	処置３対 処置４	処置１対 処置５	処置３対 処置５
比率	89.21%	88.23%	101.82%	100.63%
90％幾何 C. I.	84.03%～ 94.71%	83.10%～ 93.67%	95.91%～ 108.10%	94.81%～ 106.81%

【０１６７】

対数変換されたAUC_{0-inf}データに関して実施されるANOVAおよびダンカンの多重検定により、各処置間で、該パラメーターの、統計的に有意な相違が明らかになる。ダンカンの多重検定によれば、処置１および３のAUC_{0-inf}は、処置２および４のAUC_{0-inf}とはそれぞれ有意に相違した。しかし、ダンカンの多重検定では、処置１と処置３、または処置３と処置５を比較した際、該パラメーターに、統計的に有意な相違は認められなかった。上記データに関して実施された統計的分析を以下の表27にまとめる：

【表２７】

表　２７

AUC_{0-inf} (pg·h/mL)	TRT 1 vs. TRT 2	TRT 3 vs. TRT 4	TRT 1 vs. TRT 5	TRT 3 vs. TRT 5
比率	88.33%	88.14%	101.14%	100.82%
90％幾何 C. I.	83.50%～ 93.44%	83.32%～ 93.24%	95.61%～ 106.99%	95.33% ～ 106.63%

【０１６８】

処置１（製剤２、絶食時）対処置２（製剤２、摂食時）

ANOVAでは、対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}、ならびに、非変換のT_{max}、$T_{1/2el}$およびK_{el}に関して、摂食条件および絶食条件、すなわち処置１および処置２間で、統計的に有意な相違が認められた。ダンカンの多重検定によれば、処置１および２の対数変換AUC_{0-t}とAUC_{0-inf}、ならびに、非変換T_{max}に統計的に有意な相違が認められた。しかし、ダンカンの多重検定では、対数変換されたC_{max}と、非変換$T_{1/2el}$およびK_{el}に、各処置間で、統計的に有意な相違は認められなかった。すべての製剤比、ならびに、相対平均AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}の90％幾何信頼区間は、以下の表２８に示されるように80～125％の範囲内に認められた。従って、製剤２については、食物が、メチルフェニデートの吸収度を増加することが明らかである。しかし、この食物効果は、平均して20％に満たない。：

【表２８】

表　２８

製剤２，（摂食）対（絶食）

	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
比率[1]	112.09%	113.21%	93.69%
90％幾何C.I.[2]	105.58％～119.00％	107.03％～119.76％	86.85％～101.07％

[1]式：$e^{(製剤2(摂食)-製剤2(絶食))}\times100$による幾何平均を使用して計算

[2]自然対数変換データを使用した90％幾何信頼区間

【０１６９】

処置３（製剤３、絶食時）対処置４（製剤３、摂食時）

ANOVAでは、対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}、ならびに、非変換のT_{max}、$T_{1/2el}$およびK_{el}に関して、各処置間で、統計的に有意な相違が認められた。ダンカンの多重検定によれば、処置３および４の対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}、ならびに、非変換のT_{max}に、統計的に有意な相違が認められた。しかし、ダンカンの多重検定では、$T_{1/2el}$およびK_{el}については、各処置間に統計的に有意な相違が認められなかった。C_{max}の幾何信頼区間が90％を下回る以外は、すべての製剤比、ならびに、相対平均AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}の90％幾何信頼区間は、以下の表29に示されるように、80～125％の範囲内に認められた。従って、製剤３については、食物が、メチルフェニデートの吸収度を増加することが明らかである。しかし、この食物効果は、平均して20％に満たない。

【０１７０】

【表２９】

表　２９

製剤３，（摂食）対（絶食）

	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
比率[1]	113.35%	113.45%	117.96%
90％幾何C.I.[2]	106.76％～120.33％	107.25％～120.01％	109.35％～127.25％

[1]式：$e^{(製剤3(摂食)-製剤3(絶食))}\times100$による幾何平均を使用して計算

[2]自然対数変換データを使用した90％幾何信頼区間

【０１７１】

処置１（製剤２、絶食時）対処置５（Ritalin SR（商標登録）、絶食時）

ANOVAにより、対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}、ならびに、非変換のT_{max}、$T_{1/2el}$およびK_{el}に関して、各処置間で、統計的に有意な相違が認められた。ダンカンの多重検定によれば、処置１および５のすべてのパラメーターに、統計的に有意な相違は認められなかった。以下の表30に示すように、すべての製剤比、ならびに、対照製剤に対する試験製剤の相対平均AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}の90％幾何信頼区間は、80～125％の範囲内に認められた。従って、製剤２は、絶食条件下で、対照製剤Ritalin SR（商標登録）

と生体内利用率が等価である。

【０１７２】

【表３０】

表　３０

製剤２(絶食)対Ritalin SR(絶食)

	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
比率[1]	101.82%	101.14%	106.99%
90%幾何 C.I.[2]	95.91%～108.10%	95.61%～106.99%	101.28%～117.85%

[1]式：$e^{(製剤2(絶食)-Ritalin\ SR(絶食))}\times 100$による幾何平均を使用して計算

[2]自然対数変換データを使用した90%幾何信頼区間

【０１７３】

処置３（製剤３、絶食時）対処置５（Ritalin SR（商標登録）、絶食時）

ANOVAにより、対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}、ならびに、非変換のT_{max}、$T_{1/2el}$およびK_{el}に関して、各処置間で、統計的に有意な相違が認められた。ダンカンの多重検定によれば、処置３および５の対数変換されたC_{max}、ならびに、非変換の$T_{1/2el}$およびK_{el}に、統計的に有意な相違が認められた。しかし、ダンカンの多重検定では、対数変換されたAUC_{0-t}およびAUC_{0-inf}、ならびに、非変換のT_{max}に、各処置間で、統計的に有意な相違は認められなかった。以下の表31に示すように、すべての製剤比、ならびに、対照製剤に対する試験製剤の相対平均AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}およびC_{max}の90%幾何信頼区間は、80～125%の範囲内に認められた。従って、製剤３は、絶食条件下で、対照製剤Ritalin SR（商標登録）と生体内利用率が等価である。

【０１７４】

【表３１】

表　３１

製剤３(絶食)対Ritalin SR(絶食)

	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
比率[1]	101.63%	100.82%	87.40%
90%幾何 C.I.[2]	94.81%～106.81%	95.33%～106.63%	81.05%～94.26%

[1]式：$e^{(製剤3(絶食)-Ritalin\ SR(絶食))}\times 100$による幾何平均を使用して計算

[2]自然対数変換データを使用した90%幾何信頼区間

【０１７５】

結論

Ritalin SR（商標登録）に対する製剤２の生物学的利用能は、絶食条件下で、許容可能であった（相対AUC_{inf} 101%、摂食条件下では試験せず）。

【０１７６】

絶食条件下でのRitalin SR（商標登録）の生物学的利用能は、実施例７に記載したように

、Ritalin IR（商標登録）のそれと類似している（それぞれ、AUC_{inf} 29.2対46.5ng.h/mL）。文献データによれば、Ritalin （商標登録）IRおよびSRは、同等の速度で吸収されることがわかっており、これは、実施例７および８に示した試験の比較が妥当であることを示している。

【０１７７】

製剤１および２の生物学的利用能は、絶食および摂食条件下で、類似している（絶食時：49.8.対51.2 ng.h/mL；摂食時：55.7対57.9 ng.h/mL）。

【０１７８】

製剤2およびRitalin SR（商標登録）の平均曲線から、血漿MPHの初期上昇速度は、Ritalin SR（商標登録）と比較して、製剤2の方が若干速い。摂食条件下では、製剤２での血漿MPHの上昇速度は、低下し、絶食時の製剤２および絶食時のRitalin SR（商標登録）と比較して、T_{max}が遅れる。

【０１７９】

Ritalin SR（商標登録）に対する製剤３の生物学的利用能は、絶食条件下で、許容可能であった（相対AUC_{inf} 100.8%、摂食条件下では試験せず）。

【０１８０】

製剤１および３の生物学的利用能は、絶食および摂食条件下で、類似している（絶食時：50.0対51.2 ng.h/mL；摂食時：56.3対57.9 ng.h/mL）。また、製剤２および３がほとんど同じAUC値を有することにも留意すべきである。

【０１８１】

製剤３およびRitalin SR（商標登録）の平均曲線から、血漿MPH濃度の初期上昇速度は、Ritalin SR（商標登録）と比較して、製剤３の方が若干速い。

【０１８２】

製剤２とは対照的に、濃度の初期上昇速度に対する食物の影響は最小限である。製剤３が、腸溶性コーティングを含まないことから、これは、腸溶性コーティングが、同じビーズの一部である（製剤１の場合、IRコーティングの下）場合と、別個のビーズである（製剤２のように）場合の両方で、食物が、腸溶性コーティングを含む製剤のIR成分からの初期放出を遅らせることを示唆している。

【０１８３】

また、製剤２とは対照的に、製剤３の平均曲線のT_{max}は、絶食および摂食条件下で、Ritalin SR（商標登録）のそれと同様の時間に出現する。製剤２（および製剤１）については、摂食条件下の第２吸収段階のT_{max}が、Ritalin SR（商標登録）に対して、実質的に遅れている。

【０１８４】

結論－実施例７および８

１．少なくとも絶食条件下で、初期上昇速度が高く、且つ、効果が長く持続する。絶食条件下で長く続くプラトー・プロフィールから、摂食条件下での二相プロフィールへの変換は、予想通りである。これらの条件は、極端な「食物ストレス」を示すことから、正常の食事と時間を組み合わせて投与すれば、中間のプロフィールを提供すると推測できる。また、正常の食事スケジュールでは、子供の胃内容排出は、高脂肪の食事を取った成人より速いため、第２吸収段階が、早く起こると共に、12時間以降は濃度が低下する傾向があると考えられる。従って、製剤１は、急速に効果を発揮し、且つ効果が長く持続する、という２つの目的を満たす。

【０１８５】

２．製剤２はまた、絶食条件下でRitalin SR（商標登録）と非常に類似しているが、摂食条件下ではピークの遅れが認められ、その結果、投与後６時間以降、血漿MPH濃度が、Ritalin SR（商標登録）（絶食時）より高くなる。製剤２の制御放出性成分は、製剤１より放出が速く、血漿MPH濃度は、投与後10時間から、製剤２の方が低い。

【０１８６】

３．全体として、製剤３（腸溶性コーティングなし）は、絶食および摂食の両条件下で、

Ritalin SR（商標登録）と非常に類似したプロフィールを有する。製剤３のIR成分により、絶食条件下のRitalin SR（商標登録）と比較して、初期吸収速度が増加する。同日中で時間が経過すると、２つの製剤の濃度は類似してくることから、全用量の成分の放出を遅らせない限り、高い初期上昇速度と、同日の時間経過後の濃度増加は、同じ用量では不可能であるという考えが確認された。

【０１８７】

上の実施例は、限定的なものではない。当業者にとって、本発明の多くのバリエーションが自明であるし、本請求の範囲の技術的範囲に含まれると予想することができる。

【０１８８】

以下の図面は、本発明の実施形態の実例であり、請求の範囲により定義される本発明の範囲を限定するものではない。

【図面の簡単な説明】

【図１】　図１は、被検者を絶食条件下で製剤１およびRitalin(登録商標)で処置した場合のメチルフェニデート(methylphenidate)の平均血漿濃度を、時間の関数としてグラフ上で比較したものである。

【図２】　図２は、被検者を摂食条件下で製剤１およびRitalin(登録商標)で処置した場合のメチルフェニデートの平均血漿濃度を、時間の関数としてグラフ上で比較したものである。

【図３】　図３は、被検者を絶食条件下および摂食条件下で製剤１で処置した場合のメチルフェニデートの平均血漿濃度を、時間の関数としてグラフ上で比較したものである。

【図４】　図４は、被検者を絶食条件下および摂食条件下でRitalin(登録商標)で被験者を処置した場合のメチルフェニデートの平均血漿濃度を、時間の関数としてグラフ上で比較したものである。

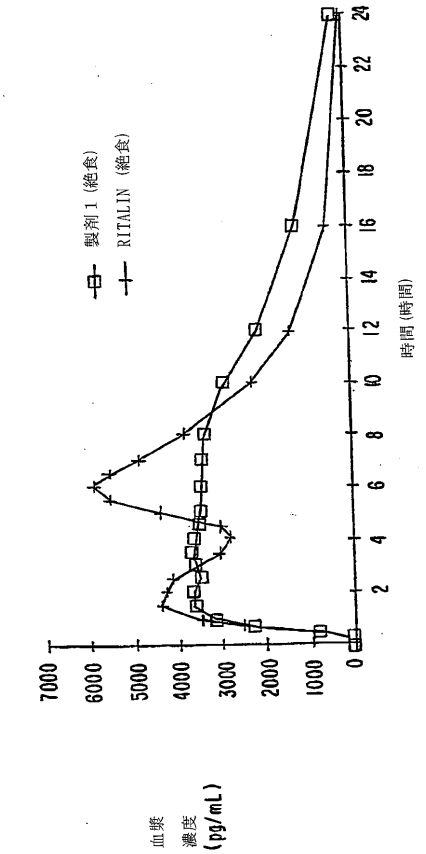
【図５】　図５は、被検者を、絶食条件下および摂食条件下で製剤２で処置した場合と、絶食条件下でRitalin(登録商標)SRで処置した場合とのメチルフェニデートの平均血漿濃度を、時間の関数としてグラフ上で比較したものである。

【図６】　図６は、被検者を、絶食条件下および摂食条件下で製剤３で処置した場合と、絶食条件下でRitalin(登録商標)SRで処置した場合とのメチルフェニデートの平均血漿濃度を、時間の関数としてグラフ上で比較したものである。

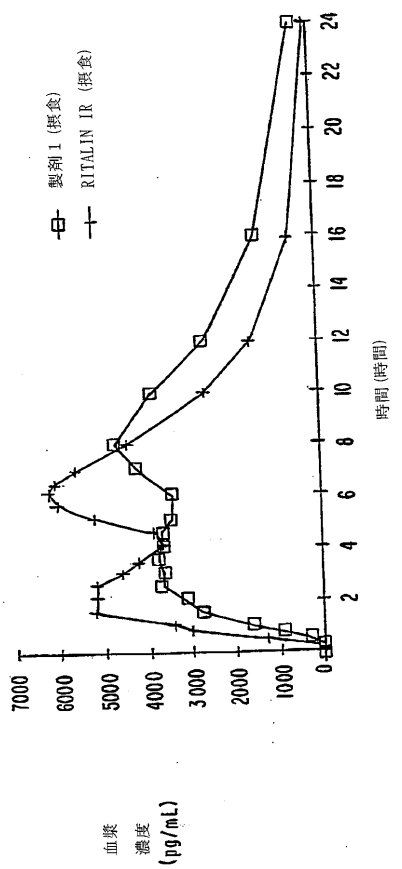
【図７】　図７は、被検者を絶食条件下で製剤２および製剤３で処置した場合のメチルフェニデートの平均血漿濃度を、時間の関数としてグラフ上で比較したものである。

【図８】　図８は、被検者を摂食条件下で製剤２および製剤３で処置した場合のメチルフェニデートの平均血漿濃度を、時間の関数としてグラフ上で比較したものである。

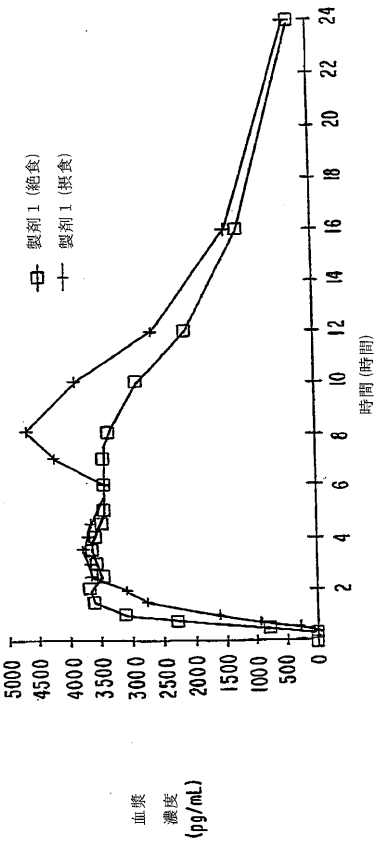
【図１】


製剤１（絶食）
RITALIN（絶食）
血漿濃度（pg/mL）
時間（時間）

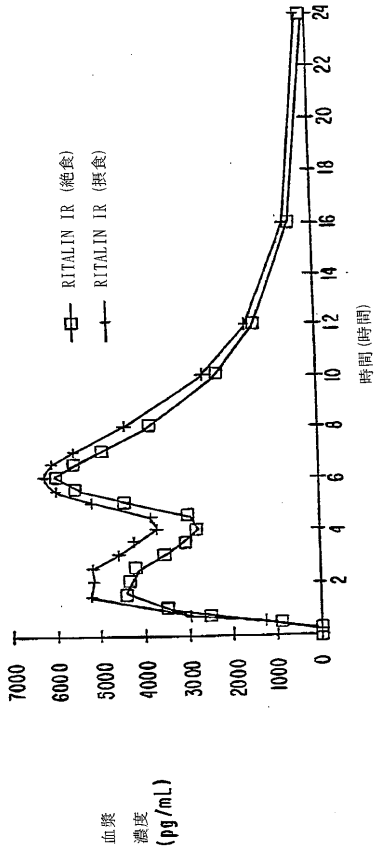
【図２】


製剤１（摂食）
RITALIN IR（摂食）
血漿濃度（pg/mL）
時間（時間）

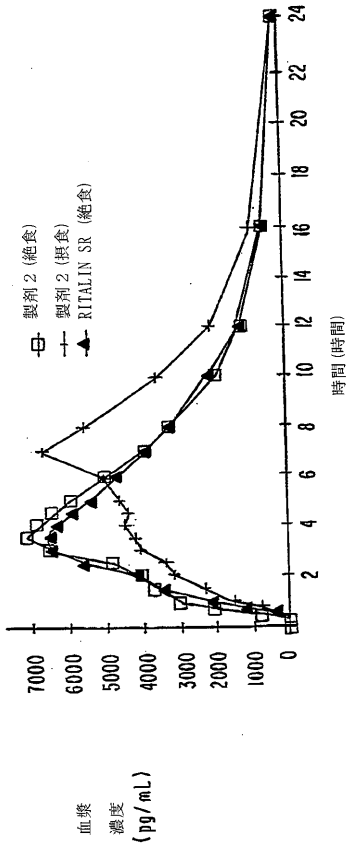
【図３】


製剤１（絶食）
製剤１（摂食）
血漿濃度（pg/mL）
時間（時間）

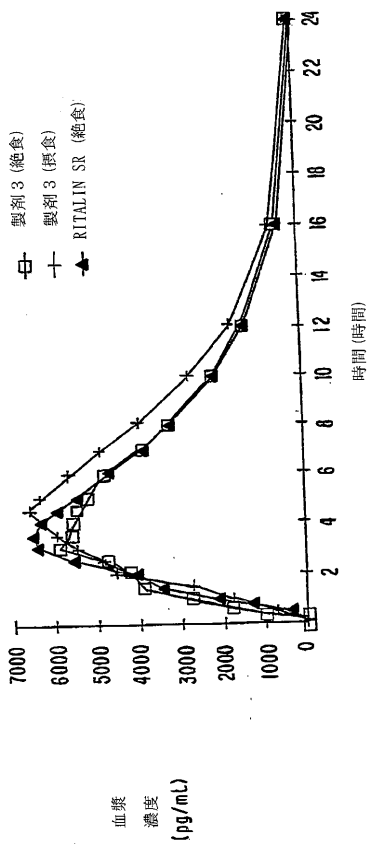
【図４】


RITALIN IR（絶食）
RITALIN IR（摂食）
血漿濃度（pg/mL）
時間（時間）

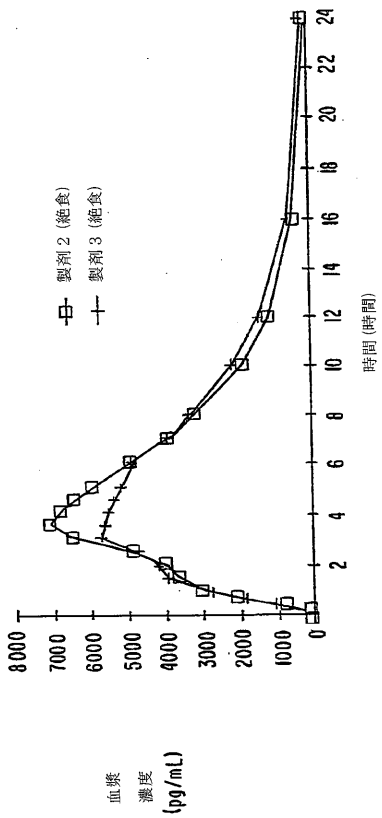
【図５】


製剤２（絶食）
製剤２（摂食）
RITALIN SR（絶食）
血漿濃度（pg/mL）
時間（時間）

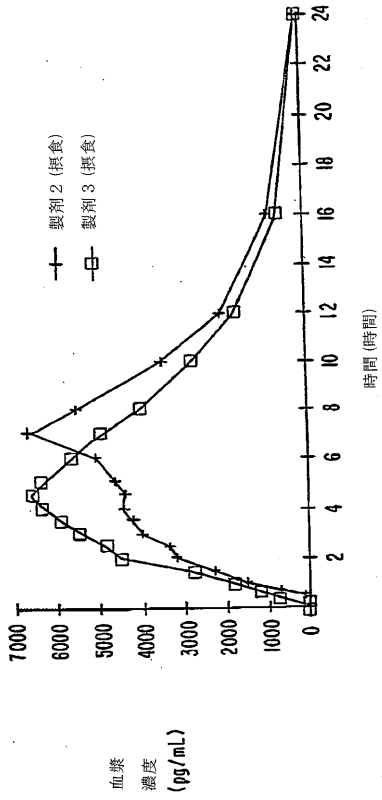
【図６】


製剤３（絶食）
製剤３（摂食）
RITALIN SR（絶食）
血漿濃度（pg/mL）
時間（時間）

【図７】


製剤２（絶食）
製剤３（絶食）
血漿濃度（pg/mL）
時間（時間）

【図８】


製剤２（摂食）
製剤３（摂食）
血漿濃度（pg/mL）
時間（時間）

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
Ａ６１Ｐ 25/14 (2006.01) Ａ６１Ｐ 25/14

(72)発明者 クリスナムアシー，シンナイアム，エヌ.
カナダ国 エル１ダブリュ ３ダブリュ８ オンタリオ，ピッカーリング，グラナイト コート５７５
(72)発明者 ダーク，アンドリュウ
カナダ国 エル１ダブリュ ３ダブリュ８ オンタリオ，ピッカーリング，グラナイト コート５７５

審査官 ▲高▼岡 裕美

(56)参考文献 特開平０６－０２４９６１（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－００２６５０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９８／０１４１６８（WO，Ａ１）
米国特許第０５８３７２８４（ＵＳ，Ａ）
特開平０７－２５２１４０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 9/00-9/72
A61K 47/00-47/48